



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-6349-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 19 de Junio de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-016755-17-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016755-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS 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 N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG 25 mg – 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-24475793-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-24476144-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.102, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016755-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.06.19 09:32:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.19 09:32:50 -0300'



ORIGINAL

**PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPPLICADO**

Novartis

**REVOLADE®  
ELTROMBOPAG**

Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de REVOLADE® 25 mg contiene:

Eltrombopag olamina (equivalentes a 25 mg de eltrombopag).....31,9 mg  
Excipientes: 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 (equivalentes a 50 mg de eltrombopag).....63,8 mg  
Excipientes: 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 adultos y pediátricos mayores de 6 años 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.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
IF-2018-24475793-APN-IPERM/ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

**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 interferón para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Mecanismo de Acción**

La trombopoyetina (TPO) es la principal citocina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y la producción de plaquetas, y es el ligando endógeno del receptor de trombopoyetina (TPO<sub>r</sub>). Eltrombopag interacciona con el dominio transmembrana del TPO<sub>r</sub> humano y activa sistemas de transducción de señales que son parecidos, pero no idénticos, a los de la TPO endógena y que inducen la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y las células progenitoras de la médula ósea.

**Propiedades farmacodinámicas**

El efecto del eltrombopag sobre la agregación plaquetaria es distinto del de la TPO. A diferencia de esta última, el tratamiento de plaquetas humanas normales con eltrombopag no favorece la agregación inducida por el difosfato de adenosina (ADP) ni induce la expresión de la selectina P. Eltrombopag no antagoniza la agregación plaquetaria inducida por el ADP o el colágeno.

**Propiedades farmacocinéticas**

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos de REVOLADE® tras su administración a pacientes adultos con PTI.

**Tabla 1: Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica idiopática**

Dosis de REVOLADE® (una vez al día)	N	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	ABC(τ <sub>au</sub> ) (µg.h/ml)
50 mg	34	8,01 (6,73, 9,53)	108 (88, 134)
75 mg	26	12,7 (11,0, 14,5)	168 (143, 198)



**ORIGINAL**

Los datos se presentan como una media geométrica (IC 95%).  $ABC_{tau}$  y  $C_{máx}$  estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori*.

En un análisis de farmacocinética poblacional, los datos de la concentración plasmática del eltrombopag en función del tiempo recogidos de 590 pacientes con infección por el HCV inscritos en los estudios de fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con los datos de pacientes con infección por el HCV incluidos en el estudio de fase II TPL102357 y datos de adultos sanos. En la Tabla 2 se presentan, por cada dosis estudiada, valores estimados de la  $C_{máx}$  y el  $ABC_{tau}$  plasmáticas del eltrombopag de los pacientes con infección por el HCV incluidos en los estudios de fase III. En los pacientes con infección por el HCV, la exposición a REVOLADE® fue más alta tras la administración de una dosis dada.

Tabla 2: Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en pacientes adultos con hepatitis C crónica

Dosis de REVOLADE® (una vez al día)	N	$C_{máx}$ (µg/ml)	$ABC_{tau}$ (µg.h/ml)
25 mg	330	6.40 (5.97, 6.86)	118 (109, 128)
50 mg	119	9.08 (7.96, 10.35)	166 (143, 192)
75 mg	45	16.71 (14.26, 19.58)	301 (250, 363)
100 mg	96	19.19 (16.81, 21.91)	354 (304, 411)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El  $ABC_{tau}$  y la  $C_{máx}$  se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

#### Absorción

Eltrombopag se absorbe y alcanza un pico de concentración entre 2 y 6 horas después de la administración oral. La administración de REVOLADE® junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como los derivados lácteos y los suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a eltrombopag (ver "Interacciones"). En un estudio de biodisponibilidad relativa efectuado en adultos, REVOLADE® en polvo para suspensión oral dio lugar a un  $ABC_{inf}$  plasmática un 22% mayor que la obtenida con la formulación en comprimidos recubiertos. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del eltrombopag tras la administración oral a seres humanos. La absorción oral del material relacionado con el fármaco tras la administración de una dosis única de 75 mg de REVOLADE® en solución, calculada a partir de la excreción urinaria y la eliminación fecal de metabolitos, es como mínimo del 52%.

Novartis Argentina S.A.  
IF-2018-24475793-EPN-DEP-ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado



**ORIGINAL**

### *Distribución*

El grado de unión del eltrombopag a proteínas plasmáticas humanas es muy elevado (> 99,9%). Eltrombopag es sustrato de la BCRP, pero no de la glucoproteína P ni del OATP1B1.

### *Biotransformación /metabolismo*

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio con eltrombopag radiactivo efectuado en seres humanos, alrededor del 64% del ABC<sub>inf</sub> plasmática del carbono radiactivo correspondió a eltrombopag. También se detectaron metabolitos menores producidos por glucuronidación y oxidación, cada uno de los cuales representó menos del 10% de la radiactividad plasmática. Se ha calculado, a partir de un estudio con eltrombopag radiactivo en seres humanos, que alrededor del 20% de la dosis se metaboliza mediante oxidación.

### *Eliminación*

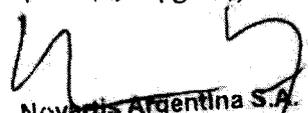
El eltrombopag absorbido se metaboliza ampliamente. La principal vía de excreción del eltrombopag es a través de las heces (59%), y el 31% de la dosis se recupera en la orina en forma de metabolitos. El compuesto original inalterado (eltrombopag) no se detecta en la orina. La cantidad de eltrombopag inalterado que se detecta en heces representa alrededor del 20% de la dosis. La vida media de eliminación plasmática del eltrombopag es de aproximadamente 21 a 32 horas.

### *Evaluación in vitro de las potenciales interacciones del fármaco*

Según un estudio en seres humanos con eltrombopag radiactivo, la glucuronidación tiene una función poco importante en el metabolismo del eltrombopag. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación del eltrombopag. El eltrombopag actuó in vitro como inhibidor de diversas formas del sistema de la UGT. Dado que la contribución de cada forma de la UGT a la glucuronidación del eltrombopag y de los fármacos coadministrados es escasa, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica.

Según un estudio en seres humanos con eltrombopag radiactivo, alrededor del 21% de la dosis de eltrombopag podría sufrir metabolismo oxidativo. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables de la oxidación del eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos en los que se utilizaron paclitaxel y diclofenaco como sustratos de prueba, eltrombopag (hasta 100  $\mu$ M) no actuó in vitro como inhibidor de las formas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema CYP450 y sí como inhibidor de la CYP2C8 y la CYP2C9, con una CI<sub>50</sub> de 24,8  $\mu$ M (11  $\mu$ g/ml) y 20,2  $\mu$ M (8,9  $\mu$ g/ml), respectivamente.

4

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2018-2447579-FA-PM-Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag actúa como inhibidor del transportador OATP1B1 con una  $CI_{50}$  de 2,7  $\mu M$  (1,2  $\mu g/ml$ ) y del transportador BCRP con una  $CI_{50}$  de 2,7  $\mu M$  (1,2  $\mu g/ml$ ).

Según los estudios *in vitro*, las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo son la CYP1A2 y la CYP2C8, las responsables de la glucuronidación son la uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) y la UGT1A3, y las vías de hidrólisis dependerían de las bacterias intestinales.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, pero actúa como inhibidor del mismo ( $CI_{50}$  de 2,7  $\mu M$  (1,2  $\mu g/ml$ )). También se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) ( $CI_{50}$  de 2,7  $\mu M$  (1,2  $\mu g/ml$ )).

### Poblaciones Especiales

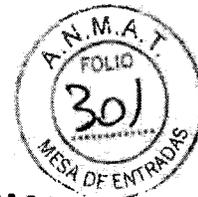
#### *Insuficiencia Renal*

Se ha estudiado la farmacocinética del REVOLADE® tras su administración a adultos con disfunción renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el  $ABC_{inf}$  del eltrombopag descendió un 32% (IC del 90%: disminución del 63%, aumento del 26%) en pacientes con disfunción renal leve, un 36% (IC del 90%: disminución del 66%, aumento del 19%) en pacientes con disfunción renal moderada y un 60% (IC del 90%: disminución del 18%, aumento del 80%) en pacientes con disfunción renal severa, en comparación con voluntarios sanos. En los pacientes con disfunción renal se observó una tendencia a la disminución de la exposición plasmática al eltrombopag, aunque hubo una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción renal y los voluntarios sanos.

