



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

0471

BUENOS AIRES, **16** ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015267-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG 25 mg – 50 mg; aprobada por Certificado Nº 56.102.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0471

Que a fojas 263 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG 25 mg - 50 mg; aprobada por Certificado N° 56.102 y Disposición N° 1261/11, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 85, 91 a 109 y 115 a 133, para los prospectos y de fojas 86 a 90, 110 a 114 y 134 a 138, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1261/11 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 85 y la información para el paciente autorizada por las fojas 86 a 90, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

0471

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.102 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015267-14-7

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

0471


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....**0.4.7.1**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.102 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG 25 mg - 50 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1261/11.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-013077-10-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición Nº 4011/13.	Prospectos de fs. 67 a 85, 91 a 109 y 115 a 133, corresponde desglosar de fs. 67 a 85. Información para el paciente de fs. 86 a 90, 110 a 114 y 134 a 138, corresponde desglosar de fs. 86 a 90.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.102 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **16 ENE 2015**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-015267-14-7

DISPOSICIÓN N°

0470

Jfs

Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

0771



PROYECTO DE PROSPECTO

REVOLADE® ELTROMBOPAG 25 mg – 50 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa/Española

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de **REVOLADE®** 25 mg contiene:

Eltrombopag olamina 31,9 mg (equivalentes a 25 mg de eltrombopag); Manitol 29,7 mg; Celulosa microcristalina 253,7 mg; Povidona K30 3,2 mg; Glicolato sódico de almidón (Tipo A) 28,0 mg; Estearato de magnesio 3,5 mg; Opadry Blanco YS-1-7706-G 14,0 mg.

Cada comprimido recubierto de **REVOLADE®** 50 mg contiene:

Eltrombopag olamina 63,8 mg (equivalentes a 50 mg de eltrombopag); Manitol 59,5 mg; Celulosa microcristalina 188,9 mg; Povidona K30 6,4 mg; Glicolato sódico de almidón (Tipo A) 28,0 mg; Estearato de magnesio 3,5 mg; Opadry Marrón 03B26716 14,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hemostáticos sistémicos (Código ATC: B02BX05).

INDICACIONES

Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con PTI Crónica

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con trombocitopenia inmune (idiopática) (PTI) crónica que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas, o la esplenectomía.

Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el mantenimiento de la terapia a base de interferón.

Tratamiento de la anemia Aplásica Severa

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

Limitaciones de uso

- **REVOLADE®** sólo se debe usar en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y la condición clínica aumentan el riesgo de sangrado.
- **REVOLADE®** se debe usar sólo en pacientes con hepatitis C crónica cuyo grado de trombocitopenia impide el inicio de la terapia a base de interferón o limita la capacidad para mantener la terapia a base de interferón.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en combinación con fármacos antivirales de acción directa usados sin interferon para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.—

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Descripción

Los comprimidos de **REVOLADE®** (eltrombopag) contienen eltrombopag olamina, una pequeña molécula agonista del receptor de trombopoyetina (TPO) para administración oral. El eltrombopag interactúa con el dominio de membrana del receptor de TPO (también conocido como cMpl) que conduce al aumento de la producción de plaquetas. Cada comprimido contiene eltrombopag olamina en la cantidad equivalente a 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, ó 100 mg de eltrombopag como ácido libre.

El eltrombopag olamina es una hidrazona bifenilo. El nombre químico del eltrombopag olamina es 3'-((2Z)-2-{1-(3,4-dimetilfenilo)-3-metilo-5-oxo-1,5-dihidro-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxi-3-ácido

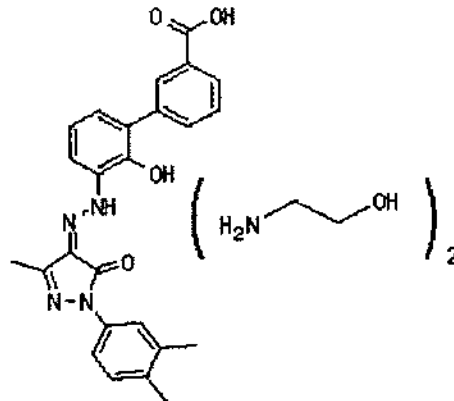
51

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

0471



bifenilcarboxílico-2-aminoetanol (1:2). Tiene la fórmula molecular $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2$ ($C_{25}H_{22}NO$). El peso molecular es de 564,65 para el eltrombopag olamina y 442,5 para el eltrombopag como ácido libre. El eltrombopag olamina tiene la siguiente fórmula estructural:



El eltrombopag olamina es prácticamente insoluble en tampón acuoso a través de un rango de pH de 1 a 7,4, y es escasamente soluble en agua.

Mecanismo de Acción

Eltrombopag es un agonista del receptor de TPO de pequeña molécula biodisponible por vía oral, que interactúa con el dominio transmembrana del receptor de la TPO humana e inicia las cascadas de señalización que inducen la proliferación y la diferenciación de los megacariocitos a partir de las células progenitoras de la médula ósea.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Eltrombopag se absorbe con una concentración máxima que se produce 2 a 6 horas después de la administración oral. Sobre la base de la excreción urinaria y de los productos de biotransformación eliminados en las heces, la absorción oral de los materiales relacionados con el fármaco después de la administración de una dosis única de 75 mg de solución se calculó en por lo menos el 52%.

Se realizó un estudio abierto, randomizado, cruzado para evaluar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de eltrombopag. Un desayuno estándar de alto contenido graso disminuyó el $ABC_{0-\infty}$ de eltrombopag en plasma de forma significativa en aproximadamente un 59% y la C_{max} en un 65% y retrasó el T_{max} en 1 hora. El contenido de calcio de esta comida también puede haber contribuido a esta disminución de la exposición.

Distribución

La concentración de eltrombopag en las células de la sangre es aproximadamente del 50% al 79% de las concentraciones en plasma basado en un estudio con radiomarcador. Los estudios *in vitro* sugieren que eltrombopag se une fuertemente a las proteínas plasmáticas humanas (>99%). Eltrombopag es un sustrato de la BCRP, pero no es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) o de OATP1B1.

Metabolismo

Eltrombopag absorbido se metaboliza ampliamente, principalmente a través de vías que incluyen la escisión, la oxidación y la conjugación con el ácido glucurónico, glutatión o cisteína. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de eltrombopag. UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la glucuronidación de eltrombopag.

Eliminación

La principal vía de excreción de eltrombopag es a través de las heces (59%), y el 31% de la dosis se encuentra en la orina. Eltrombopag inalterado en las heces representa aproximadamente el 20% de la

dosis; eltrombopag inalterado no es detectable en orina. La vida media de eliminación plasmática de eltrombopag es de aproximadamente 21 a 32 horas en sujetos sanos y de 26 a 35 horas en los pacientes con PTI.

Interacciones Farmacológicas

Antiácidos que contienen Cationes Polivalentes: En un estudio clínico, la administración concomitante de 75 mg de REVOLADE® con un antiácido que contiene un catión polivalente (1,524 mg de hidróxido de aluminio, 1,425 mg de carbonato de magnesio, y alginato de sodio) a 26 sujetos adultos sanos disminuyó el ABC_{0-∞} y la C_{máx} plasmática de eltrombopag en aproximadamente un 70%. La contribución del alginato de sodio en esta interacción no se conoce.

Enzimas del Citocromo P450 (CYP): En un estudio clínico, la administración de 75 mg de REVOLADE® una vez por día durante 7 días a 24 sujetos sanos de sexo masculino no mostró inhibición o inducción del metabolismo de una combinación de sustratos de investigación del CYP1A2 (cafeína), del CYP2C19 (omeprazol), del CYP2C9 (flurbiprofeno), o del CYP3A4 (midazolam) en los seres humanos. Los sustratos de investigación del CYP2C8 no fueron evaluados en este estudio.

Rosuvastatina: En un estudio clínico, la administración concomitante de 75 mg de REVOLADE® una vez por día durante 5 días con una dosis única de 10 mg del sustrato de OATP1B1 y de BCRP, rosuvastatina, a 39 sujetos adultos sanos aumentó el ABC_{0-∞} en un 55% y la C_{máx} en un 103% de la rosuvastatina en plasma.

Inhibidores de la Proteasa del VIH: En un estudio clínico, la administración concomitante de dosis repetidas de 400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir dos veces por día con una dosis única de 100 mg de REVOLADE® a 40 sujetos adultos sanos disminuyó el ABC_{0-∞} de eltrombopag en plasma en un 17%.

Inhibidores de la proteasa del VHC: En un estudio clínico, la administración concomitante de dosis repetida de 750 mg de telaprevir cada 8 horas u 800 mg de boceprevir cada 8 horas con una dosis única de 200 mg de REVOLADE® a sujetos adultos sanos no alteró ABC_{0-∞} del telaprevir, boceprevir o eltrombopag en plasma ni el C_{máx} a un alcance significativo.

Interferón Pegilado alfa 2a + Ribavirina e Interferón Pegilado alfa 2b + Ribavirina: La farmacocinética de eltrombopag, tanto en presencia como en ausencia de tratamiento con interferón pegilado alfa 2a y 2b se evaluó utilizando un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con hepatitis C crónica. Los estimados de la depuración del modelo de PK poblacional no indican diferencias significativas en la depuración de eltrombopag en presencia de tratamiento con interferón pegilado alfa más ribavirina.

