



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº - 10574

BUENOS AIRES, 23 SEP 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010736-16-9 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG OLAMINA (equivalente a 25 mg de Eltrombopag) 31,9 mg - ELTROMBOPAG OLAMINA (equivalente a 50 mg de Eltrombopag) 63,8 mg; aprobada por Certificado Nº 56.102.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

ESV
A



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

DISPOSICIÓN N° = 10574

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG OLAMINA (equivalente a 25 mg de Eltrombopag) 31,9 mg - ELTROMBOPAG OLAMINA (equivalente a 50 mg de Eltrombopag) 63,8 mg; aprobada por Certificado N° 56.102 y Disposición N° 1261/11, propiedad de la firma

VP
ESV

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°
- 10574

NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 80 a 82, para los rótulos, de fojas 84 a 191, para los prospectos y de fojas 193 a 222, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1261/11 los rótulos autorizados por la foja 80, los prospectos autorizados por las fojas 84 a 119 y la información para el paciente autorizada por las fojas 193 a 202, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.102 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010736-16-9

DISPOSICIÓN N°
- 10574

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SP
ESV



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **10574** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.102 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG OLAMINA (equivalente a 25 mg de Eltrombopag) 31,9 mg - ELTROMBOPAG OLAMINA (equivalente a 50 mg de Eltrombopag) 63,8 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1261/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013077-10-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5226/16.-	Rótulos de fs. 80 a 82, corresponde desglosar fs. 80.- Prospectos de fs. 84 a 191, corresponde desglosar de fs. 84 a 119. Información para el paciente de fs. 193 a 222, corresponde

40
ESV
[Handwritten signature]

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

		desglosar de fs. 193 a 202.-
--	--	------------------------------

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.102 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

23 SEP 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-010736-16-9

DISPOSICIÓN Nº = 10574

Jfs

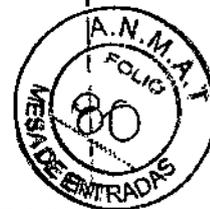
Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

30
ESV

ORIGINAL

10574

23 SEP 2016



PROYECTO DE RÓTULO

Novartis

**REVOLADE®
ELTROMBOPAG
25 MG**

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.

Posología

Según prescripción médica

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a menos de 30°C.

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

Contenido

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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.

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

®Marca Registrada

ESN

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

ORIGINAL

-10574



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 tratamiento de la terapia a base de interferón.

Tratamiento de la anemia Aplásica Severa

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

Limitaciones de uso


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

ESV



- 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 (TPOr). Eltrombopag interacciona con el dominio transmembrana del TPOr 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 del eltrombopag 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

Esquema posológico del eltrombopag	C _{máx} (µg/ml)	ABC _(0-T) (µg.h/ml)
50 mg una vez al día (n = 34)	8,01 (6,73, 9,53)	108 (88, 134)
75 mg una vez al día (n = 26)	12,7 (11,0, 14,5)	168 (143, 198)

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 $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{(0-T)}$ 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 eltrombopag 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 con hepatitis C crónica

Dosis de eltrombopag (una vez al día)	N	$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	$ABC_{(0-T)}$ (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 $ABC_{(0-T)}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

Absorción y biodisponibilidad

Eltrombopag se absorbe y alcanza un pico de concentración entre 2 y 6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag 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 "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En un estudio de biodisponibilidad relativa efectuado en adultos, eltrombopag en polvo para suspensión oral dio lugar a un $ABC_{(0-inf)}$ plasmática un 22% mayor que la obtenida con la formulación en comprimidos. 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 eltrombopag en solución, calculada a partir de la excreción urinaria y la eliminación fecal de metabolitos, es como mínimo del 52%.

Distribución



ESV



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.

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 $ABC_{(0-inf)}$ 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. 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.

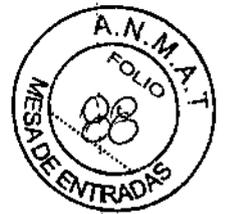
Eliminación

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.

Interacciones Farmacocinéticas

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 μ 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 CI50 de 24,8 μM (11 $\mu\text{g/ml}$) y 20,2 μM (8,9 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente. La administración de 75 mg de eltrombopag 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.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag actúa como inhibidor del transportador OATP1B1 con una CI50 de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) y del transportador BCRP con una CI50 de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$). La administración de 75 mg de eltrombopag 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 $\text{C}_{\text{máx}}$ plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$ un 55% (IC del 90%: 42%, 69%) (ver "Interacciones"). La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de la BCRP) disminuyó la $\text{C}_{\text{máx}}$ y el $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$ 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 $\text{C}_{\text{máx}}$ y el $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$ del eltrombopag un 39% (IC del 90%: 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente.

La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$ plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la $\text{C}_{\text{máx}}$ un 70% (IC del 90%: 62%, 76%) (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones").