#### *Insuficiencia Hepática*

Se ha estudiado la farmacocinética de REVOLADE® tras su administración a adultos con cirrosis hepática (disfunción hepática). Tras la administración de una dosis única de 50 mg el  $ABC_{inf}$  del eltrombopag aumentó un 41% (IC del 90%: disminución del 13%, aumento del 128%) en pacientes con disfunción hepática leve un 93% (IC del 90%: 19%, 213%) en pacientes con disfunción hepática moderada y un 80% (IC del 90%: 11%, 192%) en pacientes con disfunción hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción hepática y los voluntarios sanos.

La influencia de la disfunción hepática en la farmacocinética del eltrombopag tras la administración de dosis repetidas se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con hepatopatía crónica. De acuerdo con



**ORIGINAL**

las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{tau}$  del eltrombopag fueron mayores en los pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) que en los voluntarios sanos y aumentaron conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con disfunción hepática leve presentaron valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag entre un 87% y un 110% más altos; estos valores fueron entre un 141% y un 240% mayores en los pacientes con disfunción hepática moderada.

También se llevó a cabo un análisis similar en 28 adultos sanos y 635 pacientes con infección por el HCV. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 5 o 6 en la escala de Child-Pugh. Según las estimaciones de este análisis de farmacocinética poblacional, los valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag fueron mayores en los pacientes con infección por el HCV que en los voluntarios sanos y aumentaban conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh; en comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con infección por el HCV y disfunción hepática leve presentaron un  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag entre un 100% y un 144% mayor. La dosis inicial de REVOLADE® en pacientes con infección por el HCV debe ser de 25 mg una vez al día (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN – Insuficiencia hepática").

#### *Raza/Etnia*

PTI: La influencia de la ascendencia asiática en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag en los pacientes con PTI de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) fueron aproximadamente un 87% mayores en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

HCV: La influencia de la ascendencia asiática en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 663 pacientes con infección por el HCV (214 del Este/Sudeste asiático). Según las estimaciones de dicho análisis, la farmacocinética del eltrombopag es similar entre las poblaciones del este o del sudeste asiático. Los valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag fueron de media un 55% mayores en los pacientes asiáticos en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

#### *Sexo biológico*

La influencia del sexo en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes



con PTI (57 mujeres). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag fueron alrededor de un 50% mayores en las mujeres con PTI en comparación con los varones, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso.

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 663 pacientes con infección por el HCV (260 mujeres). Según las estimaciones del modelo, los valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag fueron alrededor de un 41% mayores en las mujeres que en los varones.

#### *Pacientes geriátricos (60 años o mayores)*

La influencia de la edad en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 voluntarios sanos y 635 pacientes con infección por el HCV de edades comprendidas entre los 19 y los 74 años. De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{tau}$  plasmática del eltrombopag en las personas de edad avanzada (> 60 años) fueron aproximadamente un 36% mayores en comparación con el grupo más joven.

#### *Población pediátrica (de 6 a 17 años)*

La farmacocinética del eltrombopag en 168 pacientes pediátricos con PTI tratados con eltrombopag una vez al día se evaluó en dos estudios, el TRA108062/PETIT y el TRA115450/PETIT-2. La depuración plasmática aparente del eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentó conforme lo hacía el peso corporal. La CL/F plasmática del eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática y un 20% menor en las niñas. La biodisponibilidad estimada del polvo para suspensión oral en los niños fue un 29% más baja que la de los comprimidos recubiertos.

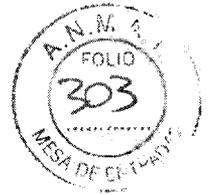
En la Tabla 3 se recogen los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI.

**Tabla 3 - Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI**

Edad	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$ABC_{tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )
12 a 17 años (n = 62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 a 11 años (n = 68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 a 5 años (n = 38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El  $ABC_{tau}$  y la  $C_{max}$  se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis de 50 mg una vez al día.

ORIGINAL



## Estudios clínicos

### *Estudios en la trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica*

#### Adultos

La eficacia y la seguridad de REVOLADE® se han demostrado en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparados con placebo (TRA102537 [RAISE] y TRA100773B) y dos estudios sin enmascaramiento (TRA108057 [REPEAT] y TRA105325 [EXTEND]) en adultos con PTI crónica previamente tratada.

#### Estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo

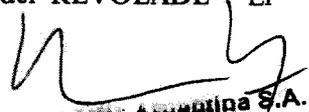
##### TRA102537 (RAISE)

En el estudio TRA102537 el criterio principal de valoración del estudio RAISE fue la probabilidad [odds] de alcanzar un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  y  $\leq 400.000/\mu\text{l}$ , durante el periodo de tratamiento de seis meses, en los pacientes tratados con REVOLADE® en comparación con un placebo. Se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con REVOLADE® (n = 135) y con placebo (n = 62). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de esplenectomía, el uso de medicamentos para la PTI en el momento inicial y el recuento inicial de plaquetas. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de seis meses, tiempo durante el cual se ajustó la dosis de REVOLADE® en función del recuento de plaquetas. Además, se permitió la suspensión gradual de los medicamentos concomitantes para la PTI y los pacientes podían recibir medicación de rescate conforme a las normas asistenciales locales.

La probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas entre  $50.000/\mu\text{l}$  y  $400.000/\mu\text{l}$  durante el periodo de tratamiento de seis meses fue ocho veces mayor en los pacientes tratados con REVOLADE® que en los tratados con placebo (cociente de posibilidades [odds ratio]: 8,2 [IC del 99%: 3,59, 18,73] p = < 0,001). En el grupo de REVOLADE®, la mediana del recuento de plaquetas se mantuvo por encima de  $50.000/\mu\text{l}$  en todas las visitas a partir del día 15; en el grupo del placebo, por el contrario, permaneció por debajo de  $30.000/\mu\text{l}$  durante todo el estudio.

En el momento inicial, notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) el 77% de los pacientes del grupo del placebo y el 73% de los del grupo del REVOLADE®, y hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4 de la OMS) el 28% de los pacientes del grupo del placebo y el 22% de los del grupo del REVOLADE®. El

8

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
IF-2018-2447575-APN-DIBR/MinSA-MAT  
Dir. de Asesoría Técnica M.N. 11521  
Codirector Apoderado





crónica previamente tratada; se asignaron 76 al grupo de REVOLADE® y 38 al grupo del placebo.

Presentaron respuesta el 59% de los pacientes tratados con REVOLADE® y el 16% de los 928 que recibieron placebo. La probabilidad de responder fue nueve veces mayor en los pacientes tratados con REVOLADE® que en los pacientes del grupo del placebo (cociente de posibilidades [odds ratio]: 9,6 [IC del 95%: 3,31, 27,86]  $p < 0,001$ ). En el momento inicial notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4) el 61% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y el 66% de los del grupo del placebo. El día 43 habían presentado hemorragias el 39% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y el 60% de los del grupo del placebo. El análisis que abarcó todo el periodo de tratamiento mediante un modelo de medidas repetidas para datos binarios confirmó que el porcentaje de pacientes que habían presentado una hemorragia (grados 1 a 4) en algún momento a lo largo del tratamiento (desde el día 8 hasta el día 43) fue menor en el grupo de REVOLADE® que en el grupo del placebo (cociente de posibilidades [odds ratio]: 0,49, [IC del 95%: 0,26, 0,89]  $p = 0,021$ ). Dos pacientes tratados con placebo y uno con REVOLADE® tuvieron al menos un desafío hemostático durante el estudio.

En los estudios RAISE y TRA100773B, la respuesta a REVOLADE® en comparación con el placebo fue similar, independientemente del tratamiento empleado para la PTI, la presencia o no de esplenectomía y el recuento inicial de plaquetas ( $\leq 15.000/\mu\text{l}$ ,  $> 15.000/\mu\text{l}$ ) en el momento de la aleatorización.