Estudios in vitro: Eltrombopag es un inhibidor del CYP2C8 y del CYP2C9 *in vitro*. Eltrombopag es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, y UGT2B15 *in vitro*. Eltrombopag es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1 y BCRP *in vitro*.

Poblaciones Especiales

Origen Étnico: Sobre la base de dos análisis de PK poblacional de concentraciones de eltrombopag en pacientes con PTI y con hepatitis C crónica, los sujetos de Asia Oriental (por ejemplo, japonés, chino, taiwanés y coreano) evidenciaron concentraciones plasmáticas de eltrombopag de un 50 a un 55% más altas en comparación con los sujetos que no son de Asia Oriental (Ver **Posología y Modo de Administración**). En por lo menos un estudio de farmacología clínica se observó una exposición sistémica al eltrombopag de aproximadamente un 40% más alta en sujetos Afroamericanos sanos. El efecto del origen étnico Afro-Americano en la exposición y en la seguridad y eficacia relacionada con eltrombopag no ha sido establecido.

Insuficiencia Hepática: En un estudio de farmacocinética, se comparó la disposición de una dosis única de 50 mg de REVOLADE® en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa con la de sujetos con función hepática normal. El grado de insuficiencia hepática se basó en el puntaje Child-Pugh. El ABC_{0-∞} de eltrombopag en plasma fue un 41% más alto en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) en comparación con los sujetos con función hepática normal. El ABC_{0-∞} de eltrombopag en plasma fue aproximadamente dos veces más alto en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y severa (Child-Pugh Clase C). En estos pacientes la vida media de eltrombopag se prolongó en 2 veces. En este estudio clínico no se evaluaron los efectos de la unión a proteínas.

5

0471



Enfermedad Hepática Crónica: Un análisis de PK poblacional en pacientes con trombocitopenia con enfermedad hepática crónica después de la administración de dosis repetidas de eltrombopag demostró que la insuficiencia hepática leve produjo valores del $ABC_{(0-1)}$ de eltrombopag en plasma del 87% a 110% más alto y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores del $ABC_{(0-1)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente 141% a 240% más alto en comparación con los pacientes con función hepática normal. La vida media de eltrombopag se prolongó en 3 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve y en 4 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En este estudio clínico no se evaluaron los efectos de la unión a proteínas.

Hepatitis C Crónica: Un estudio de PK poblacional en 28 adultos sanos y en 635 pacientes con hepatitis C crónica demostró que los pacientes con hepatitis C crónica tratados con **REVOLADE**[®] tuvieron valores del $ABC_{(0-1)}$ más altos en comparación con los sujetos sanos, y el $ABC_{(0-1)}$ aumentó con el aumento del puntaje Child-Pugh. Los pacientes con hepatitis C crónica e insuficiencia hepática leve presentaron $ABC_{(0-1)}$ plasmáticos más altos en aproximadamente un 100% a un 144% en comparación con los sujetos sanos. En este estudio clínico no se evaluaron los efectos de la unión a proteínas.

Insuficiencia Renal: La disposición de una dosis única de 50 mg de **REVOLADE**[®] en pacientes con insuficiencia renal leve (Clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (Clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) y severa (Clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), se comparó con sujetos con función renal normal. El promedio del $ABC_{0-\infty}$ total de eltrombopag en plasma fue del 32% al 36% más bajo en los sujetos con insuficiencia renal leve a moderada y del 60% más bajo en los sujetos con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición de eltrombopag libre (activo).

Evaluación de Riesgo de Prolongación del QT / QTc

No hay evidencia alguna de un efecto de prolongación del QT / QTc de **REVOLADE**[®] a dosis de hasta 150 mg por día durante 5 días. Los efectos de **REVOLADE**[®] en dosis de hasta 150 mg por día durante 5 días (dosis supraterapéuticas) sobre el intervalo QT/QTc fueron evaluados en un estudio doble ciego, randomizado, cruzado, controlado por placebo y con control positivo (400 mg de moxifloxacina, dosis única por vía oral) en sujetos adultos sanos. La sensibilidad del ensayo quedó confirmada por la prolongación significativa del intervalo QTc por la moxifloxacina.

Estudios clínicos

PTI Crónica

La eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica se evaluaron en 3 estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo y en un estudio de extensión abierto.

Estudios 1 y 2: En los estudios 1 y 2, los pacientes que habían completado por lo menos un tratamiento previo para PTI y que tenían un recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/l$ fueron randomizados para recibir, o bien, **REVOLADE**[®] o placebo diariamente durante hasta 6 semanas, seguido por 6 semanas sin tratamiento. Durante los estudios, **REVOLADE**[®] o placebo era discontinuado si el recuento de plaquetas era superior a $200 \times 10^9/l$. El criterio de valoración de eficacia primaria fue la tasa de respuesta, definido como un cambio en el recuento de plaquetas de la evaluación basal de $<30 \times 10^9/l$ a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento durante el período de tratamiento.

La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años y el 60% eran mujeres. Aproximadamente el 70% de los pacientes había recibido por lo menos 2 tratamientos previos para la PTI (predominantemente corticosteroides, inmunoglobulinas, rituximab, terapias citotóxicas, danazol y azatioprina) y el 40% de los pacientes se había sometido a esplenectomía. La mediana de los recuentos plaquetarios basales (aproximadamente $18 \times 10^9/l$) fue similar entre los grupos de tratamiento.

En el estudio 1, se randomizaron 114 pacientes (2:1) para recibir 50 mg de **REVOLADE**[®] o placebo. En el estudio 2, se randomizaron 117 pacientes (1:1:1) entre placebo ó 1 de 3 regímenes de dosis de **REVOLADE**[®], 30 mg, 50 mg, ó 75 mg administrado cada uno una vez por día.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de eficacia primaria de cada estudio para los grupos que recibieron placebo y los grupos de pacientes que recibieron el régimen de 50 mg diarios de **REVOLADE**[®].

Tabla 1. Tasas de Respuesta de Recuento de Plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/l$) en los Estudios 1 y 2 en Adultos Con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

0471



Estudio	REVOLADE® 50 mg Diarios	Placebo
1	43/73 (59%) ^a	6/37 (16%)
2	19/27 (70%) ^a	3/27 (11%)

^aValor de $p < 0,001$ para REVOLADE® versus placebo.

La respuesta del recuento de plaquetas con REVOLADE® fue similar entre los pacientes que habían sido sometidos o no a una esplenectomía. En general, los aumentos en los recuentos de plaquetas fueron detectados 1 semana después del inicio de REVOLADE® y la respuesta máxima se observó después de 2 semanas de tratamiento. En los grupos que recibieron placebo y la dosis de 50 mg de REVOLADE®, el medicamento del estudio se discontinuó debido a un aumento de los recuentos de plaquetas $> 200 \times 10^9/l$ en el 3% y el 27% de los pacientes, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento con la dosis de 50 mg de REVOLADE® fue de 42 días en el Estudio 1 y de 43 días en el Estudio 2.

De los 7 pacientes que fueron sometidos a desafíos hemostáticos, en 3 de los 3 pacientes del grupo placebo y en 0 de los 4 pacientes tratados con REVOLADE® se requirieron medicamentos adicionales para la PTI. Los procedimientos quirúrgicos representaron la mayor parte de los desafíos hemostáticos. La hemorragia que requiere transfusión se produjo en un paciente del grupo con placebo y en ninguno de los pacientes tratados con REVOLADE®.

Estudio 3: En este estudio, se randomizaron (2:1) 197 pacientes para recibir, o bien 50 mg de REVOLADE® una vez por día ($n = 135$) o placebo ($n = 62$) durante 6 meses, tiempo durante el cual se podía ajustar la dosis de REVOLADE® en base al recuento individual de plaquetas. A los pacientes se les permitió disminuir progresivamente o discontinuar las medicaciones concomitantes para la PTI después de haber sido tratados con REVOLADE® durante 6 semanas. A los pacientes se les permitió recibir tratamientos de rescate en cualquier momento durante el estudio, según se indicara clínicamente. El criterio de valoración primario fue la probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y $\leq 400 \times 10^9/l$ en los pacientes que recibieron REVOLADE® en relación con placebo y se basó en los perfiles de respuesta de los pacientes durante todo el periodo de tratamiento de 6 meses.

La mediana de edad de los pacientes tratados con REVOLADE® y con placebo fue de 47 años y de 52,5 años, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con REVOLADE® y con placebo (47% y 50%, respectivamente) estaban recibiendo medicación concomitante para la PTI (predominantemente, corticosteroides) en el momento de la randomización y tenían recuentos de plaquetas iniciales $\leq 15 \times 10^9/l$ (50% y 48%, respectivamente). Un porcentaje similar de pacientes tratados con REVOLADE® y con placebo (37% y 34%, respectivamente) tenían una esplenectomía previa.