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$ un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la $\text{C}_{\text{máx}}$ un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Sin embargo, los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg) no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Se ha estudiado la farmacocinética del eltrombopag tras su administración a adultos con disfunción renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $\text{ABC}_{(0-\text{inf})}$ 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%:

ESV

10057



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

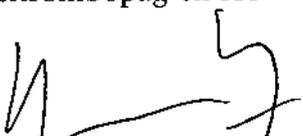
Se ha estudiado la farmacocinética del eltrombopag tras su administración a adultos con cirrosis hepática (disfunción hepática). Tras la administración de una dosis única de 50 mg el $ABC_{(0-inf)}$ del eltrombopag aumentó un 41% (IC del 90%: disminución del 13%, aumento del 128%) en pacientes con disfunción 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 las estimaciones de dicho análisis, los valores del $ABC_{(0-t)}$ 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 $ABC_{(0-t)}$ 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 parecido 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 $ABC_{(0-t)}$ 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 $ABC_{(0-t)}$ plasmática del eltrombopag entre un 100% y un 144% mayor. La dosis inicial de eltrombopag en pacientes con infección por el HCV debe ser de 25 mg una vez al día (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Raza

La influencia de la ascendencia asiática oriental en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos orientales). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del $ABC_{(0-t)}$ plasmática del eltrombopag en los


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

ESV



pacientes con PTI de ascendencia asiática oriental (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").

La influencia de la ascendencia asiática oriental en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con infección por el HCV (145 asiáticos orientales y 69 asiáticos sudorientales). Según las estimaciones de dicho análisis, la farmacocinética del eltrombopag es similar entre las poblaciones del este o del sudeste asiático. Los valores del $ABC_{(0-t)}$ plasmática del eltrombopag fueron de media un 55% mayores en los pacientes del este y sudeste 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 $ABC_{(0-t)}$ 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.

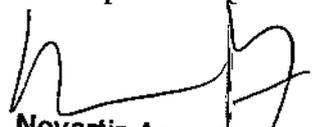
La influencia del sexo biológico en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con infección por el HCV (260 mujeres). Según las estimaciones del modelo, los valores del $ABC_{(0-t)}$ plasmática del eltrombopag fueron alrededor de un 41% mayores en las mujeres que en los varones.

Población geriátrica

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 $ABC_{(0-t)}$ plasmática del eltrombopag en las personas de edad avanzada (> 60 años) fueron aproximadamente un 36% mayores en comparación con el grupo más joven (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Población pediátrica (de 1 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


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

ESN

ascendencia asiática oriental 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.

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

Tabla 3 - Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en pacientes 852 pediátricos con PTI (esquema posológico de 50 mg una vez al día)

Edad	C _{máx} (µg/ml)	ABC _(0-t) (µg.h/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_(0-t) 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.

Estudios clínicos

Estudios en la trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Adultos

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

Estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo

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 eltrombopag en comparación con un placebo. Se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con eltrombopag (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 eltrombopag 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/ μ l y 400.000/ μ l durante el periodo de tratamiento de seis meses fue ocho veces mayor en los pacientes tratados con eltrombopag 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 del eltrombopag, la mediana del recuento de plaquetas se mantuvo por encima de 50.000/ μ l en todas las visitas a partir del día 15; en el grupo del placebo, por el contrario, permaneció por debajo de 30.000/ μ 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 eltrombopag, 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 eltrombopag. El porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag que presentaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4) y hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4) se redujo aproximadamente un 50% a lo largo del periodo de tratamiento de 6 meses respecto al momento inicial. En comparación con el grupo del placebo, la probabilidad de hemorragia de cualquier grado (grados 1 a 4) y de hemorragia de importancia clínica (grados 2 a 4) fue un 76% y un 65% menor, respectivamente, en los pacientes tratados con eltrombopag en comparación con los tratados con placebo ($p < 0,001$).

El tratamiento con eltrombopag permitió la disminución o retirada del tratamiento inicial para la PTI en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en comparación con el placebo (59% y 32%, respectivamente; $p < 0,016$).

El porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag que necesitaron tratamiento de rescate fue significativamente menor que en el grupo del placebo (19% y 40%, respectivamente; $p = 0,001$).

Cuatro pacientes del grupo del placebo y 14 del grupo del eltrombopag tuvieron al menos un desafío hemostático (definido como un procedimiento invasivo diagnóstico o quirúrgico) durante el estudio. El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate para controlar el desafío hemostático fue menor entre los tratados con eltrombopag (29%) que entre los que recibieron placebo (50%).

En lo que a la calidad de vida relacionada con la salud se refiere, en el grupo del eltrombopag se observó una mejoría estadísticamente significativa con respecto al momento inicial en el cansancio, lo que incluye la severidad, las consecuencias sobre las actividades cotidianas afectadas por la trombocitopenia y la preocupación (determinadas mediante la subescala de vitalidad del SF36, el inventario de motivación y energía y el extracto de seis elementos de la subescala de trombocitopenia FACIT-Th). Al comparar el grupo del eltrombopag con el grupo del placebo, se observó una mejoría estadísticamente significativa en las actividades afectadas por la trombocitopenia y las preocupaciones

ESV


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



relacionadas específicamente con la motivación, la energía y el cansancio, así como en el rol físico y emocional y en la salud mental en general. La probabilidad de conseguir durante el tratamiento una mejoría importante en la calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mayor en los pacientes tratados con eltrombopag que en los que recibieron placebo.

TRA100773B: el criterio principal de valoración del estudio *TRA100773B* fue el porcentaje de pacientes con respuesta, definida como un aumento del recuento de plaquetas hasta una cifra $\geq 50.000/\mu\text{l}$ el día 43 desde una cifra inicial $< 30.000/\mu\text{l}$; los pacientes que se retiraron prematuramente por presentar un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$ se consideraron con respuesta, mientras que los que lo hicieron por cualquier otro motivo se consideraron sin respuesta independientemente del recuento de plaquetas. En el estudio se aleatorizó en una proporción de 2:1 a un total 114 pacientes con PTI crónica previamente tratada; se asignaron 76 al grupo del eltrombopag y 38 al grupo del placebo.