#### Estudios sin enmascaramiento

##### TRA108057(REPEAT)

El estudio TRA108057 fue un estudio sin enmascaramiento y de dosis repetidas en el que se evaluaron la eficacia, la seguridad y el mantenimiento de la respuesta tras la administración a corto plazo, intermitente y repetida de REVOLADE® durante tres ciclos de tratamiento en adultos con PTI crónica previamente tratada. Un ciclo se definió como un periodo de tratamiento de hasta seis semanas seguido de un periodo sin tratamiento de hasta cuatro semanas. La duración de los periodos con y sin tratamiento fueron definidos de acuerdo al recuento de plaquetas del paciente. Los pacientes interrumpieron el ciclo de tratamiento si el recuento de plaquetas  $>200.000/\mu\text{L}$  o cuando alcanzaban la semana 6. Los pacientes comenzaron el próximo ciclo cuando el recuento de plaquetas disminuyó por debajo de  $20.000/\mu\text{L}$  o cuando alcanzaron la semana 4 del periodo sin tratamiento. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  y al menos el doble de la cifra inicial en el ciclo 2 o 3, una vez conseguida la respuesta en el ciclo 1.

Tabla 4. Pacientes evaluables y con respuesta en el estudio TRA108057





ORIGINAL

pacientes con hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica disminuyó cerca de un 50% con respecto al momento inicial.

En el momento inicial del estudio EXTEND, 101 pacientes estaban bajo tratamiento con medicación para la PTI, y 39 pacientes fueron capaces de suspender permanentemente o lograr una reducción sustancial en al menos una de las medicaciones para PTI que recibían, sin necesidad de tratamiento de rescate. Esta suspensión o reducción se mantuvo durante al menos 24 semanas en el 65% de estos pacientes. El 61% de los pacientes suspendió por completo al menos uno de los medicamentos que recibían para la PTI en el momento inicial y el 55% suspendió permanentemente todos ellos sin necesidad de tratamiento de rescate posterior.

Durante el estudio, 24 pacientes tuvieron al menos un desafío hemostático y ninguno de los participantes presentó complicaciones hemorrágicas imprevistas relacionadas con el procedimiento.

*Pacientes pediátricos (de 6 a 17 años)*

La seguridad y la eficacia del REVOLADE® en los pacientes pediátricos con PTI crónica previamente tratada se han demostrado en dos estudios.

Estudios comparativos con doble enmascaramiento

TRA115450 (PETIT2)

El criterio principal de valoración fue la respuesta sostenida, definida como el porcentaje de pacientes tratados con REVOLADE®, en comparación con el placebo, que alcanzaron un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  durante al menos seis de ocho semanas (en ausencia de tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 del periodo aleatorizado con doble enmascaramiento. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI o no podían continuar con otros tratamientos para la PTI por motivos médicos y tenían una cifra de plaquetas  $< 30.000/\mu\text{l}$ . Se asignaron aleatoriamente 92 pacientes, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, que recibieron tratamiento con REVOLADE® (n = 63) o un placebo (n = 29). La dosis de REVOLADE® podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de REVOLADE® (40%) que en el grupo del placebo (3%) (cociente de posibilidades [odds ratio]: 18,0 [IC del 90%: 2,3, 140,9], p < 0,001), un resultado que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 5).

Tabla 5: Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI crónica

	REVOLADE®	Placebo
	12	

IF-2018-24475793-APN-DE REG. MAT  
 Farm. Sergio Ramallo  
 Dir. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico M.N. 11450  
 Apoderado

	n/N (%) [IC del 95%]	n/N (%) [IC del 95%]
Cohorte 1 (de 12 a 17 años)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Cohorte 2 (de 6 a 11 años)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [ND]
Cohorte 3 (de 1 a 5 años)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [ND]

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (al menos una cifra de plaquetas > 50.000/ $\mu$ l durante las primeras 12 semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate) fue significativamente mayor en el grupo tratado con REVOLADE® (75%) que en el grupo del placebo (21%) (cociente de posibilidades [odds ratio]: 11,7 [IC del 95%: 4,0, 34,5],  $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes con respuesta a REVOLADE® en el periodo sin enmascaramiento de 24 semanas (80%) fue similar al observado durante la parte aleatorizada del ensayo.

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo de REVOLADE® que en el grupo del placebo (19% frente a 24%,  $p = 0,032$ ).

En el momento inicial, el 71% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y el 69% de los del grupo del placebo notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la 1030 OMS). En la semana 12, el porcentaje de pacientes que notificaron hemorragia de cualquier grado en el grupo de REVOLADE® disminuyó a la mitad con respecto al momento inicial (36%). En comparación, en la semana 12 notificaron hemorragia de cualquier grado el 55% de los pacientes del grupo del placebo.

La reducción o suspensión del tratamiento inicial para la PTI solo se permitió durante la fase sin enmascaramiento del estudio; el 53% (8/15) de los pacientes pudieron reducir ( $n = 1$ ) o suspender ( $n = 7$ ) el tratamiento inicial para la PTI, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

#### TRA108062 (PETIT)

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu$ l en al menos una ocasión entre las semanas 1 y 6 del periodo aleatorizado. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI y tenían una cifra de plaquetas < 30.000/ $\mu$ l ( $n = 67$ ). Durante el periodo aleatorizado del estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, y recibieron tratamiento con REVOLADE® ( $n = 45$ ) o con un placebo ( $n = 22$ ). La dosis de REVOLADE® podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

ORIGINAL



En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de REVOLADE® (62%) que en el grupo del placebo (32%) (cociente de posibilidades [odds ratio]: 4,3 [IC del 95%: 1,4, 13,3] p = 0,011). En la Tabla 6 se recoge la respuesta en cuanto al recuento de plaquetas en las tres cohortes de edad.

Tabla 6: Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI crónica

	REVOLADE® n/N (%) [IC del 95%]	Placebo n/N (%) [IC del 95%]
Cohorte 1 (de 12 a 17 años)	10/16 (62%) [35%, 85%]	0/8 (33%) [ND]
Cohorte 2 (de 6 a 11 años)	12/19 (63%) [44%, 90%]	3/9 (0%) [7%, 70%]
Cohorte 3 (de 1 a 5 años)	6/10 (60%) [26%, 88%]	4/5 (80%) [28%, 99%]

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas 1056 (recuento de plaquetas > 50.000/ $\mu$ l en al menos el 60% de las evaluaciones efectuadas 1057 entre las semanas 2 y 6) fue significativamente mayor en el grupo tratado con REVOLADE® (36%) que en el grupo del placebo (0%) (cociente de posibilidades [odds ratio]: 5,8, [IC del 95%: 1,2, 28,9], p = 0,002).

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo de REVOLADE® que en el grupo del placebo (13% y 50%, respectivamente, p = 0,002).

En el momento inicial, el 77,7% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y el 81,8% de los del grupo del placebo notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la 1065 OMS). En la semana 6, el porcentaje de pacientes que notificaron hemorragia de cualquier grado en el grupo de REVOLADE® disminuyó hasta el 22,2%. En comparación, en la semana 6 notificaron hemorragia de cualquier grado el 72,7% de los pacientes del grupo del placebo.

La reducción o suspensión del tratamiento inicial para la PTI solo se permitió durante la fase sin enmascaramiento del estudio; el 46% (6/13) de los pacientes pudieron reducir (n = 3) o suspender (n = 3) el tratamiento inicial para la PTI, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

*Estudios en la Trombocitopenia Asociada con Hepatitis C Crónica*

14

  
Novartis Argentina SA  
Farm Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico, M.N. 11521  
Apoderado

IF-2018-24473793-APN/DERM#ANMAT



La eficacia y la seguridad de REVOLADE® para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección por el HCV se evaluaron en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparados con placebo. El tratamiento antiviral administrado consistió en peginterferón alfa-2a más ribavirina en el estudio ENABLE 1 y peginterferón alfa-2b más ribavirina en el ENABLE 2. En los dos estudios se incluyeron pacientes con un recuento de plaquetas < 75.000/μl, estratificados en función del recuento de plaquetas (< 50.000/μl y ≥ 50.000/μl a < 75.000/μl), la concentración de ARN del HCV en el momento de la selección (< 800.000 UI/ml y ≥ 800.000 UI/ml) y el genotipo del HCV (genotipo 2 o 3 y genotipo 1, 4 o 6).