En 134 pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento, se alcanzó una respuesta sostenida de plaquetas (recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y $\leq 400 \times 10^9/l$ durante 6 de las últimas 8 semanas del periodo de tratamiento de 26 semanas en ausencia de medicación de rescate en cualquier momento) en el 60% de los pacientes tratados con REVOLADE®, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con placebo (pacientes esplenectomizados: 51% con REVOLADE®, 8% con placebo; pacientes no esplenectomizados: 66% con REVOLADE®, 11% con placebo). La proporción de pacientes que presentaron respuesta en el grupo de tratamiento con REVOLADE® fue de entre un 37% y un 56% en comparación con un 7% y un 19% en el grupo de tratamiento con placebo para todas las visitas en tratamiento. Los pacientes tratados con REVOLADE® fueron significativamente más propensos para alcanzar un recuento de plaquetas entre $50 \times 10^9/l$ y $400 \times 10^9/l$ durante todo el periodo de tratamiento de 6 meses en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Los resultados del tratamiento se presentan en la Tabla 2 para todos los pacientes enrolados en el estudio.

Tabla 2. Resultados del Tratamiento del Estudio 3 en Adultos Con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Resultado	REVOLADE® N = 135	Placebo N = 62
Media del número de semanas con recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$	11,3	2,4
Requieren terapia de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)

0471



Entre 94 pacientes que recibían otra terapia para la PTI en la evaluación basal, 37 (59%) de 63 pacientes en el grupo con **REVOLADE**[®] y 10 (32%) de 31 pacientes en el grupo con placebo discontinuaron el tratamiento concomitante en algún momento durante el estudio.

Estudio de Extensión: Los pacientes que completaron cualquier estudio clínico previo con **REVOLADE**[®] fueron enrolados en un estudio abierto, de rama única en el cual se intentó disminuir la dosis o eliminar la necesidad de cualquier medicación concomitante para la PTI. **REVOLADE**[®] se administró a 299 pacientes, 249 completaron 6 meses, 210 pacientes completaron 12 meses, y 138 pacientes completaron 24 meses de tratamiento. La mediana del recuento de plaquetas inicial fue de $19 \times 10^9/l$ antes de la administración de **REVOLADE**[®].

Trombocitopenia Asociada con Hepatitis C Crónica

La eficacia y seguridad de **REVOLADE**[®] para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con hepatitis C crónica se evaluaron en dos estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo. En el Estudio 1 se utilizó interferón pegilado alfa 2a (*PEGASYS[®]) más ribavirina para el tratamiento antiviral y en el Estudio 2 se utilizó peginterferón alfa 2b (*PEGINTRON[®]) más ribavirina. En ambos estudios, se enrolaron los pacientes con un recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ y se estratificaron por el recuento de plaquetas, la detección de ARN del VHC y el genotipo del VHC. Los pacientes eran excluidos si tenían evidencia de enfermedad hepática descompensada con un puntaje Child-Pugh > 6 (clase B y C), antecedentes de ascitis o encefalopatía hepática. La mediana de edad de los pacientes en ambos estudios fue de 52 años, el 63% eran hombres y el 74% eran caucásicos. El 69% de los pacientes tenían genotipos del VHC 1, 4, 6 con los restantes genotipos 2 y 3. Aproximadamente el 30% de los pacientes había sido tratado previamente con interferón y ribavirina. La mayoría de los pacientes (90%) tenían fibrosis en puente y cirrosis, como indicado por las pruebas no invasivas. Una proporción similar (95%) de pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían Child-Pugh Clase A (puntaje 5 - 6) en la evaluación basal. Una proporción similar de pacientes (2%) en ambos grupos de tratamiento tenían una Razón Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) $> 1,7$ en la evaluación basal. La mediana de los recuentos de plaquetas basales (aproximadamente $60 \times 10^9/l$) fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los ensayos consistieron de dos fases - una fase de pre-tratamiento antiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase de pre-tratamiento antiviral, los pacientes recibieron **REVOLADE**[®] de forma abierta para aumentar el recuento de plaquetas a un umbral de $\geq 90 \times 10^9/l$ en el Estudio 1 y de $\geq 100 \times 10^9/l$ en el Estudio 2. **REVOLADE**[®] se administró a una dosis inicial de 25 mg una vez por día durante 2 semanas y se aumentó en incrementos de 25 mg durante periodos de 2 a 3 semanas para alcanzar el recuento de plaquetas óptimo para iniciar la terapia antiviral. Los pacientes podían recibir **REVOLADE**[®] de forma abierta durante un tiempo máximo de 9 semanas. Si se alcanzaba el umbral del recuento de plaquetas, los pacientes eran randomizados (2:1) a la misma dosis de **REVOLADE**[®] al final de la fase de pre-tratamiento o a placebo. **REVOLADE**[®] se administró en combinación con interferón pegilado y ribavirina de acuerdo con su respectiva información para la prescripción durante hasta 48 semanas.

El criterio de valoración de eficacia primaria para los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes con niveles no detectables de ARN del VHC a las 24 semanas después de la finalización del tratamiento antiviral. La mediana de tiempo para alcanzar el recuento de plaquetas objetivo de $\geq 90 \times 10^9/l$ fue de aproximadamente 2 semanas. El 95% de los pacientes pudieron iniciar la terapia antiviral.

En los dos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con **REVOLADE**[®] alcanzaron una RVS (Ver **Tabla 3**). La mejora en la proporción de pacientes que alcanzaron una RVS fue consistente en todos los subgrupos en base al recuento de plaquetas inicial ($< 50 \times 10^9/l$ frente a $\geq 50 \times 10^9/l$). En los pacientes con cargas virales iniciales elevadas (≥ 800.000), la tasa de RVS fue del 18% (82/452) con **REVOLADE**[®] frente al 8% (20/239) con placebo.

Tabla 3. Respuesta Virológica Sostenida en Adultos Con Hepatitis C Crónica en los Estudios 1 y 2

	Estudio 1 ^a		Estudio 2 ^b	
Fase de Pre-tratamiento antiviral	N = 715		N = 805	
% de Pacientes que alcanzaron recuentos de plaquetas objetivo e iniciaron el tratamiento antiviral ^c	95%		94%	
Fase de Tratamiento Antiviral	REVOLADE® N = 450 %	Placebo N = 232 %	REVOLADE® N = 506 %	Placebo N = 253 %
RVS Total^d	23	14	19	13
Genotipo 2, 3 del VHC	35	24	34	25
Genotipo 1, 4, 6 del VHC	18	10	13	7

^a **REVOLADE®** administrado en combinación con peginterferón alfa 2a (180 mcg una vez por semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para los genotipos 2 ó 3) más ribavirina (800 a 1.200 mg por día distribuidos en 2 dosis por vía oral).

^b **REVOLADE®** administrado con peginterferón alfa 2b (1,5 mcg/kg una vez por semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para los genotipos 2 ó 3) más ribavirina (800 a 1.400 mg por día distribuidos en 2 dosis por vía oral).

^c El recuento de plaquetas objetivo fue de $\geq 90 \times 10^9/l$ para el Estudio 1 y de $\geq 100 \times 10^9/l$ para el Estudio 2.

^d Valor de $p < 0,05$ para **REVOLADE®** versus placebo.

La mayoría de los pacientes tratados con **REVOLADE®** (76%) mantuvieron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ en comparación con el 19% con placebo. Una mayor proporción de pacientes tratados con **REVOLADE®** no necesitó ninguna reducción de la dosis del antiviral en comparación con el placebo (45% versus 27%).

Anemia Aplásica Severa

REVOLADE® fue estudiado en un ensayo abierto, de un solo centro en una rama en 43 pacientes con anemia aplásica severa que presentaron una respuesta insuficiente al menos en un tratamiento inmunosupresor previo y un recuento de plaqueta $\leq 30 \times 10^9/l$.

Se administró **REVOLADE®** a una dosis inicial de 50 mg una vez por día durante 2 semanas y aumentó por más de 2 períodos hasta una dosis máxima de 150 mg una vez por día. El criterio de valoración de eficacia primaria fue una respuesta hematológica evaluada después de 12 semanas de tratamiento con **REVOLADE®**. La respuesta hematológica se definió como cumplimiento 1 o más de los siguientes criterios: 1) recuento de plaqueta aumenta a $20 \times 10^9/l$ por encima de la evaluación basal, o recuentos estables de plaqueta con transfusión con independencia de transfusión durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de hemoglobina $>1,5$ g/dl, o una reducción ≥ 4 unidades de transfusión de RBC [glóbulos rojos] durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de ANC (RAN – Recuento Absoluto de Neutrófilos) del 100% o un aumento de ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$. Se discontinuó **REVOLADE®** después de 16 semanas si no se observó una respuesta hematológica. Los pacientes que respondieron continuaron con el tratamiento en una fase de extensión del ensayo.

La población tratada tenía una mediana de edad 45 años (rango 17 a 77 años) y 56% eran hombres. En estado basal, la mediana del recuento de plaquetas fue del $20 \times 10^9/l$, hemoglobina 8,4 g/dl, ANC 0,58 $\times 10^9/l$ y el recuento absoluto de reticulocitos fue del $24,3 \times 10^9/l$. El 86% de los pacientes eran dependientes a la transfusión de glóbulos rojos y el 91% dependientes a la trasfusión de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) recibieron por lo menos 2 tratamientos inmunosupresores previos. Tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas en estado basal. La Tabla 4 indica los resultados de eficacia primaria.

Tabla 4. Respuesta Hematológica en Pacientes con Anemia Aplásica Severa.

0471



Resultado	REVOLADE® N = 43
Tasa de Respuesta ^a , n(%) IC 95% (%)	17 (40) (25,56)
Mediana de Duración de Respuesta en meses (IC 95%)	NR ^b (3,0, NR ^b)

^a Incluye linaje simple y múltiple.