Presentaron respuesta el 59% de los pacientes tratados con eltrombopag y el 16% de los 928 que recibieron placebo. La probabilidad de responder fue nueve veces mayor en los pacientes tratados con eltrombopag 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 del eltrombopag y el 66% de los del grupo del placebo. El día 43 habían presentado hemorragias el 39% de los pacientes del grupo del eltrombopag 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 del eltrombopag 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 eltrombopag tuvieron al menos un desafío hemostático durante el estudio.

En los estudios RAISE y *TRA100773B*, la respuesta al eltrombopag 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: el REPEAT 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 eltrombopag 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. El criterio principal de valoración del estudio REPEAT fue el

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Acondorago

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.

Evaluables en el ciclo 1, n	50 mg de eltrombopag (N=66) 65
Con respuesta en el ciclo 1, n (%)	52 (80)
Evaluables en el ciclo 2 o 3, n	52
Con respuesta en el ciclo 1 y en el ciclo 2 o 3, n (%)	45 (87)
Porcentaje	0,87
IC del 95% del porcentaje (métodos exactos)	(0,74, 0,94)

De los 52 pacientes que presentaron respuesta en el ciclo 1, 33 pacientes (63%) habían alcanzado un recuento de plaquetas $\geq 50.000 \mu\text{l}$ y al menos el doble de la cifra inicial el día 8 del ciclo 1; 37 (79%) de 47 pacientes evaluables alcanzaron este grado de respuesta el día 15.

Se observó una disminución de las hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) y de las hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4 de la OMS) durante la fase de tratamiento de cada ciclo. En la visita inicial del ciclo 1, notificaron hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica el 50% y el 19% de los pacientes, respectivamente. En la visita del día 43 del ciclo 1, el porcentaje de pacientes con hemorragias había disminuido; el 12% y el 0% de los pacientes notificaron hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica, respectivamente. Durante los ciclos de tratamiento posteriores se observaron resultados parecidos.

Ocho pacientes superaron satisfactoriamente diez desafíos hemostáticos sin necesidad de tratamiento adicional para aumentar el recuento de plaquetas y sin hemorragia imprevista.

TRA105325: el EXTEND fue un estudio de ampliación sin enmascaramiento en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia del eltrombopag en pacientes con PTI crónica que habían participado antes en un ensayo con eltrombopag. En este estudio se permitió modificar la dosis del fármaco del estudio de cada paciente y disminuir o eliminar la comedición para la PTI.

Se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI: 218 siguieron el tratamiento durante 1 año, 180 durante 2 años, 107 durante 3 años, 75 durante 4 años, 34 durante 5 años y 18 durante 6 años. Antes de la administración del eltrombopag, la mediana del recuento inicial de plaquetas era de $19.000/\mu\text{l}$, mientras que después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio fue de $85.000/\mu\text{l}$, $85.000/\mu\text{l}$, $105.000/\mu\text{l}$, $64.000/\mu\text{l}$, $75.000/\mu\text{l}$, $119.000/\mu\text{l}$ y $76.000/\mu\text{l}$, respectivamente. La mediana de la dosis diaria de eltrombopag después de seis meses de tratamiento fue de 50 mg (n=74).

En el momento inicial, el 59% y el 18% de los pacientes, respectivamente, habían tenido hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) y hemorragias de importancia



clínica. En la mayoría de las evaluaciones efectuadas durante un año, el porcentaje de pacientes con hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica disminuyó cerca de un 50% con respecto al momento inicial.

En el 70% de los pacientes a los que se disminuyó la medicación inicial para la PTI, esta se suspendió permanentemente o se mantuvo la reducción y no hubo necesidad de tratamiento de rescate posterior. 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 1 a 17 años)

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

TRA115450 (PETIT2): el criterio principal de valoración fue la respuesta sostenida, definida como el porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag, 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 eltrombopag (n = 63) o un placebo (n = 29). La dosis de eltrombopag 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 del eltrombopag (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 4).

Tabla 4: Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI crónica

	Eltrombopag n/N (%) [IC del 95%]	Eltrombopag n/N (%) [IC del 95%]
Cohorte 1 (de 12 a 17 años)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]

ESV

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Acreditado

=1057



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/ μ l durante las primeras 12 semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate) fue significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag (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 al eltrombopag 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 del eltrombopag que en el grupo del placebo (19% [12/63] frente a 24% [7/29], $p = 0,032$).

En el momento inicial, el 71% de los pacientes del grupo del eltrombopag 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 del eltrombopag 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/ μ 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 eltrombopag ($n = 45$) o con un placebo ($n = 22$). La dosis de eltrombopag 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 del eltrombopag (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 5 se recoge la respuesta en cuanto al recuento de plaquetas en las tres cohortes de edad.

ESV

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

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

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

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas 1056 (recuento de plaquetas > 50.000/ μ 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 eltrombopag (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 del eltrombopag que en el grupo del placebo (13% [6/45] y 50% [11/22], respectivamente, $p = 0,002$).