Los estudios constaron de dos fases: la fase previa al tratamiento antiviral y la fase de tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron REVOLADE® sin enmascaramiento para aumentar el recuento de plaquetas hasta 1086 ≥ 90.000/μl en el ENABLE 1 y hasta ≥ 100.000/μl en el ENABLE 2. La dosis inicial de REVOLADE® fue de 25 mg una vez al día durante dos semanas y, posteriormente, se aumentó en incrementos de 25 mg durante periodos de dos a tres semanas hasta alcanzar el recuento de plaquetas exigido la segunda fase del estudio. La duración máxima del tratamiento con REVOLADE® sin enmascaramiento fue de nueve semanas. Si se alcanzaba un recuento suficiente de plaquetas, los pacientes se distribuían aleatoriamente, en una proporción de 2:1, entre el grupo de tratamiento con la misma dosis de REVOLADE® que la que estaban recibiendo al final de la fase previa al tratamiento y el grupo del placebo. Se administró REVOLADE® en combinación con antivirales durante un periodo mínimo de 48 semanas, conforme a la información general para la prescripción correspondiente.

El criterio principal de valoración de los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes en los que el ARN del HCV fue indetectable 24 semanas después de finalizar el periodo de tratamiento programado. Aproximadamente el 70% de los pacientes presentaban infección por el genotipo 1, 4 o 6 y el 30%, por el genotipo 2 o 3. Alrededor del 31% de los pacientes habían recibido tratamiento contra el HCV con anterioridad, principalmente interferón pegilado más ribavirina. La mediana del recuento de plaquetas inicial (alrededor de 60.000/μl) era similar entre todos los grupos de tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar un recuento de plaquetas ≥ 90.000/μl (ENABLE 1) o ≥ 100.000/μl (ENABLE 2) fue de dos semanas.

En los dos estudios, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS fue significativamente mayor en el grupo de REVOLADE® que en el grupo del placebo (ver la Tabla 7). Hubo significativamente menos pacientes a los que se redujo la dosis de los antivirales entre los tratados con REVOLADE® que entre los que recibieron el placebo. El porcentaje de pacientes a los que no se redujo la dosis de los antivirales fue del 45% en el grupo de REVOLADE® y del 27% en el grupo del placebo. El porcentaje de pacientes tratados con REVOLADE® que suspendieron prematuramente el tratamiento antiviral fue significativamente más bajo en comparación con el grupo del placebo (45% y 60%, respectivamente,  $p \leq 0,0001$ ). El recuento mínimo de plaquetas fue ≥ 50.000/μl en la

ORIGINAL



mayoría de los pacientes que recibieron REVOLADE® (76%) y en el 19% de los pacientes del grupo del placebo. El porcentaje de pacientes con un recuento mínimo de plaquetas por debajo de 25.000/ $\mu$ l durante el tratamiento fue mayor en el grupo del placebo (20%) que en el grupo de REVOLADE® (3%). La tasa de RVS en pacientes con una carga viral elevada (> 800.000) fue del 18% en el grupo de REVOLADE® y del 8% en el grupo del placebo. Hubo significativamente más pacientes que alcanzaron los objetivos antivirales posteriores de respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica temprana completa (RVTc), respuesta al final del tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al cabo de 12 semanas de seguimiento (RVS12) en el grupo del REVOLADE®.

Tabla 7. Respuesta Virológica en los Estudios ENABLE 1 y ENABLE 2

	ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
Fase de Pre-tratamiento antiviral	N = 715		N = 805	
% de Pacientes que alcanzaron recuentos de plaquetas objetivo e iniciaron el tratamiento antiviral <sup>c</sup>	95%		94%	
	REVOLADE® N = 450	Placebo N = 232	REVOLADE® N = 506	Placebo N = 253
Fase de Tratamiento Antiviral	%	%	%	%
RVS Total <sup>d</sup>	23	14	19	13
HCV de genotipo 2 o 3	35	24	34	25
HCV de genotipo 1, 4 o 6	18	10	13	7
RVT Total <sup>d</sup>	66	50	62	41
HCV de genotipo 2 o 3	84	67	83	56
HCV de genotipo 1, 4 o 6	58	41	53	34

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

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

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

<sup>d</sup> Valor de  $p < 0,05$  para REVOLADE® versus placebo.

*Estudios de Anemia Aplásica Severa*

  
 Novartis Argentina S.A.  
 IF-2018-2447599-APN-DER-#ANMAT  
 Dir. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico M.N. 11521  
 Apoderado



**ORIGINAL**

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 a 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 periodos 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®.

Se discontinuó REVOLADE® después de 16 semanas si no se observó una respuesta hematológica o independencia de las transfusiones. Los pacientes que respondieron continuaron con el tratamiento en una fase de extensión del ensayo.

La respuesta hematológica se definió como cumplimiento 1 o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas a  $20 \times 10^9/l$  por encima de la evaluación basal, o recuentos estables de plaquetas con independencia de transfusión durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de hemoglobina  $>1,5$  g/dl (para pacientes con una hemoglobina pre-tratamiento de  $<9$ g/dL), o una reducción en el volumen de transfusiones de RBC [glóbulos rojos] en al menos 4 unidades durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de ANC (RAN – Recuento Absoluto de Neutrófilos) del 100% (para pacientes con un ANC pre-tratamiento  $<500/\mu L$ ) o un aumento de ANC  $>500/\mu L$ .

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  $0,58 \times 10^9/l$ . El 86% de los pacientes eran dependientes a la transfusión de eritrocitos y el 91% dependientes a la trasfusión de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido por lo menos 2 tratamientos inmunosupresores previos. Tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas en el momento inicial.

Un total de 17 pacientes (40%) alcanzó el criterio de respuesta hematológica en al menos una línea celular en la evaluación de respuesta primaria (IC del 95%: 25, 56).

Se observó respuesta en dos o tres series celulares en 4 de 17 pacientes con respuesta (24%) en la primera evaluación de la respuesta y en 9 de 17 (53%) en la última evaluación.

De los cinco pacientes que alcanzaron el criterio específico del protocolo de respuesta de las tres líneas celulares hematopoyéticas por al menos ocho semanas y REVOLADE® fue discontinuado, los cinco pacientes mantuvieron la hematopoyesis de las tres líneas celulares desde la discontinuación del tratamiento, por una mediana de seguimiento de 20.6 meses (rango 5.7 a 22.5 meses).

La mayoría de los respondedores alcanzó el criterio de respuesta de las plaquetas (65%), seguido del criterio de neutrófilos y hemoglobina (47% y 18% respectivamente). Los 15 respondedores que tuvieron al menos 2 evaluaciones de respuesta fueron evaluados en cuanto a la duración de la respuesta, obteniendo una mediana de 12,0 meses.

17

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2018-24475703-APN-DEMA#ANMAT  
Farm. Sergio Imitzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

página 17 de 41

ORIGINAL



Nueve de los 17 respondedores tuvieron una mejor respuesta multi-linaje. De los 14 pacientes que han entrado en la etapa de extensión, siete han logrado una mejoría en más de un linaje siguiendo la continuación del tratamiento: cinco pacientes con respuesta unilínaje mejoraron hacia una respuesta multi-linaje (bi- o tri- linaje) y dos pacientes con respuesta bi-línaje obtuvieron una mejoría hacia una respuesta tri-línaje. Tres de los cuatro respondedores bi-línaje tuvieron también mejoras de importancia en los valores de hemoglobina (>1,5 g/dL); sin embargo, como el valor basal de hemoglobina que presentaban fue mayor de 9 g/dL, no fueron considerados como que tuvieran respuesta eritrocitaria.

El periodo más largo sin transfusión de plaquetas en los pacientes con respuesta osciló entre 8 y 1190 días, con una mediana de aproximadamente 287 días. El periodo más largo sin transfusión de eritrocitos en los pacientes con respuesta osciló entre 15 y 1190 días, con una mediana de aproximadamente 266 días. De los cinco pacientes que alcanzaron el criterio específico del protocolo de respuesta de las tres líneas celulares hematopoyéticas por al menos ocho semanas y REVOLADE® fue discontinuado, los cinco pacientes mantuvieron la hematopoyesis de las tres líneas celulares desde la discontinuación del tratamiento, por una mediana de seguimiento 20.6 meses (rango 5.7 a 22.5 meses).

#### Datos de toxicidad Preclínica

##### *Carcinogenicidad y mutagenicidad*

El eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la  $C_{máx}$  y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y a siete veces la exposición clínica humana determinada mediante la  $C_{máx}$  y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, el eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

##### *Toxicidad reproductiva*

Eltrombopag no afectó la fertilidad en ratas hembras en dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica humana basado en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y similar a la exposición clínica humana basado en el ABC en pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día). Eltrombopag no afectó la fertilidad de ratas macho en dosis de hasta 40 mg/kg/día, la mayor dosis evaluada (3 veces la exposición clínica humana basado en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75

ORIGINAL



mg/día y 2 veces la exposición clínica humana basado en el ABC en pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día (ver "Mujeres y hombres en edad reproductiva").