^b NR = no alcanzado debido a algunos eventos (recaída)

En 17 pacientes que respondieron, el período libre de transfusión de plaquetas osciló entre 8 y 1.096 días con una mediana de 200 días, y el período libre de transfusión de RBC osciló entre 15 y 1.082 días con una mediana de 208 días.

En la fase de extensión, 8 pacientes alcanzaron una respuesta de linaje múltiple; 4 de estos pacientes redujeron consecuentemente el tratamiento con REVOLADE® y mantuvieron esta respuesta (mediana de seguimiento 8.1 meses, rango 7.2-10.6 meses).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Administrar la menor dosis de REVOLADE® para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a $50 \times 10^9/l$, como sea necesario para reducir el riesgo de sangrado. Los ajustes de la dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No administrar REVOLADE® para normalizar los recuentos de plaquetas (Ver **Advertencias y Precauciones**). En los estudios clínicos, en general los recuentos de plaquetas aumentaron en 1 a 2 semanas después de comenzar REVOLADE® y disminuyeron en 1 a 2 semanas después de la discontinuación de REVOLADE® (Ver **Estudios Clínicos**).

Régimen de Dosis Inicial: Iniciar REVOLADE® a una dosis de 50 mg una vez por día, excepto en los pacientes que tienen ascendencia proveniente de Asia Oriental (tales como chino, japonés, taiwanés, o coreano) o que tengan insuficiencia hepática leve a severa (Child-Pugh Clase A, B, C).

En los pacientes con PTI de ascendencia proveniente de Asia Oriental, iniciar REVOLADE® a una dosis reducida de 25 mg una vez por día (Ver **Uso en Poblaciones Especiales y Propiedades farmacológicas**).

En los pacientes con PTI con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh Clase A, B, C), iniciar REVOLADE® a una dosis reducida de 25 mg una vez por día (Ver **Uso en Poblaciones Especiales y Propiedades farmacológicas**).

En los pacientes con PTI con ascendencia proveniente de Asia Oriental con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, B, C), considerar iniciar REVOLADE® a una dosis reducida de 12,5 mg una vez por día (Ver **Propiedades farmacológicas**).

Monitoreo y Ajuste de la Dosis: Después de iniciar REVOLADE®, ajustar la dosis para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a $50 \times 10^9/l$, según sea necesario para reducir el riesgo de sangrado. No exceder una dosis de 75 mg por día. Monitorear los análisis de hematología clínica y las pruebas de función hepática de forma periódica durante todo el tratamiento con REVOLADE® y modificar el régimen posológico de REVOLADE® en base a los recuentos de plaquetas como se indica en la Tabla 5. Durante el tratamiento con REVOLADE®, determinar hemogramas completos (CBCs) con fórmula diferencial (incluyendo los recuentos de plaquetas) una vez por semana hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable. A partir de entonces, obtener hemogramas completos (CBCs) con fórmula diferencial (incluyendo los recuentos de plaquetas) una vez por mes.

Tabla 5. Ajustes de dosis de REVOLADE® en Adultos con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de Dosis o Respuesta
< $50 \times 10^9/l$ después de por lo menos 2 semanas de REVOLADE®	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg / día. En los pacientes que toman 12,5 mg una vez por día, aumentar la dosis a 25 mg por día antes de aumentar la cantidad de la dosis en 25 mg.

0471



$\geq 200 \times 10^9/l$ a $\leq 400 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de cualquier ajuste posterior de la dosis.
$>400 \times 10^9/l$	Interrumpir REVOLADE [®] ; aumentar la frecuencia del monitoreo de las plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas es $<150 \times 10^9/l$, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida en 25 mg. En los pacientes que toman 25 mg una vez por día, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria de 12,5 mg.
$>400 \times 10^9/l$ después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de REVOLADE [®]	Discontinuar REVOLADE [®] .

En los pacientes con PTI con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, B, C), después de iniciar **REVOLADE**[®] o después de cualquier aumento posterior de la dosis, se deben esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Modificar el régimen posológico de las medicaciones concomitantes para la PTI, según sea médicamente apropiado, para evitar incrementos excesivos en los recuentos de plaquetas durante el tratamiento con **REVOLADE**[®]. No administrar más de una dosis de **REVOLADE**[®] dentro de cualquier periodo de 24 horas.

Discontinuación: Discontinuar **REVOLADE**[®] si el recuento de plaquetas no aumenta hasta un nivel suficiente para evitar el sangrado clínicamente importante después de 4 semanas de tratamiento con **REVOLADE**[®] a la dosis máxima diaria de 75 mg. Las respuestas excesivas de los recuentos de plaquetas, como se indica en la Tabla 5, o las anomalías importantes de las pruebas hepáticas también requieren la discontinuación de **REVOLADE**[®] (Ver **Advertencias y Precauciones**).

Obtener hemogramas completos (CBCs) con fórmula diferencial, incluyendo recuentos de plaquetas, una vez por semana durante por lo menos 4 semanas después de discontinuar **REVOLADE**[®].

Trombocitopenia Asociada a Hepatitis C Crónica

Usar la menor dosis de **REVOLADE**[®] para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas necesario para iniciar y mantener la terapia antiviral con interferón pegilado y ribavirina. Los ajustes de la dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No usar **REVOLADE**[®] para normalizar los recuentos de plaquetas (Ver **Advertencias y Precauciones**). En los estudios clínicos, los recuentos de plaquetas en general comenzaron a aumentar dentro de la primera semana del tratamiento con **REVOLADE**[®] (Ver **Estudios Clínicos**).

Régimen de Dosis Inicial: Iniciar **REVOLADE**[®] a una dosis de 25 mg una vez por día.

Monitoreo y Ajuste de la Dosis: Ajustar la dosis de **REVOLADE**[®] en incrementos de 25 mg cada 2 semanas, según sea necesario, para alcanzar el recuento de plaquetas objetivo necesario para iniciar la terapia antiviral. Monitorear los recuentos de plaquetas una vez por semana antes de iniciar la terapia antiviral.

Durante la terapia antiviral, ajustar la dosis de **REVOLADE**[®] para evitar reducciones de la dosis del peginterferón. Monitorear el hemograma completo (CBCs) con fórmula diferencial (incluyendo los recuentos de plaquetas) una vez por semana durante la terapia antiviral hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable. A partir de entonces, monitorear los recuentos de plaquetas una vez por mes. No exceder una dosis de 100 mg por día. Monitorear la hematología clínica y las pruebas hepáticas de forma periódica durante todo el tratamiento con **REVOLADE**[®].

Para obtener instrucciones específicas de la posología del peginterferón o de la ribavirina, referirse a su información de prescribir respectiva.

Tabla 6. Ajustes de la Dosis de REVOLADE[®] en Adultos Con Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica

0471



Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
<50 x 10 ⁹ /l después de por lo menos 2 semanas de REVOLADE®	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg / día.
≥200 x 10 ⁹ /l hasta ≤ 400 x 10 ⁹ /l en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de cualquier ajuste de la dosis posterior.
>400 x 10 ⁹ /l	Interrumpir REVOLADE®, aumentar la frecuencia del monitoreo de las plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea <150 x 10 ⁹ /l, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida en 25 mg. En los pacientes que toman 25 mg una vez por día, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria de 12,5 mg.
>400 x 10 ⁹ /l después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de REVOLADE®	Discontinuar REVOLADE®.

Discontinuación: La información para la prescripción para el interferón pegilado y la ribavirina incluye las recomendaciones para la discontinuación del tratamiento antiviral por la futilidad del tratamiento. Refiérase a la información para la prescripción del interferón pegilado y de la ribavirina para las recomendaciones de la discontinuación por futilidad del tratamiento antiviral.

REVOLADE® debe ser discontinuado cuando la terapia antiviral es discontinuada. Las respuestas excesivas de los recuentos de plaquetas, como se indica en la Tabla 6, o las anomalías importantes de las pruebas hepáticas también requieren la discontinuación de REVOLADE® (Ver **Advertencias y Precauciones**).

Anemia Aplásica Severa

Utilice la dosis más baja de REVOLADE® para alcanzar y mantener una respuesta hematológica. Los ajustes de dosis se basan en el recuento de plaquetas. La respuesta hematológica requiere un ajuste de dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tomar hasta 16 semanas después de comenzar REVOLADE® (Ver **Estudios clínicos**).

Régimen de Dosis Inicial: Iniciar REVOLADE® a una dosis de 50 mg una vez por día. Para la anemia aplásica severa en pacientes con ascendencia proveniente de Asia Oriental o aquellos pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh Clase A, B, C) iniciar REVOLADE® a una dosis reducida de 25 mg una vez al día (Ver **Uso en Poblaciones Específicas y Propiedades Farmacológicas**)

Monitoreo y Ajuste de la Dosis: Ajustar la dosis de REVOLADE® en incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaqueta objetivo ≥50 x 10⁹/l según sea necesario. No exceder una dosis de 150 mg una vez al día. Monitorear la hematología clínica y las pruebas hepáticas de forma periódica durante el tratamiento con REVOLADE® y modificar el régimen de posología de REVOLADE® en base al recuento de plaquetas como se indica en la Tabla 7.

Tabla 7. Ajustes de Dosis de REVOLADE® en Pacientes con Anemia Aplásica Severa.