En el momento inicial, el 82% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 78% 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 del eltrombopag disminuyó hasta el 22%. En comparación, en la semana 6 notificaron hemorragia de cualquier grado el 73% 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.

Trombocitopenia Asociada con Hepatitis C Crónica

La eficacia y la seguridad del eltrombopag 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/ μ l, estratificados en función del recuento de plaquetas (< 50.000/ μ l y $\geq 50.000/\mu$ l a < 75.000/ μ l), 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 eltrombopag sin enmascaramiento para aumentar el recuento de plaquetas hasta $1086 \geq 90.000/\mu\text{l}$ en el ENABLE 1 y hasta $\geq 100.000/\mu\text{l}$ en el ENABLE 2. La dosis inicial de eltrombopag 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 eltrombopag 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 eltrombopag que la que estaban recibiendo al final de la fase previa al tratamiento y el grupo del placebo. Se administró eltrombopag 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 30% 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 $60.000/\mu\text{l}$) era similar entre todos los grupos de tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 90.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) o $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) fue de dos semanas.

En los dos estudios, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS fue significativamente mayor en el grupo del eltrombopag que en el grupo del placebo (ver la Tabla 6). Hubo significativamente menos pacientes a los que se redujo la dosis de los antivirales entre los tratados con eltrombopag 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 del eltrombopag y del 27% en el grupo del placebo. El porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag 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 $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en la mayoría de los pacientes que recibieron eltrombopag (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 $25.000/\mu\text{l}$ durante el tratamiento fue mayor en el grupo del placebo (20%) que en el grupo del eltrombopag (3%). La tasa de RVS en pacientes con una carga viral elevada (> 800.000) fue del 18% en el grupo del eltrombopag 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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

completa (RVTc), respuesta al final del tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al cabo de 12 semanas de seguimiento (RVS12) en el grupo del eltrombopag.

Tabla 6. Respuesta Virológica Sostenida en Adultos Con Hepatitis C Crónica en los Estudios 1 y 2

	ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Fase de Pre-tratamiento antiviral	N = 715		N = 805	
% de Pacientes que alcanzaron recuentos de plaquetas objetivo e iniciaron el tratamiento antiviral ^c	95%		94%	
Fase de Tratamiento Antiviral	Eltrombopag N = 450 %	Placebo N = 232 %	Eltrombopag N = 506 %	Placebo N = 253 %
RVS Total ^d	66	50	62	41
HCV de genotipo 2 o 3	84	67	83	56
HCV de genotipo 1, 4o 6	58	41	53	34

^a 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).

^b 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).

^c 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.

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

Anemia Aplásica Severa

REVOLADE® fue estudiado en un ensayo abierto, de un solo centro en una rama en 43 pacientes con anemia aplásica severa que presentaron una respuesta insuficiente al menos 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 períodos hasta una dosis máxima de 150 mg una vez por día. El criterio de valoración de eficacia primaria fue una respuesta hematológica evaluada después de 12 semanas de tratamiento con REVOLADE®.

La respuesta hematológica se definió como cumplimiento 1 o más de los siguientes criterios: 1) 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, o una reducción ≥ 4 unidades de transfusión de RBC [glóbulos rojos] durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de ANC (RAN - Recuento Absoluto de Neutrófilos) del 100% o un aumento de ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

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

La población tratada tenía una mediana de edad 45 años (rango 17 a 77 años) y 56% eran hombres. En estado basal, la mediana del recuento de plaquetas fue del $20 \times 10^9/l$, hemoglobina 8,4 g/dl, ANC $0,58 \times 10^9/l$. El 86% de los pacientes eran dependientes a la transfusión de eritrocitos y el 91% dependientes a la transfusión 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.

La tasa de respuesta hematológica fue del 40% (17/43 pacientes; 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 8 de 17 (47%) en la última evaluación. El periodo más largo sin transfusión de plaquetas en los pacientes con respuesta osciló entre 8 y 1.096 días, con una mediana de aproximadamente 200 días. El periodo más largo sin transfusión de eritrocitos en los pacientes con respuesta osciló entre 15 y 1082 días, con una mediana de aproximadamente 208 días.

En los cuatro pacientes a los que se suspendió gradualmente el tratamiento con eltrombopag debido a la respuesta en las tres series, la respuesta se mantuvo durante una mediana de seguimiento de 8 meses (7,2 a 10,6 meses).

Datos de toxicidad Preclínica

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.

ESV



- 10574

El eltrombopag no fue teratógeno en ratas ni conejos. El eltrombopag no afectó la fecundidad en hembras ni el desarrollo embrionario y embriofetal en ratas en dosis de hasta 20 mg/kg/día (dos veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a una dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Tampoco influyó en el desarrollo embriofetal en conejos en dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta examinada (entre 0,3 y 0,5 veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Sin embargo, el tratamiento con eltrombopag en una dosis tóxica para la madre de 60 mg/kg/día (seis veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a una dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y tres veces la exposición clínica humana correspondiente a una dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV) en ratas se asoció a muertes embrionarias (aumento de abortos previos y posteriores a la implantación) en el estudio de fecundidad en hembras, a la aparición de costillas cervicales (una malformación fetal de causa no teratógena) con una incidencia baja en el estudio de desarrollo embriofetal, y a una disminución del peso fetal en los dos estudios. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto (ver "Embarazo y lactancia"). El eltrombopag no afectó la fecundidad de los machos en ratas que recibieron dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta examinada (tres veces 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).