*Estudios en animales jóvenes*

A dosis no tolerables en ratas, previo al final de la lactancia, se observó opacificación del cristalino del ojo. Sin embargo, a dosis tolerables no se observaron opacidades oculares (ver Datos de toxicidad preclínica- Datos de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas"). No se han encontrado hallazgos en ratas jóvenes para sugerir un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento con eltrombopag en pacientes pediátricos frente a adultos con PTI.

*Datos de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas*

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a seis veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y a tres veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV, se observaron cataratas en ratones después de seis semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con cuatro veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y dos veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. A dosis no tolerables en ratas jóvenes previo al final de la lactancia desde los días 4-32 (aproximadamente similar a 2 años de edad en humanos al finalizar el período de tratamiento), se observaron opacidades oculares (no se realizaron estudios histológicos) con 9 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a una dosis de 75 mg/día, basado en el ABC. Sin embargo, no se observaron cataratas en ratas jóvenes que recibieron dosis tolerables, 5 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI, basado en el ABC. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición dos veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbimortalidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de dos años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja dosis fue 1,2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 0,6 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes

19

Novartis Argentina S.A.

IF-2018-24475793-APN-DEPM#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



con infección por el HCV. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron cuatro y dos veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces superiores y equivalentes a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV.

## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

### *Esquema posológico*

El esquema posológico de REVOLADE® debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

REVOLADE® debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, derivados lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (ver "Interacciones - *Interacciones con bebidas y alimentos*").

REVOLADE® puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio (ver "Interacciones - *Interacciones con bebidas y alimentos*").

### *Población destinataria general*

#### Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de REVOLADE® necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar REVOLADE® para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento con REVOLADE® y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

### *Esquema posológico inicial*

#### Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 50 mg una vez al día. En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de REVOLADE® será de 25 mg una vez al día (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Poblaciones especiales").

### *Monitoreo y ajuste de la dosis*

20

  
Novartis Argentina S.A.  
IF 201852467579521 APN-DERM#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado  
página 20 de 41



ORIGINAL



cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática").

*Suspensión del tratamiento*

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de REVOLADE® una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica

Cuando se administre REVOLADE® en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de REVOLADE® necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se debe ajustar en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar REVOLADE® para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas generalmente ha comenzado a aumentar desde la primera semana de tratamiento con REVOLADE®.

Esquema posológico inicial

*Adultos*

REVOLADE® debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día.

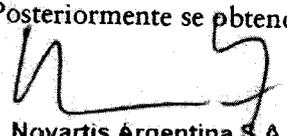
En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de REVOLADE® será de 25 mg una vez al día (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Poblaciones especiales").

Monitoreo y ajuste de la dosis

La dosis de REVOLADE® debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (ver la Tabla 9). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de REVOLADE® según sea necesario para no tener que reducir la dosis de peginterferón. También debe monitorearse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá

22

  
Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian  
IF-2018-3447579-CAR-ARN-DEBM#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de REVOLADE® una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 9. Ajustes de la Dosis de REVOLADE® durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
<50 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l hasta ≤ 400 x 10 <sup>9</sup> /l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrumpir REVOLADE® y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea <150 x 10 <sup>9</sup> /l, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria más baja*

\* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de REVOLADE® una vez al día, considerar una reducción a 25 mg en días alternos.

#### Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con REVOLADE® independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con REVOLADE®.

La administración de REVOLADE® deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con REVOLADE® en caso de respuesta excesiva del recuento de plaquetas, como se indica en la Tabla 8, o si aparecen alteraciones importantes en las pruebas de función hepática (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

#### Anemia Aplásica Severa

23

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2018-24475703-AR-DE-ADM#ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado



Esquema posológico inicial

*Adultos*

REVOLADE® debe iniciarse con una dosis de 50 mg una vez al día. En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de REVOLADE® será de 25 mg una vez al día (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Poblaciones especiales").

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con REVOLADE® (ver "Estudios clínicos"). La dosis de REVOLADE® debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con REVOLADE®, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y el esquema posológico de REVOLADE® se debe modificar en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 10.

Tabla 10. Ajustes de dosis de REVOLADE® en pacientes con Anemia Aplásica Severa.

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
$<50 \times 10^9/\text{l}$ después de por lo menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200 \times 10^9/\text{l}$ hasta $\leq 400 \times 10^9/\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
$>400 \times 10^9/\text{l}$	Interrumpir REVOLADE® durante 1 semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea $<150 \times 10^9/\text{l}$ , re-iniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida en 50 mg.
$>400 \times 10^9/\text{l}$ después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de REVOLADE®	Suspender definitivamente el tratamiento con REVOLADE®.

ORIGINAL



Disminución gradual de la dosis en caso de respuesta en las tres series (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas  $> 50.000/\mu\text{l}$ , una cifra de hemoglobina  $> 10 \text{ g/dl}$  en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $> 1 \times 10^9/\text{l}$  durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de REVOLADE® hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de REVOLADE® y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de  $30.000/\mu\text{l}$ , la cifra de hemoglobina por debajo de  $9 \text{ g/dl}$  o el RAN por debajo de  $0,5 \times 10^9/\text{l}$ , se podrá reanudar la administración de REVOLADE® con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de REVOLADE®. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También se debe interrumpir el tratamiento con REVOLADE® si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 9) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

*Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)*

*Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)*

Los datos sobre la administración de REVOLADE® a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos de REVOLADE® no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Poblaciones especiales").

*Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con REVOLADE® debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Poblaciones especiales").

25

Novartis Argentina S.A.

Farm Sergio Mirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

IF-2018-24775-APN-DEMN#ANMAT

ApoDERado

ORIGINAL



### *Insuficiencia hepática*

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con REVOLADE® debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Poblaciones especiales").

Si se considera imprescindible utilizar REVOLADE® en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de REVOLADE®.

La dosis inicial de REVOLADE® en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática o con anemia aplásica severa es de 25 mg una vez al día (ver "Interacciones").

### *Pacientes pediátricos (de 6 a 17 años)*

No se han establecido la eficacia y la seguridad de REVOLADE® en niños con infección crónica por el HCV y con AAS.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS

No se han establecido la eficacia y la seguridad de REVOLADE® en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

### Hepatotoxicidad

El tratamiento con REVOLADE® puede causar anomalías hepatobiliares de laboratorio, hepatotoxicidad severa y una lesión hepática potencialmente severa.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 6 a 17 años) con PTI crónica tratados con REVOLADE® se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces el límite superior del intervalo normal (3 x

26

Novartis Argentina S.A.  
Farm Sergio Imitzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico, M.N. 11521  
IF-2018-24475702-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST  $\geq 3 \times$  LSN en el 34% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y en el 38% del grupo del placebo. La administración de REVOLADE® en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN en el 76% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y en el 50% del grupo del placebo.

En el estudio de un solo grupo de fase II de pacientes con AAS refractaria a la monoterapia, se reportaron valores de ALT o AST  $>3 \times$  LSN concurrente con un valor de bilirrubina (indirecta) total  $>1,5 \times$  LSN en un 5% de los pacientes. Se registró un valor de bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN en un 14% de los pacientes.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con REVOLADE®, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe a UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede conducir a una hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se deben hacer pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con REVOLADE® si aumentan los valores de ALT ( $\geq 3 \times$  LSN) en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3 \times$  valor inicial (o  $> 5 \times$  LSN, que es el más bajo) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- Es progresivo.
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas clínicos de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de injuria hepática severa en estudios clínicos. Las elevaciones de valores hepáticos de laboratorio ocurrieron aproximadamente tres meses después de la iniciación del tratamiento con REVOLADE®. En todos los casos, los eventos se resolvieron luego de la discontinuación de REVOLADE®. No se ha identificado casos en los estudios clínicos de AAS refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación terapéutica fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de AAS (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, es esperable una injuria hepática inducida por el fármaco en esta población de pacientes.

27

Novartis Argentina S.A.

Farm Sergio Imirtzian  
IF-2018-24475793-AP-DE-REG-AMAT  
Codirector Técnico W.M. Anzo  
Apoderado

ORIGINAL



La administración de REVOLADE® a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI o AAS y disfunción hepática, el tratamiento con el REVOLADE® debe comenzar con una dosis más baja (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática”).

#### Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de REVOLADE® (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o con una puntuación inicial  $\geq 10$  en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con REVOLADE®.

#### Complicaciones Trombóticas / Tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de REVOLADE® en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de REVOLADE® debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con REVOLADE® (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

En los estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No fueron identificados casos de ETE en los estudios clínicos en AAS refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación terapéutica fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de AAS (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, son esperables casos de ETE por el fármaco en esta población de pacientes.

28

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2018-24475793-APB-GERM/ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

página 28 de 41

**ORIGINAL**



REVOLADE® no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de REVOLADE® a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “REACCIONES ADVERSAS”).

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con REVOLADE® y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo tratado con REVOLADE® y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de REVOLADE® una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron REVOLADE® (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con REVOLADE® presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de REVOLADE® y con un recuento de plaquetas  $> 200.000/\mu\text{l}$ .

REVOLADE® no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

#### Hemorragia después de suspender el tratamiento con REVOLADE®

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con REVOLADE® (ver “Estudios clínicos”), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con REVOLADE® se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

#### Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. La efectividad y seguridad de REVOLADE® no han sido establecidas para el tratamiento de la trombocitopenia causada por el SMD. No se debe utilizar REVOLADE® fuera de los estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia causada por SMD.

Un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo en pacientes con un valor de International Prognostic Scoring System (IPSS) de

ORIGINAL



intermedio-1, intermedio-2 o alto riesgo de SMD con trombocitopenia, recibiendo azacitidina en combinación con REVOLADE® o placebo, fue interrumpido debido al poco beneficio del mismo y al aumento en la progresión del SMD, incluyendo la progresión a LMA. Un total de 356 pacientes (179 tratados con REVOLADE® y 177 con placebo) fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 y estratificados de acuerdo al International Prognostic Scoring System (IPSS) en: intermedio-1 (n=64 [36%]); intermedio-2 (n=79 [44%]) y alto riesgo (n=36 [20%]) en el grupo de pacientes tratados con REVOLADE® frente a intermedio-1 (n=65 [37%]); intermedio-2 (n=79 [45%]) y alto riesgo (n=33 [19%]) en el grupo placebo. Los pacientes fueron tratados con REVOLADE®, con una dosis inicial de 200 mg una vez al día hasta un máximo de 300 mg una vez al día, o el grupo placebo en combinación con azacitidina por al menos seis ciclos. Basado en una evaluación de revisión central, se registraron 76 (42%) y 67 (38%) de eventos de supervivencia libre de progresión, en el grupo de REVOLADE® y placebo, respectivamente. Se registraron, mediante una evaluación de revisión central, 21 (12%) y 10 (6%) pacientes que progresaron a LMA en el grupo de REVOLADE® y placebo, respectivamente. En el análisis final, la supervivencia global fue favorable en el grupo placebo: un total de 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de REVOLADE® frente a 51 (29%) pacientes en el grupo placebo.

#### Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver "Datos de toxicidad Preclínica").

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del REVOLADE® y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

#### Interferencia con determinaciones serológicas

Eltrombopag es una sustancia altamente coloreada y tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. En pacientes bajo tratamiento con REVOLADE® han sido reportadas la decoloración del suero y la interferencia con la determinación de bilirrubina total y de creatinina. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, una evaluación contemporánea de los valores de aminotransferasas puede ayudar a determinar la validez de los bajos valores de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica y debe evaluarse el valor de urea sanguínea en caso de un inesperado valor aumentado de creatinina sérica. La re-evaluación utilizando otro método puede también contribuir a la determinación de la validez de los resultados.

ORIGINAL



## PRECAUCIONES

### Interacciones

#### Efecto de otros fármacos sobre REVOLADE®

**Ciclosporina:** Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) se observó una disminución de la exposición al REVOLADE®, que no revistió importancia clínica. La administración de una dosis única de 50 mg de REVOLADE® con 200 mg de ciclosporina disminuyó la  $C_{máx}$  y el  $ABC_{inf}$  del eltrombopag un 25% (IC del 90%: 15%, 35%) y un 18% (IC del 90%: 8%, 28%), respectivamente. La coadministración de 600 mg de ciclosporina disminuyó la  $C_{máx}$  y el  $ABC_{inf}$  del eltrombopag un 39% (IC del 90%: 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis de REVOLADE® en función del recuento plaquetario del paciente (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Al coadministrar REVOLADE® con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de REVOLADE® en función de estos recuentos.

**Cationes polivalentes (quelación):** Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). La administración de una dosis única de 75 mg de REVOLADE® con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el  $ABC_{inf}$  plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la  $C_{máx}$  un 70% (IC del 90%: 62%, 76%) (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Para evitar una reducción significativa de la absorción de REVOLADE®, este debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos y los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Lopinavir/ritonavir:** La coadministración de REVOLADE® con lopinavir/ritonavir puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de REVOLADE® con dosis repetidas de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del  $ABC_{inf}$  del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%).

Por consiguiente, la administración de REVOLADE® junto con lopinavir/ritonavir debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de REVOLADE®.

**Inhibidores de proteasa de HCV:** la co-administración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una única dosis de 200

ORIGINAL



mg de REVOLADE® no altera de manera clínicamente significativa la exposición plasmática de eltrombopag.

Efecto de REVOLADE® sobre otros fármacos

Rosuvastatina:

La administración de 75 mg de REVOLADE® una vez al día durante cinco días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y la BCRP), a 39 adultos sanos aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el  $ABC_{inf}$  un 55% (IC del 90%: 42%, 69%). Cuando se administra junto con REVOLADE®, debe considerarse una reducción de la dosis de rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con REVOLADE® se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de REVOLADE® y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Interacciones con bebidas y alimentos

La administración de una dosis única de 50 mg de REVOLADE® en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el  $ABC_{inf}$  plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Sustratos del Citocromo P450:

La administración de 75 mg de REVOLADE® una vez al día durante siete días a 24 varones sanos no dio lugar a inhibición ni inducción del metabolismo de los sustratos de prueba de las formas 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) y 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos de CYP450, ya sean inductores o inhibidores.

Inhibidores de proteasa de HCV:

La co-administración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE® junto con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática a telaprevir. La co-administración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE® junto con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el  $ABC_{tau}$ , incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  un 19% y disminuyó la  $C_{m\acute{i}n}$  un 32%. No se requiere un ajuste de dosis cuando REVOLADE® es co-administrado con telaprevir o boceprevir.

32

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imintzian  
IF-2018-24475799-AP-DE-ANMAT  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



## Embarazo, lactancia y mujeres y hombres en edad reproductiva

### *Mujeres y hombres en edad reproductiva*

#### Anticoncepción

En base a estudios sobre la reproducción en animales, REVOLADE® puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas (ver "Embarazo"). Las mujeres sexualmente activas o en edad reproductiva deben usar un método anticonceptivo eficaz (métodos que resulten en una tasa de embarazo menor a 1%) durante su tratamiento con REVOLADE® y por al menos 7 días después de terminar el tratamiento con REVOLADE®.

#### Infertilidad

En base a estudios en animales, REVOLADE® no tiene efecto sobre la fertilidad (ver "Datos de Toxicidad Preclínica"). Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas a dosis de 2 y 3 veces, respectivamente, en la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y en pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día (ver "Datos de toxicidad Preclínica").

#### *Embarazo*

#### Resumen del riesgo

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de REVOLADE® en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado al fármaco. En estudios de toxicidad reproductiva y en el desarrollo en animales, la administración oral de eltrombopag a conejos y ratas embarazadas durante la organogénesis resultó en el desarrollo de toxicidad en ratas (ver "Datos en Animales"). Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. Las mujeres embarazadas o en edad reproductiva deben ser aconsejadas acerca del potencial riesgo de REVOLADE® al feto. REVOLADE® sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

#### *Datos en animales*

En estudios de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal, se administró eltrombopag por vía oral a animales embarazados durante la organogénesis. En ratas, la dosis tóxica maternal de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día) resultó en una disminución del peso fetal y un ligero aumento de la incidencia de la variación fetal de

ORIGINAL



costilla cervical. No se observó evidencia de malformaciones estructurales mayores. En conejos, no hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal o teratogenicidad con una dosis de hasta 150 mg/kg/día (0,5 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y 0,3 la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día).