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
<50 x 10 ⁹ /l después de por lo menos 2 semanas de REVOLADE®	Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes que toman 25 mg una vez por día, aumentar la dosis a 50 mg por día antes de aumentar la cantidad de la dosis en 50 mg.
≥200 x 10 ⁹ /l hasta ≤400 x 10 ⁹ /l en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de cualquier ajuste de la dosis posterior.
>400 x 10 ⁹ /l	Interrumpir REVOLADE® durante 1 semana.

	Una vez que el recuento de plaquetas sea $<150 \times 10^9/l$, re-iniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida en 50 mg.
$>400 \times 10^9/l$ después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de REVOLADE [®]	Discontinuar REVOLADE [®] .

Para los pacientes que logran respuesta trilineaje, incluida la independencia de transfusión, duración de por lo menos 8 semanas: la dosis de **REVOLADE**[®] se puede reducir en un 50% (Ver **Estudios clínicos**). Si el recuento se mantiene estable después de 8 semanas a la dosis reducida, entonces discontinuar **REVOLADE**[®] y controlar el recuento sanguíneo. Si el recuento de plaqueta desciende a $<30 \times 10^9/l$, la hemoglobina a <9 g/dl, o ANC (RAN – Recuento Absoluto de Neutrófilos) a $<0,5 \times 10^9/l$, **REVOLADE**[®] puede reiniciarse con la dosis efectiva anterior.

Discontinuación: Si no se produjo una respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con **REVOLADE**[®], discontinuar el mismo. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la discontinuación de **REVOLADE**[®] (Ver **Reacciones Adversas**). Las respuestas de recuento excesivo de plaquetas (como se indica en la Tabla 7) o anomalías importantes en la prueba hepática también requieren la discontinuación de **REVOLADE**[®] (Ver **Advertencias y Precauciones**).

Administración: Tomar **REVOLADE**[®] con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de una comida) (Ver **Propiedades farmacológicas**).

Dejar por lo menos un intervalo de 4 horas entre **REVOLADE**[®] y otros medicamentos (por ejemplo, antiácidos), alimentos ricos en calcio (por ejemplo, productos lácteos y jugos fortificados con calcio), o suplementos que contienen cationes polivalentes tales como hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Descompensación Hepática en Pacientes con Hepatitis C Crónica

En pacientes con hepatitis C crónica, **REVOLADE**[®] en combinación con interferon y ribavirina puede aumentar el riesgo de descompensación hepática. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, ascitis y encefalopatía se informaron con mayor frecuencia en la rama que recibía **REVOLADE**[®] más tratamiento antiviral (7%) que en la rama con placebo más tratamiento antiviral (4%). Los pacientes con niveles bajos de albúmina ($<3,5$ g/dl) o con un puntaje ≥ 10 en el Modelo de Enfermedad Hepática en Estadio Terminal (MELD, Model for End-Stage Liver Disease, por sus siglas en inglés) en la evaluación basal tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática en la rama que recibía **REVOLADE**[®] más tratamiento antiviral. **REVOLADE**[®] debe ser discontinuado si la terapia antiviral es discontinuada.

Hepatotoxicidad

REVOLADE[®] puede causar elevaciones de las enzimas hepáticas (Ver **Reacciones Adversas**).

Se deben medir los niveles séricos de ALT, AST, y bilirrubina previa a la iniciación del tratamiento con **REVOLADE**[®], cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis, y mensualmente siguiendo la implementación de la dosis estable. **REVOLADE**[®] inhibe UGT1 A1 y OATP1B1, lo cual puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta.

Si la bilirrubina aumenta, realizar el fraccionamiento. Evaluar las pruebas hepáticas en suero anormales con repetición de la prueba dentro de los 3 a 5 días. Si se confirman las anomalías, monitorear las pruebas hepáticas en suero una vez por semana hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), o se estabilice(n). Discontinuar **REVOLADE**[®] si los niveles de ALT aumentan a ≥ 3 veces el LSN en pacientes con función hepática normal o a ≥ 3 veces el valor basal en pacientes con elevaciones de las transaminasas antes del tratamiento y son:

- de aumento progresivo, o

0471



- persistentes durante ≥ 4 semanas, o
- acompañadas por aumento de la bilirrubina directa, o
- acompañadas de síntomas clínicos de lesión hepática o evidencia de descompensación hepática.

Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con **REVOLADE**[®] supera el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroducir **REVOLADE**[®] cautelosamente y determinar las pruebas hepáticas en suero una vez por semana durante la fase de ajuste de la dosis. Puede ocurrir hepatotoxicidad si **REVOLADE**[®] es reiniciado. Si las anomalías de las pruebas hepáticas persisten, se agravan o se repiten, entonces discontinuar **REVOLADE**[®] de forma permanente.

Complicaciones Trombóticas / Tromboembólicas

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, el 3% (31/955) de los pacientes tratados con **REVOLADE**[®] experimentaron un evento trombótico en comparación con el 1% (5/484) de los tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron del sistema venoso portal (1% en los pacientes tratados con **REVOLADE**[®] frente a <1% en los tratados con placebo).

Las complicaciones trombóticas/tromboembólicas se pueden producir por los aumentos de los recuentos de plaquetas con **REVOLADE**[®]. Las complicaciones trombóticas/tromboembólicas reportadas incluyeron eventos tanto venosos como arteriales y se observaron con recuentos de plaquetas bajos y normales.

Considerar el potencial de un mayor riesgo de tromboembolia cuando se administra **REVOLADE**[®] a pacientes con factores de riesgo conocidos para tromboembolia (por ejemplo, Factor V Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido, enfermedad hepática crónica). Para minimizar el riesgo de complicaciones trombóticas / tromboembólicas, no usar **REVOLADE**[®] en un intento por normalizar los recuentos de plaquetas. Se deben seguir los lineamientos para el ajuste de la dosis para alcanzar y mantener los recuentos de plaquetas objetivo (Ver **Posología y modo de administración**).

En un estudio controlado en pacientes con trombocitopenia no PTI con enfermedad hepática crónica a quienes se les realizaron procedimientos invasivos electivos (N = 292), el riesgo de eventos trombóticos aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de **REVOLADE**[®] una vez por día. Se informaron siete complicaciones trombóticas (6 pacientes) en el grupo que recibió **REVOLADE**[®] y se informaron tres complicaciones trombóticas en el grupo que recibió placebo (dos pacientes). Todas las complicaciones trombóticas informadas en el grupo que recibió **REVOLADE**[®] fueron trombosis de la vena porta (TVP).

Los síntomas de la TVP incluyeron dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Cinco de los seis pacientes en el grupo que recibió **REVOLADE**[®] presentaron una complicación trombótica dentro de los 30 días de finalizar el tratamiento con **REVOLADE**[®] y con un recuento de plaquetas por encima de $200 \times 10^9/l$. El riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica tratados con 75 mg de **REVOLADE**[®] una vez por día durante 2 semanas, en preparación para los procedimientos invasivos.

Cataratas

En los 3 estudios clínicos controlados en PTI crónica, las cataratas se desarrollaron o se agravaron en 15 (7%) pacientes que recibieron 50 mg diarios de **REVOLADE**[®] y en 8 (7%) pacientes en el grupo con placebo. En el estudio de extensión, las cataratas se desarrollaron o se agravaron en el 4% de los pacientes que se sometieron a un examen ocular antes del tratamiento con **REVOLADE**[®]. En los 2 estudios clínicos controlados en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, las cataratas se desarrollaron o se agravaron en el 8% de los pacientes tratados con **REVOLADE**[®] y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Las cataratas se observaron en los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores (Ver **Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad - Farmacología / Toxicología en Animales**). Realizar un examen ocular inicial antes de la administración de **REVOLADE**[®] y durante el tratamiento con **REVOLADE**[®], monitorear a los pacientes de forma periódica para detectar signos y síntomas de cataratas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, el CYP1A2, el CYP2C8, la UDP-glucuronosil transferasa (UGT)1A1 y UGT1A3 están implicadas en el metabolismo del eltrombopag. *In vitro*, eltrombopag inhibe los siguientes sistemas metabólicos o de transportadores: CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7,

0471



UGT2B15, OATP1B1 y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, breast cancer resistance protein) (Ver **Propiedades farmacológicas**).

Cationes Polivalentes (Quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes (tales como hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc) en los alimentos, los suplementos minerales y antiácidos. En un estudio clínico, la administración de **REVOLADE**[®] con un antiácido que contiene un catión polivalente disminuyó la exposición sistémica al eltrombopag en plasma en aproximadamente un 70% (Ver **Propiedades Farmacológicas**).

REVOLADE[®] no se debe tomar dentro de las 4 horas luego de administrar medicamentos o productos que contienen cationes polivalentes, tales como antiácidos, productos lácteos y suplementos minerales para evitar la reducción significativa de la absorción de **REVOLADE**[®] debida a la quelación (Ver **Posología y modo de administración**).

Transportadores

La administración concomitante de **REVOLADE**[®] con el sustrato OATP1B1 y BCRP, rosuvastatina, a sujetos adultos sanos aumentó el ABC_{0-∞} de la rosuvastatina en plasma en un 55% y la C_{máx} en un 103% (Ver **Propiedades farmacológicas**).