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. 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

ESV


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



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 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 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

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

Eltrombopag 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 "Propiedades Farmacocinéticas").

Eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag 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 el eltrombopag 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 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 eltrombopag 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 oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver "Interacciones Farmacológicas").

Monitoreo y ajuste de la dosis

NSN



Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 7. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 7. Ajustes de dosis de REVOLADE® en pacientes con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de Dosis o Respuesta
$<50 \times 10^9/\text{l}$ después de por lo menos 2 semanas de REVOLADE®	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg / día.#
$\geq 200 \times 10^9/\text{l}$ a $\leq 400 \times 10^9/\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de cualquier ajuste posterior de la dosis.*
$>400 \times 10^9/\text{l}$	Interrumpir REVOLADE®; aumentar la frecuencia del de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.

- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

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

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis (ver "Interacciones Farmacológicas", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").


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

ESV

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag 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 eltrombopag 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 utilizará la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag 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.

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver "Interacciones Farmacológicas").

Monitoreo y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag 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 8). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para no tener que reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag 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 8. 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 ⁹ /l después de por lo menos 2 semanas de REVOLADE®	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg / día.
≥200 x 10 ⁹ /l hasta ≤ 400 x 10 ⁹ /l	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 ⁹ /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 ⁹ /l, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria más baja*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag 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 eltrombopag 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 eltrombopag.

La administración de eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con eltrombopag 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").

Niños

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en niños con infección crónica por el HCV.

Anemia Aplásica Severa

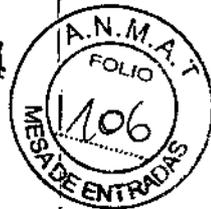
Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag es de 50 mg una vez al día.


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

ESV



En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver "Interacciones Farmacológicas").

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 eltrombopag (ver "Estudios clínicos"). La dosis de eltrombopag 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 eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 9.

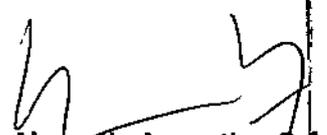
Tabla 9. Ajustes de Dosis de REVOLADE® en Pacientes con Anemia Aplásica Severa.

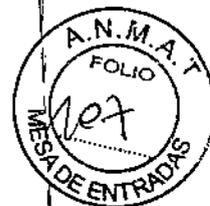
Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
$<50 \times 10^9/\text{l}$ después de por lo menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 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®.

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 eltrombopag

ESV


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtziah
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se suspenderá la administración de eltrombopag y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30.000/ μ l, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0,5 x 10⁹/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se suspenderá la administración de eltrombopag. 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 eltrombopag 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").

Niños

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en niños con AAS

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag 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 "Interacciones Farmacológicas").

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 eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal (ver "Interacciones Farmacológicas").

Insuficiencia hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación \geq 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y ver "Interacciones Farmacológicas").



Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag 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 eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag 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 Farmacológicas").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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

Hepatotoxicidad: el tratamiento con eltrombopag 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 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con eltrombopag 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 del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag 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 ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y

ESV



mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. 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 harán 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 eltrombopag 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.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI o AAS e disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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 que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (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 una puntuación inicial ≥ 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 eltrombopag.

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 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 antifosfolípídico), la administración de eltrombopag 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

17087



o suspender el tratamiento con eltrombopag (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.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 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 eltrombopag 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 eltrombopag 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 del eltrombopag 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 eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (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 eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

El eltrombopag 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 eltrombopag: 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 eltrombopag (ver "Estudios clínicos"), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

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

ESN

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. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas: En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver "Datos de toxicidad Preclínica"). Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

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 eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

PRECAUCIONES

Interacciones

Rosuvastatina: 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. 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). La coadministración de eltrombopag y rosuvastatina en un estudio de interacciones farmacológicas (ver "Propiedades farmacocinéticas") produjo un aumento de la exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administra junto con eltrombopag, hay que plantearse la reducción de la dosis de rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con eltrombopag se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Ciclosporina: 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). Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP - ver "Interacciones Farmacocinéticas") se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Al coadministrar el eltrombopag 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 eltrombopag en función de estos recuentos.

ESN



Cationes polivalentes (quelación): El eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el (ver "Interacciones Farmacocinéticas"). Para evitar una reducción significativa de la absorción del eltrombopag, 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").

Interacciones con alimentos: La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $ABC_{(0-inf)}$ plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la $C_{máx}$ un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). También se observó una disminución significativa del $ABC_{(0-inf)}$ y la $C_{máx}$ plasmáticas al administrar una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con alto contenido de calcio. La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, de modo que el $ABC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la $C_{máx}$ un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). 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 "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Lopinavir/ritonavir: La coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) 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 eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del $ABC_{(0-inf)}$ del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con LPV/RTV 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 eltrombopag.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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 (ver "Datos de toxicidad Preclínica").

Embarazo



En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre (ver "Datos de toxicidad Preclínica").

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

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

Datos procedentes de ensayos clínicos

La eficacia y la seguridad del eltrombopag se han demostrado en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (TRA102537 RAISE y TRA100773B) en adultos con PTI crónica previamente tratada. En el estudio RAISE se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con eltrombopag (n = 135) y con placebo (n = 62). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de seis meses. En el 462 TRA100773B se aleatorizó a 114 pacientes que recibieron un placebo (n = 38) o eltrombopag (n = 76) durante un máximo de 42 días.