En un estudio de toxicidad pre y postnatal en ratas embarazadas, eltrombopag fue administrado por vía oral desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia. No se observaron efectos adversos en la función reproductiva materna o en el desarrollo de la descendencia a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y similar en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día). Eltrombopag fue detectada en el plasma de la descendencia. Las concentraciones plasmáticas en las crías incrementaron con la dosis, luego de la administración de la droga a la generación inicial (F0).

#### *Lactancia*

#### Resumen del riesgo

No se dispone de información acerca de la presencia de eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Sin embargo, eltrombopag fue detectado en las crías de ratas lactantes 10 días postparto, sugiriendo el potencial de transferencia durante la lactancia. Se debe decidir si discontinuar la lactancia o continuar/suspender la terapia con REVOLADE®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto del eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En vista de su farmacología, se prevé que el eltrombopag no producirá un efecto negativo sobre dichas actividades. Cuando se valore la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran capacidad de discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas, deben tenerse en cuenta al estado clínico del paciente y el perfil toxicológico del eltrombopag.

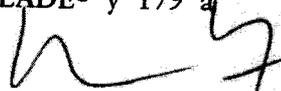
#### REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

##### Trombocitopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de REVOLADE® fue evaluada utilizando el conjunto de estudios con doble enmascaramiento, comparativos con placebo TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los cuales 403 pacientes fueron expuestos a REVOLADE® y 179 a

34

  
Novartis Argentina S.A.  
IF-2018-24475793-AP-Par. Sergio Martínez  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



placebo y adicionalmente, con los datos de los estudios sin enmascaramiento TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de ocho años (en EXTEND). Las reacciones adversas al fármaco de la población adulta con PTI del estudio están mostradas en la Tabla 11.

La seguridad de REVOLADE® se ha demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con PTI crónica previamente tratada. El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos partes, una con doble enmascaramiento y otra sin enmascaramiento. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron REVOLADE® (n = 63) o un placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres partes, de cohortes escalonadas, sin enmascaramiento y con doble enmascaramiento. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron REVOLADE® (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas al fármaco que se reportaron adicionalmente en la población pediátrica con PTI en estudio están detalladas en la Tabla 12.

#### **Trombocitopenia asociada a la infección por HCV en pacientes adultos**

El ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y el ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron dos estudios multicéntricos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de REVOLADE® en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble enmascaramiento durante la segunda parte del ENABLE 1 (n = 450 con REVOLADE® y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con REVOLADE® y n = 253 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n = 955 con REVOLADE® y n = 484 con placebo).

#### **Anemia Aplásica Severa en pacientes adultos**

La seguridad de REVOLADE® en la anemia aplásica severa se evaluó en un ensayo de un solo grupo y sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de seis meses y 7 pacientes (16%) durante más de un año.

La gran mayoría de las reacciones adversas asociadas a REVOLADE® fueron de intensidad leve o moderada y aparición rápida, y en raras ocasiones limitaron el tratamiento.

A continuación, se citan las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia que se han identificado en estudios clínicos. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas están clasificadas según su frecuencia, siendo las primeras las más frecuentes. Las categorías de frecuencia para cada



ORIGINAL



Estas reacciones adversas adicionales fueron observadas en la población pediátrica.

Tabla 12. Reacciones adversas adicionales en la población pediátrica de los estudios sobre PTI (de 6 a 17 años de edad)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección de las vías respiratorias altas	55,1	Muy frecuente
Rinofaringitis	8,7	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	14,0	Muy frecuente
Dolor bucofaringeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor de dientes	6,1	Frecuente
<b>Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración</b>		
Fiebre	16,4	Muy frecuentes

Tabla 13. Reacciones adversas en la población de los estudios sobre HCV (REVOLADE® en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Anemia	39,7	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Falta de apetito	16,8	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Cataratas	3,2	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	15,6	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuentes
Falla hepática	1,1	Frecuente
Daño hepático inducido por medicamentos	1,2	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		

ORIGINAL



Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente
Erupción cutánea	3,6	Frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>		
Mialgia	12,5	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración</b>		
Cansancio	28,6	Muy frecuente
Fiebre	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	17,4	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa portal)	3,3	Frecuente

Tabla 14. Reacciones adversas en la población de los estudios sobre anemia aplásica severa

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Cataratas	2,3	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Dolor bucofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de las transaminasas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción cutánea	5,2	Frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	14,6	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
<b>Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración</b>		



ORIGINAL



672.000/ $\mu$ l y la cifra máxima fue de 929.000/ $\mu$ l. Todos los eventos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y producir complicaciones trombóticas / tromboembólicas. En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, tal como preparaciones con calcio, aluminio, o magnesio para quelar el eltrombopag y, de esta forma, limitar la absorción. Es necesario hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. El tratamiento con REVOLADE® se reanuda de acuerdo con las recomendaciones relativas a la posología y la forma de administración (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El eltrombopag no se excreta de forma significativa por vía renal y tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas; por consiguiente, no cabe esperar que la hemodiálisis acelere eficazmente su eliminación.

*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*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## PRESENTACION

REVOLADE® 25 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

REVOLADE® 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited – Ware, Inglaterra.

Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A. – Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.

40

  
Novartis Argentina S.A.

IF-2018-24475793-APR-DE-ANMAT  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado

**ORIGINAL**



CDS: 20/Nov/2017  
Tracking number: -2017-PSB/GLC-0892-s

41

A handwritten signature in black ink, appearing to be "N5".

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm Sergio Imirtzian  
IF-2018-2447579-Dr. de Enrique Brozosnik  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-24475793-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 23 de Mayo de 2018

**Referencia:** prospectos 16755-17-4 Certif 56102

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.23 12:19:02 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.23 12:19:06 -03'00'



**ORIGINAL**

Novartis

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**REVOLADE®  
ELTROMBOPAG**

Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.  
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.  
Si tiene alguna duda, consulte a su médico.  
Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.  
Si presenta algún efecto secundario grave o alguno que no figura en la lista incluida en este prospecto, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

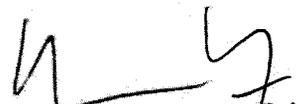
**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de REVOLADE® 25 mg contiene:  
Eltrombopag olamina (equivalentes a 25 mg de eltrombopag).....31,9 mg  
Excipientes: 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 (equivalentes a 50 mg de eltrombopag).....63,8 mg  
Excipientes: 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.

**En este prospecto**

- ¿Qué es REVOLADE® y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y durante su tratamiento con REVOLADE®?
- ¿Cómo tomar REVOLADE®?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar REVOLADE®?
- Presentación
- ¿Qué es REVOLADE® y para qué se utiliza?

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Dir. de Asuntos Regulatorios  
 Director Técnico M.N. 11521  
 Apoderado

IF-2018-24476144-APN-DE-ANMAT



**ORIGINAL**

**¿Qué es REVOLADE®?**

REVOLADE® contiene la sustancia activa eltrombopag olamina, la cual pertenece al grupo de medicinas llamado "agonistas del receptor de Trombopoyetina".

REVOLADE® es un medicamento que se utiliza para aumentar el recuento de plaquetas, un tipo de células sanguíneas que ayudan a reducir o prevenir las hemorragias.

**¿Para qué se utiliza REVOLADE®?**

REVOLADE® se puede utilizar en adultos y en niños mayores de 6 años para tratar un trastorno llamado púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (PTI), que se caracteriza por una disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia). Los síntomas que pueden presentar los pacientes con PTI son puntitos rojos, redondos y planos localizados bajo la piel (petequias), hematomas (púrpura), sangrado de nariz, sangrado de encías e imposibilidad de detener la hemorragia tras un corte o una herida.

Muchos pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (HCV) tienen un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia) no solo como consecuencia de la enfermedad, sino también a causa de algunos de los medicamentos administrados para tratarla. El uso de REVOLADE® en adultos para aumentar y mantener el recuento de plaquetas antes de empezar el tratamiento antiviral contra la hepatitis C y durante el mismo aumenta las posibilidades de que el paciente reciba el tratamiento antiviral con la dosis y la duración óptimas.

REVOLADE® también está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con una disminución de las células sanguíneas debida a una anemia aplásica severa (AAS). La anemia aplásica severa es una enfermedad en donde se encuentra dañada la médula ósea, causando una deficiencia de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia).