Se debe tener precaución al administrar de forma concomitante **REVOLADE**[®] y los fármacos que son sustratos de OATP1B1 [por ejemplo, atorvastatina, bosentán, ezetimiba, fluvastatina, gliburida, olmesartán, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinida, rifampicina, simvastatina ácida, SN-38 (metabolito activo del irinotecán), valsartán] o BCRP (por ejemplo, imatinib, irinotecán, lapatinib, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina, sulfasalazina, topotecán). Monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los fármacos que son sustratos de OATP1B1 o de la BCRP y se debe considerar la reducción de la dosis de estos fármacos, si corresponde. En los estudios clínicos con **REVOLADE**[®], se recomendó una reducción de la dosis de rosuvastatina en un 50%.

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa del VIH:

En un estudio de interacción farmacológica, la administración concomitante de **REVOLADE**[®] con lopinavir / ritonavir (LPV / RTV) disminuyó la exposición plasmática al eltrombopag en un 17% (Ver **Propiedades farmacológicas**). No se recomienda ajustar la dosis cuando **REVOLADE**[®] se administra de forma concomitante con LPV / RTV. Las interacciones farmacológicas con otros inhibidores de la proteasa del VIH no han sido evaluadas.

Inhibidores de la proteasa del Virus de la Hepatitis C (VHC): La administración concomitante de **REVOLADE**[®] tanto con boceprevir o telaprevir no afectó significativamente la exposición de eltrombopag o del inhibidor de la proteasa (Ver **Propiedades farmacológicas**). No se recomienda ajustes de dosis.

No se evaluaron interacciones farmacológicas con otros inhibidores de la proteasa de VHC.

Terapia con Peginterferón Alfa 2a/b

En 2 estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo en pacientes adultos con hepatitis C crónica, la administración concomitante de peginterferón alfa 2a (*PEGASYS[®]) o 2b (*PEGINTRON[®]) no afectó la exposición al eltrombopag.

Uso en poblaciones especiales

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de eltrombopag en pacientes pediátricos.

Uso en Geriatría

De los 106 pacientes en dos estudios clínicos randomizados de **REVOLADE**[®] a 50 mg en PTI crónica, el 22% tenían 65 años de edad y más, mientras que el 9% tenían 75 años de edad y más. En los 2 estudios clínicos randomizados de **REVOLADE**[®] en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, el 7% tenían 65 años de edad y más, mientras que menos del 1% tenían 75 años de edad y más. En los estudios controlados con placebo no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Insuficiencia Hepática

La insuficiencia hepática influye en la exposición de **REVOLADE**[®] (Ver **Propiedades farmacológicas**).

0471



Se recomienda una reducción de la dosis inicial de **REVOLADE®** en pacientes con PTI crónica o anemia aplásica severa, con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, B, C) (Ver **Posología y modo de administración y Advertencias y Precauciones**). En los pacientes con VHC con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis (Ver **Propiedades farmacológicas**).

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis inicial de **REVOLADE®** (Ver **Farmacología Clínica**). Monitorear estrechamente a los pacientes con deterioro de la función renal cuando se administre **REVOLADE®**.

Origen Étnico

Los pacientes de origen étnico de Asia Oriental (por ejemplo, japonés, chino, taiwanés y coreano) presentan exposiciones más altas al eltrombopag. Se recomienda una reducción de la dosis inicial de **REVOLADE®** en los pacientes con PTI o con anemia aplásica severa de ascendencia de Asia Oriental y en los pacientes de ascendencia de Asia Oriental con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, B, C) (Ver **Posología y modo de administración**). En pacientes de origen étnico de Asia Oriental con hepatitis C crónica no se requiere una reducción de la dosis (Ver **Propiedades farmacológicas**).

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Eltrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratas, ratones o perros debido a la especificidad única del receptor de TPO. Los datos de estos animales no representan por completo los efectos en los seres humanos.

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones hasta 4 veces más la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y 2 veces más la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día).

Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en 2 ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleo y síntesis de ADN no programada, 10 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$ de pacientes con PTI con 75 mg/día y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$ de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día). En el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, eltrombopag fue levemente positivo (aumento de <3 veces más en la frecuencia de mutación).

Eltrombopag no afectó la fertilidad de las ratas hembra con dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y similar a la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día).

Eltrombopag no afectó la fertilidad de las ratas machos con dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta estudiada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día).

Farmacología / Toxicología en Animales

Eltrombopag es fototóxico *in vitro*. En roedores no hubo evidencia de fototoxicidad cutánea u ocular *in vivo*.

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento de una manera dependiente de la dosis y del tiempo. Con ≥ 6 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas de administración de dosis y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. Con ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de administración de dosis y en ratas después de 39 semanas de tratamiento (Ver **Advertencias y Precauciones**).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas a exposiciones que, en general, estuvieron asociadas con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración por vía oral en ratones a dosis de 25, 75, y 150 mg/kg/día. La exposición a la dosis más baja fue de 1,2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y de 0,6 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día. No se observaron

0471



efectos similares en los ratones después de 13 semanas a exposiciones mayores que las asociadas con los cambios renales en el estudio de 2 años de duración, lo que sugiere que este efecto es dependiente tanto de la dosis como del tiempo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de eltrombopag durante el embarazo. En estudios de toxicidad de la reproducción y del desarrollo en animales, hubo evidencia de letalidad embrionaria y de reducción del peso de los fetos a dosis tóxicas para la madre. **REVOLADE®** se debe administrar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de desarrollo embrionario temprano, las ratas hembra recibieron eltrombopag por vía oral en dosis de 10, 20, ó 60 mg/kg/día (0,8, 2, y 6 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI a 75 mg/día y 0,3, 1, y 3 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a 100 mg/día). Con la dosis más alta se observó aumento de las pérdidas pre y post-implantación y disminución del peso fetal, dosis que también causó toxicidad materna.

Eltrombopag se administró por vía oral a ratas preñadas a 10, 20, ó 60 mg/kg/día (0,8, 2, y 6 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI a 75 mg/día y 0,3, 1 y 3 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a 100 mg/día). Con la dosis más alta se observó disminución del peso de los fetos (6% a 7%) y un leve aumento en la presencia de las costillas cervicales, dosis que también causó toxicidad materna. Sin embargo, no se observó evidencia de malformaciones estructurales importantes.

Se trataron conejas preñadas con dosis orales de eltrombopag de 30; 80, ó 150 mg/kg/día (0,04; 0,3, y 0,5 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI a 75 mg/día y 0,02; 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a 100 mg/día). No se observó evidencia de toxicidad fetal, de letalidad embrionaria, o de teratogenicidad.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre y post-natal en ratas preñadas (F0), no se observaron efectos adversos sobre la función reproductiva materna o en el desarrollo de las crías (F1) con dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI a 75 mg/día y similar a la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a 100 mg/día). Eltrombopag se detectó en el plasma de las crías (F1). Las concentraciones plasmáticas en las crías aumentaron con la dosis después de la administración del fármaco a las hembras F0.

Lactancia

No se sabe si eltrombopag se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias por **REVOLADE®** en los lactantes, se debe tomar una decisión en cuanto a si se interrumpe la lactancia o se discontinúa **REVOLADE®** teniendo en cuenta la importancia de **REVOLADE®** para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias asociadas con **REVOLADE®** se describen en otras secciones.

- Hepatotoxicidad (Ver **Advertencias y Precauciones**)
- Descompensación Hepática en Pacientes con Hepatitis C Crónica (Ver **Advertencias y Precauciones**)
- Complicaciones Trombóticas / Tromboembólicas (Ver **Advertencias y Precauciones**)
- Cataratas (Ver **Advertencias y Precauciones**)

Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con

0471



las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Trombocitopenia Inmune Crónica (Idiopática): En los estudios clínicos, la hemorragia fue la reacción adversa sería más frecuente y la mayoría de las reacciones hemorrágicas fueron seguidas por la discontinuación de **REVOLADE®**. Otras reacciones adversas serias incluyeron complicaciones trombóticas/tromboembólicas (Ver **Advertencias y Precauciones**).

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a **REVOLADE®** de 446 pacientes con PTI crónica de 18 a 85 años de edad, de los cuales el 65% eran mujeres a través del programa de desarrollo clínico en PTI, incluyendo 3 estudios controlados con placebo. **REVOLADE®** se administró a 277 pacientes durante por lo menos 6 meses y a 202 pacientes durante por lo menos 1 año.

En la Tabla 8 se presentan las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes (observadas en $\geq 3\%$ de los pacientes que recibían **REVOLADE®**) de los 3 estudios controlados con placebo, con una mayor incidencia con **REVOLADE®** versus placebo.

Tabla 8. Reacciones Adversas ($\geq 3\%$) de Tres Estudios Controlados con Placebo en Adultos Con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Reacción Adversa	REVOLADE® 50 mg n = 241 (%)	Placebo n = 128 (%)
Náuseas	9	3
Diarrea	9	7
Infección en las vías respiratorias superiores	7	6
Vómitos	6	< 1
Aumento de la ALT	5	3
Mialgia	5	2
Infección del tracto urinario	5	3
Dolor orofaríngeo	4	3
Aumento de la AST	4	2
Faringitis	4	2
Dolor de espalda	3	2
Influenza	3	2
Parestesias	3	2
Erupción cutánea	3	2

En los 3 estudios clínicos controlados en PTI crónica, alopecia, dolor músculo esquelético, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, y boca seca fueron las reacciones adversas reportadas en el 2% de los pacientes tratados con **REVOLADE®** y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo.