La eficacia y la seguridad del eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 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 eltrombopag (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

ESN



se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas.

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 del eltrombopag 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 = 449 con eltrombopag y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con eltrombopag y n = 252 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n = 955 con eltrombopag y n = 484 con placebo).

La seguridad del eltrombopag 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 al eltrombopag 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. Se emplearon las siguientes categorías de frecuencia:

<i>Muy frecuente</i>	≥ 1 de cada 10 pacientes
<i>Frecuente</i>	≥ 1 de cada 100 pacientes y < 1 de cada 10 pacientes
<i>Infrecuente</i>	≥ 1 de cada 1000 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes
<i>Rara</i>	≥ 1 de cada 10.000 pacientes y < 1 de cada 1000 pacientes

A continuación se presentan las reacciones adversas que se han identificado en pacientes tratados con eltrombopag:

Población de los estudios sobre PTI

Adultos

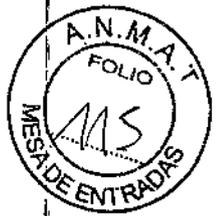
Infecciones e infestaciones

<i>Frecuentes</i>	Faringitis
	· Infección urinaria

Trastornos gastrointestinales

<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas
	Diarrea
<i>Frecuentes</i>	Sequedad de boca
	Vómitos

ESV



Trastornos hepatobiliares

- Frecuentes* Aumento de la aspartato-aminotransferasa
- Aumento de la alanina-aminotransferasa
- Infrecuente* Daño hepático inducido por medicamentos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes* Alopecia
- Exantema

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:

- Frecuentes* Dolor de espalda
- Dolor torácico osteomuscular
- Dolor osteomuscular
- Mialgia

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

- Muy frecuentes* Rinofarintitis
- Infección de las vías respiratorias altas
- Frecuentes* Rinitis

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes* Dolor abdominal
- Dolor de dientes

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

- Frecuentes* Tos
- Dolor bucofaríngeo
- Rinorrea

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

- Frecuentes* Fiebre

Población de los estudios sobre hepatitis C (eltrombopag en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Muy frecuentes* Anemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Muy frecuentes* Falta de apetito

ESV


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



Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy frecuentes Tos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Náuseas
Diarrea

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Hiperbilirrubinemia
Frecuentes Daño hepático inducido por medicamentos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Prurito
Alopecia
Frecuentes Erupción cutánea

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Mialgia

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Cansancio
Fiebre
Escalofríos
Astenia
Edema periférico
Síndrome pseudogripal

Población de los estudios sobre anemia aplásica severa

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy frecuentes Tos
Disnea
Dolor bucofaríngeo
Rinorrea

ESV

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Dolor abdominal
Diarrea
Náuseas

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes Aumento de las transaminasas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Equimosis
Frecuentes Erupción cutánea

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Artralgia
Espasmos musculares
Dolor en las extremidades

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Mareos
Cansancio
Neutropenia febril
Fiebre

En el ensayo sin enmascaramiento con un solo grupo de pacientes con AAS se efectuaron aspirados de médula ósea para detectar posibles anomalías citogenéticas. Se notificaron anomalías citogenéticas nuevas en siete pacientes, cinco de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Datos posteriores a la comercialización del producto

Desde la aprobación del eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Trastornos vasculares

Raras Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Desconocidos Decoloración de la piel*

**En pacientes que toman eltrombopag, se observó decoloración de la piel reversible incluyendo hiperpigmentación y coloración amarillenta de la piel con dosis de eltrombopag mayores de 100 mg por día. La decoloración de la piel se observó especialmente en los pacientes que toman eltrombopag para las indicaciones que requieren la administración de altas dosis de eltrombopag incluyendo el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa.*



SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

En los ensayos clínicos hubo un caso de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 mg de eltrombopag. Los eventos adversos notificados fueron exantema leve, bradicardia transitoria, cansancio y aumento de las aminotransferasas. Las enzimas hepáticas, medidas entre los días 2 y 18 después de la ingestión, alcanzaron un máximo de 1,6 x LSN en el caso de la AST, 3,9 x LSN en el caso de la ALT y 2,4 x LSN en el caso de la bilirrubina total. El recuento de plaquetas el día 18 después de la ingestión fue de 672.000/ μ l y la cifra máxima fue de 929.000/ μ l. Todos los eventos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

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 eltrombopag se reanudará 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

PRESENTACIONES

REVOLADE® 25 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

REVOLADE® 50 mg: No se encuentra disponible para su comercialización en Argentina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

ESV

10574



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.

CDS: 08/07/2016
Tracking number: 2016-PSB/GLC-0819-s


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

ESV

- 10574



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:

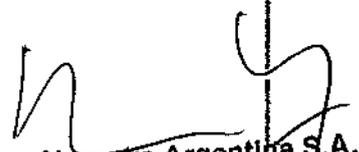
Eltrombopag olamina (equivalentes a 25 mg de eltrombopag).....31,9 mg
Excipientes: manitol 29,7 mg; celulosa microcristalina 253,7 mg; povidona K30 3,2 mg;
glicolato sódico de almidón (Tipo A) 28,0 mg; estearato de magnesio 3,5 mg; Opadry
Blanco YS-1-7706-G 14,0 mg.