**¿Cómo funciona REVOLADE®?**

En el cuerpo, una hormona llamada "Trombopoyetina" estimula la producción de plaquetas, mediante la unión a ciertos receptores en la médula ósea. REVOLADE® puede conducir a un incremento en la producción de plaquetas.

**¿Qué necesita saber antes y durante su tratamiento con REVOLADE®?**

Siga todas las instrucciones que su médico le haya dado cuidadosamente. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

**Advertencias y precauciones:**

*Si alguno de las siguientes situaciones le aplica, dígaselo a su médico antes de comenzar el tratamiento con REVOLADE®:*

- Si usted tiene problemas de hígado. Es posible que necesite una dosis más baja de REVOLADE®
- Si usted tiene antecedentes de formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo, que obstruye la circulación de la sangre (trombosis), o si sabe que las trombosis son frecuentes en su familia.
- Si usted tiene alguna otra condición de la sangre, como por ejemplo síndromes mielodisplásicos (SMD). Su médico le realizará las pruebas necesarias para comprobar



**ORIGINAL**



Dígale a su médico si usted está recibiendo o ha recibido recientemente otras medicinas. Esto incluye aquellas obtenidas sin una prescripción médica y vitaminas.

Hay algunos grupos de medicamentos, incluidos los de venta con y sin receta y las vitaminas, que interactúan con REVOLADE®, motivo por el que no deben administrarse al mismo tiempo que REVOLADE® o que hacen necesario un ajuste de la dosis durante el tratamiento. Estos medicamentos abarcan productos de los siguientes grupos:

- Antiácidos para el tratamiento de la úlcera gástrica o el ardor de estómago.
- Algunos fármacos utilizados para disminuir el colesterol (estatinas).
- Minerales como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc, presentes en los suplementos de minerales.

Algunas familias de fármacos requieren mediciones adicionales del recuento de plaquetas, lo cual incluye al lopinavir/ritonavir (para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y a la ciclosporina (utilizada en el marco de trasplantes o enfermedades inmunitarias).

Consulte a su médico en caso de no estar seguro si el medicamento que se encuentra recibiendo está incluido en el listado anterior.

#### *Toma de REVOLADE® con alimentos y bebidas*

El calcio ingerido afecta la absorción de REVOLADE®. No tome REVOLADE® con alimentos con alto contenido de calcio. REVOLADE® puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio, tales como:

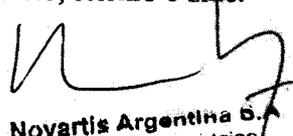
- Frutas como la piña, las uvas pasas y las fresas.
- Jamón magro, pollo o ternera.
- Jugos de frutas, leche de soja y cereales no enriquecidos («no enriquecidos» significa sin calcio, magnesio o hierro añadidos).

Comente esta cuestión con el médico; le aconsejará sobre los alimentos más adecuados mientras esté en tratamiento con REVOLADE®

No tome REVOLADE® durante las dos horas anteriores y las cuatro horas posteriores a la administración de:

- Antiácidos para tratar la indigestión.
- Suplementos de minerales, como aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio o zinc.
- Productos lácteos.

45

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
IF-2018-24476-01-APN-DERM#ANMAT  
M.N. 11521  
Aprobado







**ORIGINAL**

### Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes que reciban tratamiento con REVOLADE® pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

*El tratamiento con REVOLADE® en adultos con PTI se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:*

*Algunos efectos adversos pueden ser serios*

DEJE de tomar REVOLADE® y busque ayuda médica de inmediato si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos serios.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Coágulos sanguíneos (eventos tromboembólicos).

Efectos adversos infrecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes tratados con REVOLADE®

- Pérdida de la función hepática debido a los efectos adversos de REVOLADE® (daño hepático inducido por el fármaco).
- Daño en los pequeños vasos sanguíneos internos del riñón, conduciendo a la pérdida de la función renal (microangiopatía trombótica con falla renal aguda).

### Otros posibles efectos adversos

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Diarrea.
- Náuseas.
- Incremento en una enzima hepática llamada alanina aminotransferasa.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Sequedad en la garganta o dificultad para tragar (*faringitis*).
- Vómitos.
- Sequedad en la boca.
- Cataratas.
- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a ictericia (*hiperbilirrubinemia*).
- Incremento en una enzima hepática llamada aspartato aminotransferasa.
- Pérdida inusual de cabello o adelgazamiento (*alopecia*).
- Erupción cutánea.

ORIGINAL



- Dolor de espalda
- Dolor que afecta a los músculos y tendones además de a los huesos (*dolor osteomuscular incluyendo dolor torácico osteomuscular*).
- Dolor muscular (*mialgia*).

*El tratamiento con REVOLADE® en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con PTI se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:*

*Otros posibles efectos adversos*

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

*Efectos secundarios muy frecuentes:* pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Infección de nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado común (*infección de vías respiratoria altas*).
- Dolor abdominal.
- Tos.
- Fiebre (pirexia).

*Efectos secundarios frecuentes:* pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Dolor de garganta, secreción intensa de moco nasal, congestión nasal y estornudos (*nasofaringitis*).
- Dolor de nariz y garganta (*dolor bucofaríngeo*).
- Secreción intensa de moco nasal (*rinorrea*).
- Dolor de dientes

*El tratamiento con REVOLADE® en combinación con peginterferón y ribavirina en pacientes con infección por el HCV se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:*

*Algunos efectos adversos pueden ser serios*

DEJE de tomar REVOLADE® y busque ayuda médica de inmediato si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos.

*Efectos adversos frecuentes:* pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE® y antivirales

- Falla hepática (*alteración seria de la función hepática*) (*falla hepática*).

ORIGINAL



- Pérdida de función del hígado (*daño inducido por el fármaco*).
- Coágulos sanguíneos (*eventos tromboembólicos incluyendo trombosis de la vena portal*).

*Otros efectos adversos*

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

*Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE® y antivirales*

- Pérdida del apetito.
- Cefalea.
- Tos.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Comezón (*prurito*).
- Caída o adelgazamiento anormales del cabello (*alopecia*).
- Dolor muscular (*mialgia*).
- Cansancio intenso (*fatiga*).
- Fiebre (*pirexia*).
- Escalofríos.
- Debilidad (*astenia*).
- Síntomas parecidos a los de la gripe.
- Hinchazón generalizada (*edema*).

*Efectos adversos muy frecuentes que se detectan en los análisis de sangre: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®*

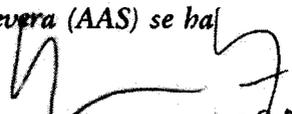
- Disminución del recuento de glóbulos rojos (*anemia*).
- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a ictericia (*hiperbilirrubinemia*).

*Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®*

- Erupción cutánea.
- Cataratas.

*El tratamiento con REVOLADE® en pacientes con anemia Aplásica Severa (AAS) se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:*

50

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521

IF-2018-24476144-APN-DE...ANMAT



**ORIGINAL**

*Otros efectos adversos*

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Tos.
- Cefalea.
- Dolor en la boca y garganta (*dolor bucofaríngeo*).
- Dolor abdominal.
- Diarrea.
- Náuseas.
- Dolor articular (*artralgia*).
- Dolor en los brazos, piernas, manos y pies (*dolor en las extremidades*).
- Mareos.
- Cansancio intenso (*fatiga*).
- Fiebre (*pirexia*).

Efectos adversos muy frecuentes que se detectan en los análisis de sangre: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Aumento de algunas enzimas hepáticas (*aminotransferasas*).

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Erupción cutánea.
- Secreción intensa de moco nasal (*rinorrea*).
- Cataratas.
- Espasmos musculares.

Efectos adversos que se detectan en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados con REVOLADE®

- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a ictericia (*hiperbilirrubinemia*).

Si alguno de los anteriores efectos adversos lo afectan gravemente, o si nota algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquelo al médico o farmacéutico.

¿Cómo conservar REVOLADE®?

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Calle de Tucumán N.º 1152  
Apodado

IF-2018-24476944-AP-ND-ERM#ANMAT

**ORIGINAL**



Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

**Presentación**

Revolade® 25 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Revolade® 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.102.  
®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited – Ware, Inglaterra.  
Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A. – Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 20/Nov/2017

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0892-s

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-24476144-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 23 de Mayo de 2018

**Referencia:** inf pacientes 16755-17-4 Certif 56102

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.23 12:19:44 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.23 12:19:45 -03'00'