Entre 299 pacientes con PTI crónica que recibieron **REVOLADE®** en el estudio de extensión de rama única, las reacciones adversas se produjeron con un patrón similar al observado en los estudios controlados con placebo. En la Tabla 9 se presentan las reacciones adversas relacionadas con los tratamientos más frecuentes (presentadas por $\geq 3\%$ de los pacientes que recibían **REVOLADE®**) en el estudio de extensión.

Tabla 9. Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento ($\geq 3\%$) en el Estudio de Extensión en Adultos Con Trombocitopenia Inmune (Idiopática)

Reacción Adversa	REVOLADE® 50 mg n = 299 (%)
Cefalea	10
Hiperbilirrubinemia	6
ALT elevada	6

04



Catarata	5
AST elevada	4
Fatiga	4
Náuseas	4

En los 3 ensayos clínicos de PTI crónica, las anomalías de las pruebas hepáticas en suero (predominantemente Grado 2 o menor en gravedad) fueron reportadas en el 11% y 7% de pacientes tratados con **REVOLADE**[®] y placebo, respectivamente. Cuatro pacientes (1%) tratados con **REVOLADE**[®] y tres pacientes en el grupo placebo (2%) discontinuaron el tratamiento debido a las anomalías de laboratorio hepatobiliares. Siete de los pacientes tratados con **REVOLADE**[®] en los ensayos clínicos controlados con anomalías del laboratorio hepatobiliar fueron re-expuestos a **REVOLADE**[®] en el ensayo de extensión. Seis de estos pacientes experimentaron nuevamente anomalías hepáticas en el laboratorio (predominantemente Grado 1) resultando en la discontinuación de **REVOLADE**[®] en un paciente. En el ensayo de extensión de PTI crónica, otro paciente discontinuó **REVOLADE**[®] debido a anomalías en las pruebas hepáticas (\leq Grado 3).

En un estudio controlado con placebo de **REVOLADE**[®] en pacientes trombocitopénicos no PTI con enfermedad hepática crónica, seis pacientes en el grupo de **REVOLADE**[®] y un paciente en el grupo de placebo desarrollaron trombosis venosa portal (Ver **Advertencias y Precauciones**).

Trombocitopenia Asociada a Hepatitis C Crónica: En los 2 estudios controlados con placebo, 955 pacientes con trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica recibieron **REVOLADE**[®]. En la Tabla 10 se presentan las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes (experimentadas por $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron **REVOLADE**[®] en comparación con el placebo).

Tabla 10. Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ y Mayor que con Placebo) de Dos Estudios Controlados con Placebo en Adultos Con Hepatitis C Crónica

Reacción Adversa	REVOLADE [®]	Placebo
	+ Peginterferón / Ribavirina n = 955 (%)	+ Peginterferón / Ribavirina n = 484 (%)
Anemia	40	35
Pirexia	30	24
Fatiga	28	23
Cefalea	21	20
Náuseas	19	14
Diarrea	19	11
Disminución del apetito	18	14
Enfermedad símil influenza	18	16
Astenia	16	13
Insomnio	16	15
Tos	15	12
Prurito	15	13
Escalofríos	14	9
Mialgia	12	10
Alopecia	10	6
Edema periférico	10	5

En los 2 estudios clínicos controlados en pacientes con hepatitis C crónica, también se informó hiperbilirrubinemia (8% con **REVOLADE**[®] frente al 3% con placebo).

Se reportó bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en 76% y 50% de los pacientes que recibieron **REVOLADE**[®] y placebo, respectivamente. Se reportó ALT o AST ≥ 3 x LSN en 34% y 38% de los pacientes que recibieron **REVOLADE**[®] y placebo, respectivamente.

Anemia Aplásica Severa: En un ensayo, abierto de una sola rama, 43 pacientes con anemia aplásica severa recibieron **REVOLADE®**. Once pacientes (26%) fueron tratados durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) fueron tratados durante más de 1 año. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron náuseas, fatiga, tos, diarrea y cefalea.

Tabla 11. Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) de un Ensayo Abierto en Adultos con Anemia Aplásica Severa.

Reacción Adversa	REVOLADE® (n = 43) (%)
Náuseas	33
Fatiga	28
Tos	23
Diarrea	21
Cefalea	21
Dolor en las extremidades	19
Disnea	14
Pirexia	14
Mareos	14
Dolor orofaríngeo	14
Neutropenia febril	14
Dolor abdominal	12
Equimosis	12
Espasmos musculares	12
Transaminasas elevadas	12
Artralgia	12
Rinorrea	12

En este ensayo, los pacientes se sometieron a un aspirado de médula ósea para detectar anomalías citogenéticas. Ocho pacientes reportaron una nueva anomalía citogenética durante el tratamiento, incluyendo 5 pacientes que presentaron cambios complejos en el cromosoma 7.

Información de asesoramiento para el paciente

Antes del tratamiento, los pacientes deben entender por completo y deben ser informados de los siguientes riesgos y consideraciones de **REVOLADE®**:

- Para pacientes con PTI, el tratamiento con **REVOLADE®** se administra para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$, según sea necesario para reducir el riesgo de sangrado.
- Para pacientes con hepatitis C crónica, el tratamiento con **REVOLADE®** se administra para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas necesario para iniciar y mantener la terapia antiviral con interferón pegilado y ribavirina.
- El tratamiento con **REVOLADE®** puede estar asociado con anomalías de laboratorio hepatobiliar.
- Informar a los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis que pueden estar en riesgo de descompensación hepática cuando reciban tratamiento con interferón alfa.
- Asesorar a los pacientes que deben informar de inmediato a su médico sobre cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos:
 - coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia).
 - oscurecimiento inusual de la orina.
 - cansancio inusual.
 - dolor en la zona superior derecha del estómago.
 - confusión.
 - hinchazón de la zona del estómago (abdomen).
- Informar a los pacientes que la trombocitopenia y el riesgo de sangrado pueden reaparecer luego de la discontinuación de **REVOLADE®**, especialmente si **REVOLADE®** se discontinúa mientras el paciente está en tratamiento con medicamentos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.



0471



- Informar a los pacientes que demasiada dosis de **REVOLADE®** puede producir recuentos de plaquetas excesivos y un riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas.
- aconsejar a los pacientes que durante el tratamiento con **REVOLADE®**, deben continuar el mismo para evitar situaciones o medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado.
- aconsejar a los pacientes a que se realicen un examen ocular inicial antes de la administración de **REVOLADE®** y que deben ser controlados para detectar signos y síntomas de cataratas durante el tratamiento.
- aconsejar a los pacientes a mantener un intervalo de por lo menos 4 horas entre **REVOLADE®** y los alimentos, los suplementos minerales, y los antiácidos que contienen cationes polivalentes, tales como hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, los recuentos de plaquetas pueden aumentar excesivamente y producir complicaciones trombóticas / tromboembólicas.

En un informe, un sujeto que ingirió 5.000 mg de **REVOLADE®** tuvo un aumento del recuento de plaquetas hasta un máximo de $929 \times 10^9/l$ a los 13 días siguientes a la ingesta. El paciente también presentó erupción cutánea, bradicardia, elevaciones de la ALT/AST y fatiga. El paciente fue tratado con lavado gástrico, lactulosa oral, fluidos intravenosos, omeprazol, atropina, furosemida, calcio, dexametasona, y plasmaféresis; sin embargo, el recuento anormal de plaquetas y las anomalías de las pruebas hepáticas persistieron durante 3 semanas. Después de 2 meses de seguimiento, todos los eventos habían resuelto sin secuelas.

En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de una preparación que contenga un catión metálico, tal como preparaciones con calcio, aluminio, o magnesio para quelar el eltrombopag y, de esta forma, limitar la absorción. Monitorear estrechamente los recuentos de plaquetas. Reiniciar el tratamiento con **REVOLADE®** de conformidad con las recomendaciones de posología y administración (Ver **Posología y modo de administración**).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.102.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

*Las siguientes son marcas registradas de sus respectivos propietarios: PEGASYS / Hoffmann-La Roche Inc.; PEGINTRON / Schering Corporation.

FDA Agosto 2014

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°:

Información para el paciente

REVOLADE® ELTROMBOPAG 25 mg – 50 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa/Española

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar **REVOLADE®** y cada vez que obtenga una nueva receta. Puede haber información nueva. Esta Información para el paciente no reemplaza la conversación con su médico sobre su enfermedad o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre REVOLADE®?
REVOLADE® puede causar reacciones adversas serias incluyendo:

Problemas hepáticos

Si padece del virus de hepatitis C crónica y toma **REVOLADE®** con un tratamiento con interferón y ribavirina, **REVOLADE®** puede aumentar el riesgo de los problemas hepáticos. Debe Informar de inmediato a su médico si usted tiene alguno de estos signos y síntomas de problemas hepáticos:

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los de los ojos (ictericia).
- oscurecimiento inusual de la orina.
- cansancio inusual.
- dolor en la zona superior derecha del estómago.
- confusión.
- hinchazón en la zona del estómago (abdomen).

Para otros efectos secundarios de REVOLADE®, ver "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REVOLADE®?".

¿Qué es REVOLADE®?