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 de empezar a tomar REVOLADE®?
- ✓ ¿Cómo tomar REVOLADE®?
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar REVOLADE®?
- ✓ Presentación


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

ESV

✓ ¿Qué es REVOLADE® y para qué se utiliza?

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.

Se puede utilizar 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 Petequias (puntitos rojos, redondos y planos localizados bajo la piel), púrpura (hematomas), 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 eltrombopag 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 con una disminución de las células sanguíneas debida a una anemia aplásica severa (AAS).

✓ ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar REVOLADE®?

Informe al médico:

- Si tiene problemas de hígado. Es posible que necesite una dosis más baja de REVOLADE®
- Si tiene antecedentes de trombosis (formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo, que obstruye la circulación de la sangre), o si sabe que las trombosis son frecuentes en su familia.
- Si tiene antecedentes de cataratas (problemas de vista).
- Si está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada
- Si está amamantando.

Uso de otros fármacos

Hay algunos grupos de medicamentos, incluidos los de venta con y sin receta y las vitaminas, que interaccionan 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 algunos 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).

El médico revisará los medicamentos que esté recibiendo actualmente para comprobar que no esté tomando alguno que no pueda administrarse con REVOLADE®. En el caso de que necesite esos medicamentos y no se disponga de un sustituto adecuado, coméntelo con su médico.

Informe al médico o farmacéutico si está recibiendo o ha recibido recientemente algún otro medicamento, incluidos los de venta sin receta.

Toma de REVOLADE® con alimentos y bebidas

El calcio ingerido afecta la absorción de REVOLADE®. 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.**

Si lo hace, el medicamento no se absorberá correctamente en el organismo.

Una manera de evitar cualquier problema sería tomar estos productos por la mañana y REVOLADE® por la noche. Si tiene alguna duda, consulte al médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

Debe evitar quedarse embarazada mientras esté tomando REVOLADE®, ya que se desconoce el efecto que este pueda tener sobre el embarazo. Utilice un método anticonceptivo fiable (para evitar el embarazo).

Si se queda embarazada durante el tratamiento, informe al médico.

ESN

Se recomienda a las madres no amamantar a sus hijos mientras tomen REVOLADE®. Se desconoce si REVOLADE® pasa a la leche materna.

Si tiene alguna duda, consulte al médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Cataratas

En estudios en animales se observó que REVOLADE® provocaba la aparición de cataratas (opacificación del cristalino del ojo). En ensayos clínicos en pacientes con infección por el HCV también se ha observado un mayor riesgo de cataratas. Es posible que el médico aconseje que su revisión oftalmológica regular incluya un examen específico de detección de cataratas.

✓ ¿Cómo tomar REVOLADE®?

Tome siempre REVOLADE® exactamente como le haya indicado el médico. En caso de duda, consulte al médico o farmacéutico.

REVOLADE® debe tomarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de tomar antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales como aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc. Una manera de evitar cualquier problema sería tomar estos productos por la mañana y REVOLADE® por la noche.

La dosis inicial habitual para los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad con PTI y para los pacientes con AAS es de **un comprimido de 50 mg de REVOLADE®** al día. Las personas de origen asiático oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, tailandeses o coreanos) deben empezar con una dosis más baja, de 25 mg.

La dosis inicial habitual para los pacientes con infección por el HCV es de **un comprimido de 25 mg de REVOLADE®** al día. Las personas de origen asiático oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, tailandeses o coreanos) empezarán con la misma dosis de 25 mg.

El médico adaptará la dosis de REVOLADE® en función de la respuesta al tratamiento; es posible que le recomiende aumentar o disminuir su dosis diaria de REVOLADE®.

Tenga en cuenta que al principio del tratamiento será necesario vigilar con frecuencia el recuento de plaquetas y otros parámetros sanguíneos habituales. El médico también le hará pruebas para comprobar la función del hígado antes y después del tratamiento con REVOLADE®.

Si olvidó tomar REVOLADE®

Si un día olvida tomar una dosis, **no tome** una dosis doble para compensar; simplemente, reanude el tratamiento al día siguiente con la dosis programada.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de REVOLADE®, consulte al médico o farmacéutico.



Si toma más REVOLADE® del que debiera

*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

Cuando haya empezado a tomar REVOLADE®

No deje de tomar REVOLADE® hasta que el médico se lo indique.

Si el médico le dice que interrumpa el tratamiento con REVOLADE® le harán controles semanales del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Si tiene alguna otra pregunta o duda sobre el uso de REVOLADE® consulte al médico.

✓ Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, REVOLADE® puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

REVOLADE® puede causar efectos secundarios graves.

Problemas hepáticos

REVOLADE® puede dañar el hígado y provocar una enfermedad grave, incluso potencialmente mortal. Antes de empezar el tratamiento con REVOLADE® y durante el mismo, tendrá que hacerse análisis de sangre para comprobar la función del hígado. Puede suceder que algunos problemas de hígado empeoren cuando reciba determinados antivirales junto con REVOLADE® para el tratamiento de la trombocitopenia debida a la infección por el HCV.

El médico solicitará análisis de sangre y cualquier otra prueba que hagan falta. En algunos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con REVOLADE®. Informe al médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas de trastornos hepáticos:

- Color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).
- Orina de un color oscuro poco habitual.
- Cansancio fuera de lo común.
- Dolor en la parte superior derecha del estómago.

Hemorragias una vez suspendido el tratamiento

Cuando deje de tomar REVOLADE®, el recuento de plaquetas disminuirá de nuevo hasta el nivel que tenía antes de empezar el tratamiento. Lo más probable es que esto suceda en las cuatro semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con REVOLADE®. La



disminución del recuento de plaquetas aumenta el riesgo de sufrir hemorragias. El médico comprobará el recuento de plaquetas durante al menos cuatro semanas desde que deje de tomar REVOLADE®. Si presenta hematomas o hemorragias después de suspender el tratamiento con REVOLADE®, informe al médico o farmacéutico.

Recuento elevado de plaquetas y mayor probabilidad de presentar coágulos

La probabilidad de presentar un coágulo sanguíneo aumenta si el recuento de plaquetas sube demasiado durante el tratamiento con REVOLADE®, aunque también pueden formarse coágulos con un recuento de plaquetas normal o incluso bajo. Si tiene cirrosis hepática, existe el riesgo de que se forme un coágulo en un vaso que irriga el hígado (trombosis venosa portal). Algunos tipos de coágulos provocan complicaciones severas, por ejemplo los que se desplazan hasta los pulmones o los que causan un ataque al corazón o un ictus. El médico comprobará el recuento de plaquetas y, si aumenta demasiado, modificará la dosis de REVOLADE®, o suspenderá el tratamiento. Si presenta signos o síntomas de trombosis en la pierna, como hinchazón, dolor espontáneo o dolor a la palpación en una pierna, acuda al médico de inmediato.

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

Efectos secundarios muy frecuentes

Afectan a más de una de cada diez personas tratadas con REVOLADE®.

- Náuseas y diarrea.

Efectos secundarios frecuentes

Afectan como máximo a una de cada diez personas tratadas con REVOLADE®.

- Aumento de las enzimas hepáticas llamadas aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa
- Sequedad de boca
- Vómitos
- Caída o adelgazamiento anormales del cabello
- Erupción cutánea
- Dolor de espalda
- Dolor que afecta a los músculos y tendones además de a los huesos (*dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular*).
- Dolor muscular.
- Dolor de garganta y molestias al tragar.
- Infección urinaria.

10574



- El tratamiento con REVOLADE® en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:

Efectos secundarios muy frecuentes

Afectan a más de una de cada diez personas tratadas con REVOLADE®.

- Dolor de garganta, secreción intensa de moco nasal, congestión nasal y estornudos
- Infección de nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado común (*infección de vías respiratoria altas*)

Efectos secundarios frecuentes

Afectan como máximo a una de cada diez personas tratadas con REVOLADE®.

- Dolor abdominal
- Dolor de dientes
- Tos
- Dolor de nariz y garganta
- Picor de nariz, secreción intensa de moco nasal u obstrucción nasal
- Fiebre

Otros efectos secundarios

Se han observado otros efectos secundarios durante otros estudios con REVOLADE®.

Efectos secundarios raros

Afectan como máximo a una de cada mil personas:

- Formación de coágulos sanguíneos (trombos) en los vasos sanguíneos pequeños, que pueden dañar órganos como los riñones (*microangiopatía asociada a disfunción renal*).

- 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:

Efectos secundarios muy frecuentes

Afectan a más de una de cada diez personas tratadas con REVOLADE® y antivirales.

- Fiebre
- Cansancio intenso (*fatiga*)
- Escalofríos
- Cefalea

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzien
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152 -
Apoderado

ESV



- Tos
- Náuseas
- Diarrea
- Caída o adelgazamiento anormales del cabello
- Dolor muscular
- Comezón
- Debilidad
- Dificultad para dormir
- Pérdida del apetito
- Síntomas parecidos a los de la gripe
- Hinchazón de las manos, tobillos o pies

Efectos secundarios muy frecuentes que se detectan en los análisis de sangre

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (*anemia*).

Efectos secundarios frecuentes

- Erupción cutánea

Efectos secundarios frecuentes que se detectan en los análisis de sangre

Afectan como máximo a una de cada diez personas tratadas con REVOLADE® y antivirales.

- Aumento de la bilirrubina (sustancia producida por el hígado).

- El tratamiento con REVOLADE® en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:

Efectos secundarios muy frecuentes

Afectan a más de una de cada diez personas tratadas con REVOLADE®.

- Tos
- Cefalea
- Dificultad para respirar
- Dolor de nariz y garganta
- Secreción intensa de moco nasal
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Náuseas
- Hematomas
- Dolor articular

- Espasmos musculares
- Dolor en los brazos, piernas, manos y pies (*dolor en las extremidades*)
- Mareos
- Cansancio intenso (*fatiga*)
- Fiebre

Efectos secundarios muy frecuentes que se detectan en los análisis de sangre

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

Efectos secundarios frecuentes

- Erupción cutánea

Efecto secundario de frecuencia desconocida: (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles de notificaciones espontáneas)

- Color amarillento u oscurecimiento de la piel (Decoloración de la piel)

Si alguno de los efectos secundarios citados es grave, o si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, comuníquelo al médico o farmacéutico.

✓ **¿Cómo conservar REVOLADE®?**

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

✓ **Presentación**

Revolade® 25 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Revolade® 50 mg: No se encuentra disponible para su comercialización en Argentina.

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.

- 1057 -



Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 08/07/2016
Tracking number: 2016-PSB/GLC-0819-s

ESV


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