REVOLADE® es un medicamento venta bajo receta utilizado para tratar personas con:

- bajo recuento de plaquetas en sangre debido a trombocitopenia inmune (idiopática) (PTI) crónica, cuando otros medicamentos para tratar su PTI o la cirugía para extirpar el bazo no han funcionado suficientemente bien.
- bajo recuento de plaquetas en sangre debido a infección por el virus de la hepatitis C (VHC) crónica antes y durante el tratamiento con interferón.
- anemia aplásica severa (AAS) cuando otros medicamentos para tratar su AAS no han funcionado suficientemente bien.

REVOLADE® se usa para tratar de aumentar su recuento de plaquetas con el fin de disminuir su riesgo de sangrado.

REVOLADE® no se usa para hacer que su recuento de plaquetas sea normal.

REVOLADE® es para el tratamiento de determinadas personas con bajos recuentos de plaquetas causados por la PTI crónica, VHC crónico, o AAS, no para los recuentos de plaquetas bajos causados por otras condiciones o enfermedades.

Se desconoce si **REVOLADE®** es seguro y eficaz cuando se administra con otros medicamentos antivirales que están aprobados para tratar la hepatitis C crónica.

Se desconoce si **REVOLADE®** es seguro y eficaz en niños.

¿Qué le debo decir a mi médico antes de tomar REVOLADE®?

Antes de tomar REVOLADE®, debe informar a su médico si usted:

- tiene problemas hepáticos o renales.
- tiene o ha tenido un coágulo de sangre.
- tiene antecedentes de cataratas.
- se le ha realizado una cirugía para extirpar su bazo (esplenectomía).

- tiene problemas de sangrado.
- es asiático y tiene ascendencia china, japonesa, taiwanesa o coreana, puede necesitar una dosis más baja de **REVOLADE®**.
- tiene alguna otra enfermedad.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **REVOLADE®** dañará al neonato.
- está en período de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si **REVOLADE®** pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomar **REVOLADE®** o amamantar. No debe hacer ambas cosas.

Debe informar a su médico sobre todos los medicamentos que usted toma, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. **REVOLADE®** puede afectar la forma en que determinados medicamentos funcionan. Otros medicamentos pueden afectar la forma en que **REVOLADE®** funciona.

Debe informar especialmente a su médico si usted toma:

- ciertos medicamentos utilizados para tratar el colesterol elevado, llamados "estatinas".
- un medicamento anticoagulante.

Algunos medicamentos pueden hacer que **REVOLADE®** no funcione correctamente. Tome **REVOLADE®** por lo menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar estos productos:

- antiácidos que se usan para tratar úlceras o acidez estomacal.
- multivitaminas o productos que contengan hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc que se pueden encontrar en los suplementos minerales.

Pregúntele a su médico si usted no está seguro si su medicamento es uno de los que se enumeraron anteriormente.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos y muestre la misma a su médico cuando usted reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar **REVOLADE®**?

- Tome **REVOLADE®** exactamente como se lo indique su médico. No deje de tomar **REVOLADE®** sin conversar con su médico. No cambie su dosis o el horario para tomar **REVOLADE®** a menos que su médico le diga que lo cambie.
- Tome **REVOLADE®** con el estómago vacío, ya sea 1 hora antes ó 2 horas después de comer alimentos.
- Tome **REVOLADE®** por lo menos 4 horas antes ó 4 horas después de comer productos lácteos y jugos fortificados con calcio.
- Si usted omite una dosis de **REVOLADE®**, espere y tome su siguiente dosis programada. No tome más de una dosis de **REVOLADE®** en un día.
- Si usted toma demasiado **REVOLADE®**, puede tener un mayor riesgo de efectos secundarios serios. Llame a su médico de inmediato.
- Su médico controlará su recuento de plaquetas durante su tratamiento con **REVOLADE®** y cambiará su dosis de **REVOLADE®** si fuera necesario.
- Comente a su médico acerca de cualquier moretón o sangrado que se produzca mientras usted toma **REVOLADE®** y después de dejar de tomarlo.

¿Qué debo evitar mientras tomo **REVOLADE®**?

Evite las situaciones y los medicamentos que pueden aumentar su riesgo de sangrado.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de **REVOLADE®**?

REVOLADE® puede causar efectos secundarios serios, incluyendo:

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre **REVOLADE®**?"
- **Pruebas anormales de la función hepática.** Su médico le indicará realizarse pruebas de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar **REVOLADE®** y durante su tratamiento. En algunos casos el tratamiento con **REVOLADE®** puede necesitar discontinuarse debido a cambios en las pruebas de la función hepática.
- **Recuentos de plaquetas altos y mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos.** El riesgo de desarrollar un coágulo de sangre es mayor si su recuento de plaquetas es demasiado alto durante el

tratamiento con **REVOLADE®**. El riesgo de desarrollar un coágulo de sangre también puede aumentar durante el tratamiento con **REVOLADE®** si usted tiene recuentos de plaquetas normales o bajos. Usted puede tener problemas severos o morir a causa de algunos tipos de coágulos sanguíneos, tales como coágulos que llegan hasta los pulmones o que causan ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares. Su médico controlará sus recuentos de plaquetas en sangre, y cambiará su dosis o discontinuará el tratamiento con **REVOLADE®** si su recuento de plaquetas es demasiado alto. Debe informar a su médico de inmediato si usted tiene signos y síntomas de un coágulo sanguíneo en la pierna, tales como hinchazón, dolor o sensibilidad en su pierna.

Las personas con enfermedad hepática crónica pueden estar en riesgo de un tipo de coágulo sanguíneo en la zona del estómago. Debe informar a su médico de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago el cual puede ser un síntoma de este tipo de coágulo sanguíneo.

• **Cataratas nuevas o que empeoraron (opacidad del cristalino del ojo).** Las cataratas nuevas o que empeoraron se han producido en personas que toman **REVOLADE®**. Su médico examinará sus ojos antes y durante su tratamiento con **REVOLADE®**. Infórmele a su médico acerca de cualquier cambio en su visión mientras toma **REVOLADE®**.

Los efectos secundarios más frecuentes de **REVOLADE®** cuando se utiliza para el tratamiento de la PTI crónica son:

- náuseas.
- diarrea.
- infección de las vías respiratorias superiores. Los síntomas pueden incluir goteo nasal, congestión nasal y estornudos.
- vómitos.
- dolores musculares.
- infección del tracto urinario. Los síntomas pueden incluir necesidad frecuente o urgente de orinar, fiebre baja en algunas personas, dolor o ardor al orinar.
- dolor o hinchazón (inflamación) de su garganta o boca (dolor orofaríngeo y faringitis).
- pruebas de función hepática anormales.
- dolor de espalda.
- síntomas similares a la gripe (influenza) incluyendo fiebre, cefalea, cansancio, tos, dolor de garganta, y dolores en el cuerpo.
- hormigueo, picazón o ardor en la piel.
- erupción cutánea.

Los efectos secundarios más frecuentes cuando se usa **REVOLADE®** en combinación con otros medicamentos para tratar la hepatitis C crónica son:

- recuento de glóbulos rojos bajo (anemia).
- fiebre.
- cansancio.
- cefalea.
- náuseas.
- diarrea.
- disminución del apetito.
- síntomas similares a la gripe (influenza) incluyendo fiebre, cefalea, cansancio, tos, dolor de garganta, y dolores en el cuerpo.
- sensación de debilidad.
- dificultad para dormir.
- tos.
- picazón.
- escalofríos.
- dolores musculares.
- pérdida del cabello.
- hinchazón de sus tobillos, pies y piernas.

Los efectos secundarios más frecuentes cuando se usa **REVOLADE®** para tratar la anemia aplásica severa son:

- náuseas.



- sensación de cansancio.
- tos.
- diarrea.
- cefalea.
- dolor en los brazos, piernas, manos o pies.
- falta de aire.
- fiebre.
- mareos.
- dolor en la nariz o garganta.
- dolor abdominal.
- moretones.
- espasmos musculares.
- pruebas anormales de la función hepática.
- dolor articular.
- goteo nasal.

Las pruebas de laboratorio pueden presentar cambios anormales en las células provenientes de médula ósea.

Debe informar a su médico si usted tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **REVOLADE®**. Para más información, consulte a su médico.

Llame a su médico para obtener su consejo sobre los efectos secundarios. "Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

¿Cómo debo almacenar los Comprimidos de **REVOLADE®**?

- Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
- Mantener **REVOLADE®** bien cerrado en el frasco que se le entregó.
- Mantenga **REVOLADE®** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de **REVOLADE®**

Algunas veces, los medicamentos se prescriben para fines distintos de los enumerados en la información para el paciente. No use **REVOLADE®** para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le de **REVOLADE®** a otras personas aún si tiene los mismos síntomas que usted. Los puede perjudicar. Esta información para el paciente resume la información más importante sobre **REVOLADE®**. Si usted desea más información, consulte con su médico. Usted le puede solicitar a su médico información sobre **REVOLADE®** que está escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de **REVOLADE®**?

Principio activo: eltrombopag olamina.

Excipientes:

Manitol; Celulosa microcristalina; Povidona K30; Glicolato sódico de almidón (Tipo A); Estearato de magnesio; Opadry Blanco YS-1-7706-G.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.102.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

0471

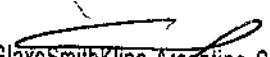


INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

FDA Agosto 2014

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°:

S


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA