



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-29648440-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-29648440-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg; aprobada por Certificado N° 56.102.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma Farmacéutica y Concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-77499688-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-77498766-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2021-29648440-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.08 23:55:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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 dársele a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos. Si presenta algún efecto secundario grave o alguno que no figura en la lista incluida en este prospecto, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de REVOLADE® 25 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de REVOLADE® 50 mg contiene:

Eltrombopag olamina (equivalentes a 50 mg de eltrombopag).....63,8 mg
Excipientes: manitol 59,5 mg; celulosa microcristalina 188,9 mg; povidona K30 6,4 mg; glicolato sódico de almidón (Tipo A) 28,0 mg; estearato de magnesio 3,5 mg; Opadry Marrón 03B26716 14,0 mg.

En este prospecto

¿Qué es REVOLADE® y para qué se utiliza?

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

¿Cómo tomar REVOLADE®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar REVOLADE®?

Presentación

¿Qué es REVOLADE® y para qué se utiliza?

¿Qué es REVOLADE®?

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

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

¿Para qué se utiliza REVOLADE®?

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 o persistente 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 (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

REVOLADE® está indicado en combinación con una terapia inmunosupresora estándar para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos de 6 años en adelante con anemia aplásica severa.

Limitaciones de uso

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

¿Cómo funciona REVOLADE®?

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

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

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

Advertencias y precauciones:

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

- Si usted tiene problemas de hígado. Es posible que necesite una dosis más baja de REVOLADE® / Eltrombopag
- Si está tomando tratamientos a base de interferón junto con REVOLADE® / Eltrombopag para tratar el recuento bajo de plaquetas debido a la hepatitis C. Pueden empeorar algunos problemas hepáticos.
- Si usted tiene antecedentes de formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo, que obstruye la circulación de la sangre (trombosis), o si sabe que las trombosis son frecuentes en su familia.
- Si usted tiene alguna otra condición de la sangre, como por ejemplo síndromes mielodisplásicos (SMD). Su médico le realizará las pruebas necesarias para comprobar que usted no tiene esta condición de la sangre antes de comenzar su tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag. Si usted padece SMD y toma REVOLADE® / Eltrombopag, es posible que empeore su SMD.
- Si tiene antecedentes de problemas de vista (cataratas).

Informe a su médico de inmediato si usted presenta alguno de estos síntomas durante su tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag:

- Si usted experimenta síntomas causados por problemas hepáticos, como náuseas, pérdida del apetito, coloración amarilla de piel o el blanco de los ojos (ictericia), oscurecimiento inusual de la orina, cansancio inusual, dolor en la parte superior derecha del área del estómago.
- Si usted experimenta síntomas causados por un coágulo sanguíneo, tales como hinchazón, dolor o sensibilidad en una de sus piernas.

Monitoreo durante el tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag

En el comienzo del tratamiento, es esperable que se realice un monitoreo frecuente del recuento de plaquetas y otros parámetros de la sangre de rutina, tales como enzimas hepáticas.

En estudios en animales se observó que REVOLADE® / Eltrombopag 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.

Su doctor puede recomendar el monitoreo de su función hepática y de sus componentes sanguíneos antes y durante su tratamiento.

Si padece anemia aplásica severa, la médula ósea puede transformarse y presentar otras enfermedades. Es probable que el médico vigile la evolución de la AAS para detectar la aparición de esos eventos.

Población de edad avanzada (65 años y mayores)

Existe información limitada acerca del uso de REVOLADE®/ Eltrombopag en pacientes de 65 años y mayores. Si usted tiene 65 años o más, debe utilizar REVOLADE® / Eltrombopag con cuidado.

Niños (6 a 17 años)

REVOLADE®/ Eltrombopag puede ser usado en niños de entre 6 y 17 años para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (PTI).

No se recomienda el uso de REVOLADE® / Eltrombopag en niños con el virus de la Hepatitis C (HCV) para el tratamiento del recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).

REVOLADE® / Eltrombopag se puede utilizar con la terapia inmunosupresora estándar en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad como el primer tratamiento para la anemia aplásica severa.

REVOLADE® / Eltrombopag no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes con un recuento de células sanguíneas bajo causado por Anemia Aplásica Severa cuando otros medicamentos para tratar AAS no han funcionado lo suficientemente bien.

Uso de otros fármacos

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

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

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

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

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

Toma de REVOLADE® con alimentos y bebidas

El calcio ingerido afecta la absorción de REVOLADE®/ Eltrombopag. No tome REVOLADE®/ Eltrombopag con alimentos con alto contenido de calcio. REVOLADE® / Eltrombopag 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®/ Eltrombopag.

No tome REVOLADE® / Eltrombopag 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®/ Eltrombopag por la noche. Si tiene alguna duda, consulte al médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

El uso de REVOLADE® / Eltrombopag durante el embarazo sólo es recomendado si es justificado por una necesidad médica, ya que se desconoce el efecto de REVOLADE® / Eltrombopag en el embarazo. Utilice un método anticonceptivo fiable (para evitar el embarazo).

Si usted está embarazada, piensa que podría estarlo o está planeando tener un bebé, consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Si queda embarazada durante el tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag, informe al médico inmediatamente.

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

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

Mujeres en edad reproductiva y pacientes varones

REVOLADE® / Eltrombopag puede dañar al bebé antes del nacimiento. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag y al menos 7 días después de haber terminado el mismo. Consulte a su médico acerca de las diferentes opciones de métodos anticonceptivos efectivos.

¿Cómo tomar REVOLADE®?

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

¿Cuánto REVOLADE® tomar?

Trombocitopenia inmunitaria en adultos y niños de 6 a 17 años

La dosis inicial habitual para pacientes adultos y pediátricos con PTI de 6 a 17 años de edad es un comprimido de 50 mg de REVOLADE® / Eltrombopag al día.

Los pacientes de origen del este/sudeste asiático deben comenzar con una dosis más baja de 25 mg por día.

Pacientes adultos con VHC

La dosis inicial habitual para pacientes adultos con VHC es un comprimido de 25 mg de REVOLADE® / Eltrombopag al día.

Los pacientes de origen del este/sudeste asiático comenzarán con la misma dosis de 25 mg.

Pacientes adultos con AAS previamente tratados

La dosis inicial habitual de REVOLADE® / Eltrombopag para pacientes con AAS previamente tratados que reaparecieron es un comprimido de 50 mg de REVOLADE® / Eltrombopag al día.

Los pacientes de origen del este/sudeste asiático deben comenzar con una dosis más baja de 25 mg.

Tratamiento de primera línea de AAS en combinación con terapia inmunosupresora estándar

La dosis inicial habitual de REVOLADE® / Eltrombopag para pacientes con AAS cuando se administra con la terapia inmunosupresora estándar como primer tratamiento para la AAS es:

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años: 150 mg una vez al día durante 6 meses. Los pacientes de origen del este/sudeste asiático deben recibir una dosis reducida de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años: 75 mg una vez al día durante 6 meses. Los pacientes de origen del este/sudeste asiático deben recibir una dosis reducida de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

No debe tomar más REVOLADE® / Eltrombopag de lo que su médico le haya recetado.

Su médico le recetará la terapia inmunosupresora adecuada además de REVOLADE® / Eltrombopag.

El médico adaptará la dosis de REVOLADE® / Eltrombopag en función de la respuesta al tratamiento; es posible que le recomiende aumentar o disminuir su dosis diaria de REVOLADE® / Eltrombopag de acuerdo a su respuesta o a si usted tiene problemas renales, hepáticos u otros o si usted es una persona de edad avanzada.

Usted puede distinguir una disfunción renal en presencia de los siguientes síntomas: dolor de espaldas repentino, volumen urinario severamente disminuido acompañado de resultados de laboratorio renales anormales.

¿Cuándo tomar REVOLADE®?

REVOLADE® / Eltrombopag 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® / Eltrombopag por la noche.

¿Cómo tomar REVOLADE®?

Los comprimidos recubiertos de REVOLADE® / Eltrombopag deben tomarse con agua una vez al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora.

Tomar REVOLADE® / Eltrombopag a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomarlo.

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® / Eltrombopag, consulte al médico.

¿Durante cuánto tiempo tomar REVOLADE®?

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

Si está tomando REVOLADE® / Eltrombopag junto con el tratamiento inmunosupresor estándar como primer tratamiento de la AAS, deje de tomar REVOLADE® / Eltrombopag cuando hayan pasado 6 meses. Puede que el médico le diga que deje de tomarlo antes.

Si deja de tomar REVOLADE®

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

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

Si toma más REVOLADE® de lo debido

Si usted ha tomado más REVOLADE® / Eltrombopag o si accidentalmente alguien ha tomado su medicamento, póngase inmediatamente en contacto con el médico o el Centro de Atención para recibir instrucciones. Muestre el envase de REVOLADE® / Eltrombopag al médico, es posible que sea necesario recibir tratamiento médico.

*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*

Posibles efectos adversos

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

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

Algunos efectos adversos pueden ser serios

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

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Coágulos sanguíneos.
- Daño en los pequeños vasos sanguíneos internos del riñón, conduciendo a la pérdida de la función renal.
-

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Pérdida de la función hepática debido a los efectos adversos de REVOLADE®.

Otros posibles efectos adversos

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

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Diarrea.
- Náuseas.
- Dolor de espalda

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de una enzima hepática llamada alanina aminotransferasa.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea.
- Vómitos.
- Cataratas.
- Sequedad en la garganta o dificultad para tragar.
- Dolor muscular
- Dolor que afecta a los músculos y tendones además de a los huesos

- Pérdida inusual de cabello.

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de una enzima hepática llamada aspartato aminotransferasa.
- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a ictericia.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Sequedad en la boca.

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

Otros posibles efectos adversos

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

Efectos secundarios muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Infección de nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado común.
- Fiebre.
- Dolor abdominal.
- Dolor de garganta, secreción intensa de moco nasal, congestión nasal y estornudos.
- Tos.

Efectos secundarios frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de nariz y garganta.
- Dolor de dientes
- Secreción intensa de moco nasal.

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

Algunos efectos adversos pueden ser serios

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

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Pérdida de función del hígado debido a efectos del tratamiento con REVOLADE®.
- Coágulos sanguíneos

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Alteración seria de la función hepática).

Otros efectos adversos

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

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Fiebre.
- Cansancio intenso.
- Cefalea.
- Náuseas.
- Síntomas parecidos a los de la gripe.
- Diarrea.
- Pérdida del apetito.
- Debilidad
- Comezón.
- Tos.
- Escalofríos.
- Dolor muscular .

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Disminución del recuento de glóbulos rojos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea.
- Caída anormal del cabello.
- Cataratas.
- Hinchazón generalizada.

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

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

Los siguientes efectos adversos fueron reportados, asociados con el tratamiento con REVOLADE® en pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora.

Otros efectos adversos

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

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

- Incremento en el nivel de una enzima hepática llamada alanino aminotransferasa.
- Incremento en el nivel de una enzima hepática llamada aspartato aminotransferasa.
- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede producir una coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca del ojo.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea.
- Un color más intenso de la piel
- Náuseas
- Diarrea
- Dolor abdominal

El tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag en pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) cuando otros medicamentos para tratar AAS no han funcionado lo suficientemente bien se ha asociado a los efectos secundarios que se indican a continuación:

Otros efectos adversos

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

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Náuseas.
- Cansancio intenso
- Tos.
- Cefalea.
- Diarrea.
- Dolor en los brazos, piernas, manos y pies.
- Dolor en la garganta.
- Mareos.
- Fiebre.
- Dolor abdominal.
- Dolor articular.
- Espasmos musculares.
- Secreción intensa de moco nasal.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Aumento del nivel de algunas enzimas hepáticas llamadas aminotransferasas.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea.
- Cataratas.

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, que puede producir una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (aumento de la bilirrubina en la sangre, ictericia)

Efectos secundarios adicionales reportados durante de la comercialización de REVOLADE®/ Eltrombopag

Efectos adversos de frecuencia desconocida: (la proporción de los pacientes afectados por los siguientes efectos adversos no es conocida y su frecuencia no puede ser estimada mediante los datos disponibles)

- Color amarillento u oscurecimiento de la piel

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Cómo conservar REVOLADE®?

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentación

REVOLADE® 25 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

REVOLADE® 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

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

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 17-Jun-2019 + 13-Ago-2020 + NI

Tracking number: 2019-PSB/GLC-1060-s + N/A + NI



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-29648440 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.23 11:12:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.23 11:12:56 -03:00

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 o Persistente

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con trombocitopenia inmune (idiopática) (PTI) crónica o persistente 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 (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

REVOLADE® está indicado en combinación con una terapia inmunosupresora estándar para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos de 6 años en adelante con anemia aplásica severa.

Limitaciones de uso

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

En un análisis de farmacocinética poblacional, los datos de la concentración plasmática de 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_{τ} plasmáticas de eltrombopag de los pacientes con infección por el HCV incluidos en los estudios de fase III. En los pacientes con infección por el HCV, la exposición a REVOLADE® fue más alta tras la administración de una dosis dada.

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

Dosis de REVOLADE® (una vez al día)	N	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	ABC_{τ} ($\mu\text{g.h/ml}$)
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_{τ} 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.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag después de la administración de REVOLADE® 150 mg a 45 pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento previo con una terapia inmunosupresora definitiva se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático de estado estable en pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora definitiva

REVOLADE® Dosis (una vez al día)	N	C_{max} (microg/mL)	ABC_{τ} (microg.h/mL)
150 mg	45	40,1 (44,9%)	772 (47,2%)

Datos presentados como media geométrica (coeficiente de variación media geométrica)

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación /metabolismo

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio con eltrombopag radiactivo efectuado en seres humanos, alrededor del 64% del ABC_{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.

Eliminación

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 de eltrombopag es de aproximadamente 21 a 32 horas.

Evaluación in vitro de las potenciales interacciones del fármaco

Según un estudio en seres humanos con eltrombopag radiactivo, la glucuronidación tiene una función poco importante en el metabolismo de eltrombopag. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación de eltrombopag. 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 de 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 de eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos en los que se utilizaron paclitaxel y diclofenaco como sustratos de prueba, eltrombopag (hasta 100 μM) no actuó *in vitro* como inhibidor de las formas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema CYP450 y sí como inhibidor de la CYP2C8 y la CYP2C9, con una CI_{50} de 24,8 μM (11 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y 20,2 μM (8,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$), respectivamente.

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

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

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

Poblaciones Especiales

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La farmacocinética de 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 de eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentó conforme lo hacía el peso corporal. La CL/F plasmática de eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática y un 20% menor en las niñas. La biodisponibilidad estimada del polvo para suspensión oral en los niños fue un 29% más baja que la de los comprimidos recubiertos.

En la Tabla 4 se recogen los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI.

Tabla 4 - Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario de eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI

Edad	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
12 a 17 años (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 a 11 años (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 a 5 años (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El ABC_{τ} 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.

Pacientes geriátricos (de 60 años o mayores)

La influencia de la edad en la farmacocinética de 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_{τ} plasmática de eltrombopag en las personas de edad avanzada (> 60 años) fueron aproximadamente un 36% mayores en comparación con el grupo más joven.

Sexo biológico

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

Raza/Etnia en PTI: La influencia de la ascendencia asiática del este en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos del este) y 88 pacientes con PTI (18 del este asiático). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del ABC_{τ} plasmática del eltrombopag en los pacientes con PTI de ascendencia del este asiático 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”).

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

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

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios en la trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Adultos

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

Estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo

TRA102537 (RAISE)

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

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

En el momento inicial, notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) el 77% de los pacientes del grupo del placebo y el 73% de los del grupo del REVOLADE®, y hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4 de la OMS) el 28% de los pacientes del grupo del placebo y el 22% de los del grupo del REVOLADE®. El porcentaje de pacientes tratados con REVOLADE® 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 REVOLADE® en comparación con los tratados con placebo ($p < 0,001$).

El tratamiento con REVOLADE® 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 REVOLADE® que necesitaron tratamiento de rescate fue significativamente menor que en el grupo del placebo (18% y 40%, respectivamente; $p = 0,001$).

Cuatro pacientes del grupo del placebo y 14 del grupo de REVOLADE® 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 REVOLADE® (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 de REVOLADE® 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 de REVOLADE® con el grupo del placebo, se observó una mejoría estadísticamente significativa en las actividades afectadas por la trombocitopenia y las preocupaciones 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 REVOLADE® que en los que recibieron placebo.

TRA100773B

En el estudio 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 de REVOLADE® y 38 al grupo del placebo.

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

En los estudios RAISE y TRA100773B, la respuesta a REVOLADE® en comparación con el placebo fue similar, independientemente del tratamiento empleado para la PTI, la

presencia o no de esplenectomía y el recuento inicial de plaquetas ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) en el momento de la aleatorización.

Estudios sin enmascaramiento

TRA108057(REPEAT)

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

Tabla 5. Pacientes evaluables y con respuesta en el estudio TRA108057

	50 mg de REVOLADE® (N=66)
Evaluables en el ciclo 1, n	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 (EXTEND)

El estudio *TRA105325* fue un estudio de ampliación sin enmascaramiento en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de REVOLADE® en pacientes con PTI crónica que habían participado antes en un ensayo con REVOLADE®. En este estudio se permitió modificar la dosis del fármaco del estudio de cada paciente y disminuir o eliminar la co-medicación para la PTI.

Se administró REVOLADE® 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 de REVOLADE®, la mediana del recuento inicial de plaquetas era de 19.000/μl, mientras que después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio fue de 85.000/μl, 85.000/μl, 105.000/μl, 64.000/μl, 75.000/μl, 119.000/μl y 76.000/μl, respectivamente. La mediana de la dosis diaria de REVOLADE® 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 (Grado de sangrado 2 de la OMS que indica sangrado clínicamente significativo). 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 momento inicial del estudio EXTEND, 101 pacientes estaban bajo tratamiento con medicación para la PTI, y 39 pacientes fueron capaces de suspender permanentemente o lograr una reducción sustancial en al menos una de las medicaciones para PTI que recibían, sin necesidad de tratamiento de rescate. Esta suspensión o reducción se mantuvo durante al menos 24 semanas en el 65% de estos pacientes. El 61% de los pacientes suspendió por completo al menos uno de los medicamentos que recibían para la PTI en el momento inicial y el 55% suspendió permanentemente todos ellos sin necesidad de tratamiento de rescate posterior.

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

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

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

Estudios comparativos con doble enmascaramiento

TRA115450 (PETIT2)

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

REVOLADE® (n = 63) o un placebo (n = 29). La dosis de REVOLADE® podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de REVOLADE® (40%) que en el grupo del placebo (3%) (cociente de posibilidades [odds ratio]: 18,0 [IC del 90%: 2,3, 140,9], p < 0,001), un resultado que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 6).

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

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

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

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo de REVOLADE® que en el grupo del placebo (19% [12/63] frente a 24% [7/29], p = 0,032).

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

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

TRA108062 (PETIT)

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban un recuento de plaquetas ≥ 50.000/μl 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/μl (n = 67). Durante el periodo aleatorizado del estudio, los pacientes se asignaron

aleatoriamente, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, y recibieron tratamiento con REVOLADE® (n = 45) o con un placebo (n = 22). La dosis de REVOLADE® podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de REVOLADE® (62%) que en el grupo del placebo (32%) (cociente de posibilidades [odds ratio]: 4,3 [IC del 95%: 1,4, 13,3] p = 0,011). En la Tabla 7 se recoge la respuesta en cuanto al recuento de plaquetas en las tres cohortes de edad.

Tabla 7: Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI crónica

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

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

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo de REVOLADE® que en el grupo del placebo (13% [6/45] y 50% [11/22], respectivamente, p = 0,002).

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

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

Estudios en la Trombocitopenia Asociada con Hepatitis C Crónica

La eficacia y la seguridad de REVOLADE® para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección por el HCV se evaluaron en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparados con placebo. El tratamiento antiviral administrado consistió en peginterferón alfa-2a más ribavirina en el estudio ENABLE 1 y peginterferón alfa-2b más ribavirina en el ENABLE 2. En los dos estudios

se incluyeron pacientes con un recuento de plaquetas $< 75.000/\mu\text{l}$, estratificados en función del recuento de plaquetas ($< 50.000/\mu\text{l}$ y $\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $< 75.000/\mu\text{l}$), 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 REVOLADE® 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 REVOLADE® fue de 25 mg una vez al día durante dos semanas y, posteriormente, se aumentó en incrementos de 25 mg durante periodos de dos a tres semanas hasta alcanzar el recuento de plaquetas exigido la segunda fase del estudio. La duración máxima del tratamiento con REVOLADE® sin enmascaramiento fue de nueve semanas. Si se alcanzaba un recuento suficiente de plaquetas, los pacientes se distribuían aleatoriamente, en una proporción de 2:1, entre el grupo de tratamiento con la misma dosis de REVOLADE® que la que estaban recibiendo al final de la fase previa al tratamiento y el grupo del placebo. Se administró REVOLADE® en combinación con antivirales durante un periodo mínimo de 48 semanas, conforme a la información general para la prescripción correspondiente.

El criterio principal de valoración de los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes en los que el ARN del HCV fue indetectable 24 semanas después de finalizar el periodo de tratamiento programado. Aproximadamente el 70% de los pacientes presentaban infección por el genotipo 1, 4 o 6 y el 30%, por el genotipo 2 o 3. Alrededor del 31% de los pacientes habían recibido tratamiento contra el HCV con anterioridad, principalmente interferón pegilado más ribavirina. La mediana del recuento de plaquetas inicial (alrededor de $60.000/\mu\text{l}$) 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 de REVOLADE® que en el grupo del placebo (ver la Tabla 8). Hubo significativamente menos pacientes a los que se redujo la dosis de los antivirales entre los tratados con REVOLADE® que entre los que recibieron el placebo. El porcentaje de pacientes a los que no se redujo la dosis de los antivirales fue del 45% en el grupo de REVOLADE® y del 27% en el grupo del placebo. El porcentaje de pacientes tratados con REVOLADE® que suspendieron prematuramente el tratamiento antiviral fue significativamente más bajo en comparación con el grupo del placebo (45% y 60%, respectivamente, $p \leq 0,0001$). El recuento mínimo de plaquetas fue $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en la mayoría de los pacientes que recibieron REVOLADE® (76%) y en el 19% de los pacientes del grupo del placebo. El porcentaje de pacientes con un recuento mínimo de plaquetas por debajo de $25.000/\mu\text{l}$ durante el tratamiento fue mayor en el grupo del placebo (20%) que en el grupo de REVOLADE® (3%). La tasa de RVS en pacientes con una carga viral elevada (> 800.000) fue del 18% en el grupo de REVOLADE® y del 8% en el grupo del placebo. Hubo significativamente más pacientes que alcanzaron los objetivos antivirales posteriores de respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica temprana completa (RVTc), respuesta al final del tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al cabo de 12 semanas de seguimiento (RVS12) en el grupo del REVOLADE®.

Tabla 8. Respuesta Viroológica en los Estudios ENABLE 1 y ENABLE 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%	
	REVOLADE® N = 450	Placebo N = 232	REVOLADE® N = 506	Placebo N = 253
Fase de Tratamiento Antiviral	%	%	%	%
RVS Total^d	23	14	19	13
HCV de genotipo 2 o 3	35	24	34	25
HCV de genotipo 1, 4 o 6	18	10	13	7
RVT Total^d	66	50	62	41
HCV de genotipo 2 o 3	84	67	83	56
HCV de genotipo 1, 4 o 6	58	41	53	34

^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.

Estudio en pacientes con Anemia Aplásica Severa sin tratamiento previo con una terapia inmunosupresora definitiva.

CETB115AUS01T

En un ensayo de cohortes secuenciales, unicéntrico, de un solo grupo y sin enmascaramiento se evaluó el empleo de REVOLADE® administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad una terapia inmunodepresora definitiva (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Las múltiples cohortes diferían en el día de inicio y la duración del tratamiento con REVOLADE® y en la instauración de una

pauta de dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. Recibieron REVOLADE® a 153 pacientes en cohortes secuenciales:

- REVOLADE® entre el día 14 y el mes 6 (D14-M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (régimen de la cohorte 1 del ensayo, $n = 30$).
- REVOLADE® entre el día 14 y el mes 3 (D14-M3) en combinación con h-ATG y ciclosporina (régimen de la cohorte 2 del ensayo, $n = 31$); con posibilidad de que la mitad de los pacientes que lograran respuesta hematológica al mes 6 fueran elegibles para recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).
- REVOLADE® entre el día 1 y el mes 6 (D1-M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (régimen de la cohorte 3 del ensayo, $n = 92$); con posibilidad de que todos los pacientes que lograran respuesta hematológica al mes 6 fueran elegibles para recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).

La dosis inicial de REVOLADE® fue de 150 mg administrados una vez al día para los pacientes adultos y los pediátricos de 12 a 17 años (dosis reducida de 75 mg en los de Asia oriental o el sudeste asiático); de 75 mg una vez al día para los pacientes de 6 a 11 años (dosis reducida de 37,5 mg en los de Asia oriental o el sudeste asiático); y de 2,5 mg/Kg una vez al día para los pacientes de 2 a 5 años (dosis reducida de 1,25 mg/Kg en los de Asia oriental o el sudeste asiático). La dosis de REVOLADE® se redujo en caso de que la cifra de plaquetas superara las 200.000/ μ l y se interrumpió y posteriormente se redujo en caso de que superara las 400.000/ μ l.

Todos los pacientes recibieron 40 mg/kg/d de h-ATG en los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses y una dosis diaria de ciclosporina de 6 mg/Kg/d para pacientes de 12 años en adelante o de 12 mg/Kg/d para pacientes de 2 a 11 años por 6 meses. A 15 pacientes de la cohorte D14-M3 tratada con REVOLADE® y a todos los pacientes de la cohorte D1-M6 tratada con REVOLADE® presentaron respuesta hematológica en el mes 6 se les administraron dosis de mantenimiento de 2 mg/Kg/d de ciclosporina durante 18 meses más.

A continuación, se presentan los datos correspondientes al régimen recomendado de REVOLADE® entre el D1 y el M6 en combinación con h-ATG y ciclosporina (la cohorte 3 del ensayo). Esta fue la cohorte en la que se alcanzó la mayor tasa de respuestas completas.

En la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, la mediana de la edad fue de 28,0 años (intervalo de 5 a 82 años); el 16,3% y el 28,3% de los pacientes tenían ≥ 65 años y < 18 años, respectivamente. El 45,7% de los pacientes eran varones y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (62,0%).

La eficacia de REVOLADE® en combinación con h-ATG y ciclosporina se estableció tomando como base la respuesta hematológica completa en el mes 6. Se consideró que existía respuesta completa si los parámetros hematológicos cumplían los tres criterios siguientes en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $> 1.000/\mu$ l, cifra de plaquetas $> 100.000/\mu$ l y hemoglobina > 10 g/dl. Se consideró que existía respuesta parcial si el hemograma había dejado de cumplir los criterios normalizados de pancitopenia severa en pacientes con anemia aplásica severa, es decir, si se cumplían al menos dos de los siguientes valores

en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: CAN >500/ μ l, cifra de plaquetas >20.000/ μ l o cifra de reticulocitos >60.000/ μ l.

Tabla 9. Resultados de la eficacia en pacientes con AAS sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora definitiva.

	Rev/Pro D1-M6 + h-ATG + ciclosporina N=92
Mes 3, n^{*a}	88
Respuesta Global, n (%)	66 (75,0)
[95% CI]	[64,6; 83,6]
Respuesta Completa, n (%)	24 (27,3)
[95% CI]	[18,3; 37,8]
Mes 6, n^{*a}	87
Respuesta Global, n (%)	69 (79,3)
[95% CI]	[69,3; 87,3]
Respuesta Completa, n (%)	38 (43,7)
[95% CI]	[33,1; 54,7]
Duración media de la respuesta Global, n^b	70
Meses (95% CI)	24,3 (21,4; NE)
Duración media de la respuesta Completa, n^b	46
Meses (95% CI)	24,3 (23,0; NE)

^{*a} El número de pacientes que alcanzo la evaluación de 3 o 6 meses o se retiró antes es el denominador para el cálculo del porcentaje.

^b Número de respondedores en cualquier momento

NE = no estimable

Las tasas de respuesta hematológica global y completa en el año 1 (N = 78) son 56,4% y 38,5% y en el año 2 (N = 62) son 38,7% y 30,6%, respectivamente.

Pacientes pediátricos

En el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo se enrolaron 37 pacientes de 2 a 17 años. Para los 36 en los que se llegó a hacer la evaluación del mes 6 o se retiraron antes, la tasa de respuesta completa en el mes 6 fue del 30,6% (0/2 en pacientes de 2 a 5 años, 1/12 en pacientes de 6 a 11 años y 10/22 en pacientes de 12 a 17 años) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 72,2% (2/2 en pacientes de 2 a 5 años, 7/12 en pacientes de 6 a 11 años y 17/22 en pacientes de 12 a 17 años). Para los 25 pacientes evaluables de la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, la tasa de respuesta completa en el mes 6 fue del 28% (7/25) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 68,0%.

Estudios de Anemia Aplásica Severa Refractaria

CETB115AUS28T

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 $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

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®.

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

La respuesta hematológica se definió como cumplimiento 1 o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas a $20.000/\mu\text{l}$ 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 $>1,5 \text{ g/dl}$ (para pacientes con una hemoglobina pre-tratamiento de $<9 \text{ g/dL}$), o una reducción en el volumen de transfusiones de RBC [glóbulos rojos] en al menos 4 unidades durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de ANC (RAN – Recuento Absoluto de Neutrófilos) del 100% (para pacientes con un ANC pre-tratamiento $<500/\mu\text{L}$) o un aumento de ANC $>500/\mu\text{L}$

La población tratada tenía una mediana de edad 45 años (rango 17 a 77 años) y 56% eran hombres. En estado basal, la mediana del recuento de plaquetas fue del $20.000/\mu\text{l}$, hemoglobina $8,4 \text{ g/dl}$, ANC $580/\mu\text{l}$. El 86% de los pacientes eran dependientes a la transfusión de eritrocitos y el 91% dependientes a la trasfusión de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido por lo menos 2 tratamientos inmunosupresores previos. Tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas en el momento inicial.

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

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

De los cinco pacientes que alcanzaron el criterio específico del protocolo de respuesta de las tres líneas celulares hematopoyéticas por al menos ocho semanas y REVOLADE® fue discontinuado, los cinco pacientes mantuvieron la hematopoyesis de las tres líneas celulares desde la discontinuación del tratamiento, por una mediana de seguimiento de 20,6 meses (rango 5,7 a 22,5 meses).

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

Nueve de los 17 respondedores tuvieron una mejor respuesta multi-linaje. De los 14 pacientes que han entrado en la etapa de extensión, siete han logrado una mejoría en más de un linaje siguiendo la continuación del tratamiento: cinco pacientes con respuesta unilaje mejorar hacia una respuesta multi-linaje (bi- o tri- linaje) y dos pacientes con respuesta bi-linaje has obtenido una mejoría hacia una respuesta tri-linaje. Tres de los cuatro respondedores bi-linaje tuvieron también mejoras de importancia en los valores

de hemoglobina (>1,5 g/dL); sin embargo, como el valor basal de hemoglobina que presentaban fue mayor de 9 g/dL, no fueron considerados como que tuvieran respuesta eritrocitaria.

El periodo más largo sin transfusión de plaquetas en los pacientes con respuesta osciló entre 8 y 1190 días, con una mediana de aproximadamente 287 días. El periodo más largo sin transfusión de eritrocitos en los pacientes con respuesta osciló entre 15 y 1190 días, con una mediana de aproximadamente 266 días. De los cinco pacientes que alcanzaron el criterio específico del protocolo de respuesta de las tres líneas celulares hematopoyéticas por al menos ocho semanas y REVOLADE® fue discontinuado, los cinco pacientes mantuvieron la hematopoyesis de las tres líneas celulares desde la discontinuación del tratamiento, por una mediana de seguimiento 20,6 meses (rango 5,7 a 22,5 meses).

Datos de toxicidad Preclínica

Datos de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas

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

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

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.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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). 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 $C_{m\acute{a}x}$ y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y a siete veces la exposición clínica humana determinada mediante la $C_{m\acute{a}x}$ 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*, eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Toxicidad reproductiva

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

Estudios en animales jóvenes

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

REVOLADE® / 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 “Interacciones - *Interacciones con bebidas y alimentos*”).

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

Población destinataria general

TROMBOCITOPENIA INMUNE (IDIOPÁTICA) CRÓNICA

Se debe utilizar la dosis más baja de REVOLADE® / 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 REVOLADE® / 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 con REVOLADE® / Eltrombopag y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® / 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 del este/sudeste asiático la dosis inicial de REVOLADE® será de 25 mg una vez al día (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales”).

Monitoreo y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con REVOLADE®/ 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 REVOLADE®/ Eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico de REVOLADE® / Eltrombopag en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 8. 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 10. Ajustes de dosis de REVOLADE® / Eltrombopag en pacientes con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de Dosis o Respuesta
<50.000/ μ 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 200.000/ μ l a \leq 400.000/ μ 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.*
>400.000/ μ l	Discontinuar REVOLADE®; aumentar la frecuencia del de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas es <150.000/ μ l, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria más baja.*

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

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

Por lo general, la dosis 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 REVOLADE®/ Eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres 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 hay que esperar al menos dos semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN – Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática”).

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

Esquema posológico inicial

Adultos

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

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia del este/sudeste asiático la dosis inicial de REVOLADE®/ Eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales”).

Monitoreo y ajuste de la dosis

La dosis de REVOLADE® / 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 9). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

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

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de REVOLADE® / 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 11. Ajustes de la Dosis de REVOLADE® / Eltrombopag durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
<50.000/ μ l después de por lo menos 2 semanas de REVOLADE®	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg / día.
\geq 200.000/ μ l hasta \leq 400.000/ μ 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.*
>400.000/ μ 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 <150.000/ μ l, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria más baja*

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

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con REVOLADE®/ 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 REVOLADE®/ Eltrombopag.

La administración de REVOLADE®/ Eltrombopag deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag en caso de respuesta excesiva del recuento de plaquetas, como se indica en la Tabla 11, o si aparecen alteraciones importantes en las pruebas de función hepática (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

ANEMIA APLÁSICA SEVERA EN PRIMERA LÍNEA

REVOLADE® / Eltrombopag debe iniciarse simultáneamente con una terapia inmunosupresora estándar.

La dosis inicial de REVOLADE® / Eltrombopag no debe excederse.

Régimen de dosis inicial

Pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

Para pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia del este/sudeste asiático, REVOLADE® debe iniciarse con una dosis de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE®/ Eltrombopag es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática (como China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), REVOLADE®/ Eltrombopag debe iniciarse con una dosis diaria de 25 mg más una dosis día por medio de 50 mg durante 6 meses (equivalente a una dosis diaria de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses).

Tabla 12. Dosis de la terapia inmunosupresora estándar administrada con REVOLADE® en el ensayo pivotal en primera línea en AAS (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”)

Agente	Dosis administradas en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/Kg/día, basado en el peso corporal real, administrado por vía intravenosa en los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina (6 meses de tratamiento, desde el día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C _{mín} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	<i>Pacientes de 12 años en adelante:</i> 3 mg/Kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). <i>Pacientes de más de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al centil 95:</i>

Agente	Dosis administradas en el ensayo pivotal
	<p>3 mg/Kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><u>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:</u> 6 mg/Kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><i>Pacientes con índice de masa corporal superior al centil 95:</i> 6 mg/Kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p>
Ciclosporina (dosis de mantenimiento, desde el mes 6 al mes 24)	<p><u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u> Dosis fija diaria de 2 mg/Kg por vía oral durante 18 meses más.</p>
<p><i>* Es posible que sea necesario ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar los niveles mínimos recomendados anteriormente cuando se usa ciclosporina de forma concomitante con otras terapias; consulte la información de prescripción apropiada de ciclosporina</i></p> <p><i># Punto intermedio entre el peso corporal teórico y el peso corporal real.</i></p>	

Monitoreo y ajuste de dosis para eltrombopag

Durante el tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 13.

En la Tabla 14 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión estándar de REVOLADE®/ Eltrombopag para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 13 Ajustes de la dosis de REVOLADE® / Eltrombopag en el tratamiento de primera línea en SAA.

Resultado del recuento plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
> 200.000/ μ l a \leq 400.000/ μ l	<p>Disminuya la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el recuento de plaquetas \geq 50.000/μl.</p> <p>En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuya la dosis en 12,5 mg*.</p>

Resultado del recuento plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
>400.000/ μ l	Suspender el tratamiento con REVOLADE® durante una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea <200.000/ μ l, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis reducida 25 mg menor (o 12,5 mg en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad)*.

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de REVOLADE® una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos

Tabla 14 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos en pacientes tratados por AAS en primera línea.

Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de la función hepática	<p><u>Aumento de la ALT >6 veces de límite superior del valor normal (\times LSN):</u> Interrumpir el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea <5 \times LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con la misma dosis.</p> <p><u>Aumento de la ALT >6 \times LSN después de la reanudación de REVOLADE® (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</u> Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</p> <p><u>Si la ALT se mantiene en >6 \times LSN al repetir los análisis sanguíneos:</u> Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea <5 \times LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria reducida en 25 mg comparada con la anterior.</p> <p><u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT >6 \times LSN:</u> Reducir la dosis diaria de REVOLADE® en 25 mg hasta que la ALT sea <5 \times LSN.</p> <p>No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalía de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos.</p>

Evento	Recomendación
Eventos tromboembólicos	<p><u>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con REVOLADE®:</u></p> <p>Suspender el tratamiento con REVOLADE® pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50.000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 2.000/μl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</p>

Suspensión del tratamiento:

La duración total del tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se describe en la Tabla 13) o si aparecen ciertos eventos adversos (como se describe en la Tabla 14).

ANEMIA APLÁSICA SEVERA REFRACTARIA

Esquema posológico inicial

Adultos

REVOLADE® / Eltrombopag debe iniciarse con una dosis de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia del este/sudeste asiático, la dosis inicial de REVOLADE® será de 25 mg una vez al día (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales”).

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag (ver “Estudios clínicos”). La dosis de REVOLADE® / Eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas \geq 50.000/ μ l. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con REVOLADE®, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y el esquema posológico de REVOLADE® / Eltrombopag se debe modificar en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 15.

Tabla 15. Ajustes de dosis de REVOLADE® / Eltrombopag en pacientes con Anemia Aplásica Severa refractaria.

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
<50.000/ μ l después de por lo menos 2 semanas de tratamiento	<p>Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día.</p> <p>En los pacientes de ascendencia del este/sudeste asiático o con disfunción</p>

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
	hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ hasta $\leq 400.000/\mu\text{l}$ 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.
$> 400.000/\mu\text{l}$	Interrumpir REVOLADE® durante 1 semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea $< 150.000/\mu\text{l}$, re-iniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida en 50 mg.
$> 400.000/\mu\text{l}$ 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) $> 1.000/\mu\text{l}$ durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de REVOLADE® hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de REVOLADE® y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $30.000/\mu\text{l}$, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de $500/\mu\text{l}$, se podrá reanudar la administración de REVOLADE® con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de REVOLADE®/ 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 REVOLADE® / 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”).

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

La dosis inicial de REVOLADE® / 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”).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con anemia severa aplásica sin tratamiento previo con una terapia inmunosupresora definitiva, se excluyó de la participación a aquellos pacientes que tuvieron valores iniciales de AST/ALT $> 5 \times$ LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con REVOLADE® / Eltrombopag y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la eficacia y la seguridad de REVOLADE®/ Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI menores de 1 año de edad, con infección crónica por el VHC, AAS refractaria y AAS no tratada previamente con una terapia inmunosupresora definitiva para menores de 6 años de edad (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

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

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

Pacientes de Asia oriental y sudoriental

Para los pacientes adultos y pediátricos con ascendencia del este/sudeste asiático, REVOLADE® / Eltrombopag debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la PTI, la trombocitopenia asociada al VHC y la AAS refractaria. Para el tratamiento de pacientes con AAS en primera línea, consulte la sección “POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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

Hepatotoxicidad

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

Datos Clínicos

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con REVOLADE® / 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, fase III, en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de REVOLADE® / 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 ($3 \times \text{LSN}$) en el 4,7% de los pacientes del grupo de REVOLADE® / 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 $\geq 3 \times \text{LSN}$ en el 34% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y en el 38% del grupo del placebo. La administración de REVOLADE® en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo de REVOLADE® y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora, que recibieron REVOLADE® / Eltrombopag simultáneamente con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En un estudio de un solo grupo recibió REVOLADE® / Eltrombopag como monoterapia en pacientes con AAS refractaria, se reportaron valores de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ concurrentes con un valor de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5 \times \text{LSN}$ en un 5% de los pacientes. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en un 14% de los pacientes.

Ajuste de Dosis

En los pacientes con PTI, infección del virus de la hepatitis C y AAS refractaria, deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe a UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede conducir a una hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se deben hacer pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales.

Se debe interrumpir el tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag si aumentan los valores de ALT (≥ 3 x LSN) en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o > 5 x 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.

Antes de instaurar REVOLADE®/ Eltrombopag para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa, deben determinarse la ALT, AST y bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 15.

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

Disfunción hepática severa

Se han identificado casos aislados de injuria hepática severa en estudios clínicos. Las elevaciones de valores hepáticos de laboratorio mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación de REVOLADE®/ Eltrombopag. No se ha identificado casos de disfunción hepática severa relacionada con REVOLADE®/ Eltrombopag en los estudios clínicos en pacientes de AAS sin terapia inmunosupresora definitiva o AAS refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en estas indicaciones terapéuticas fue limitado.

Como la máxima dosis autorizada es administrada a los pacientes en las indicaciones de AAS (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, es esperable una injuria hepática inducida por el fármaco en esta población de pacientes.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de REVOLADE® / 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 con 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 REVOLADE®/ 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 de REVOLADE® / Eltrombopag 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 antifosfolípido), la administración de REVOLADE® / 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 o suspender el tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

En los estudios en adultos con PTI se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 42 de 763 pacientes (5,5%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

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

REVOLADE® / 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 REVOLADE® a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “REACCIONES ADVERSAS”).

En dos estudios comparativos fase III en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con REVOLADE® / 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 tratado con REVOLADE® / 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 REVOLADE® una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron REVOLADE® / 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 REVOLADE® / Eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de REVOLADE® / Eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ l.

REVOLADE® / 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 REVOLADE® / Eltrombopag

En la mayoría de los pacientes con PTI o infección por VHC (ver “Estudios clínicos”), el recuento de plaquetas volvió a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias.

Tras la interrupción del tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

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

Un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo en pacientes con un valor de International Prognostic Scoring System (IPSS) de intermedio-1, intermedio-2 o alto riesgo de SMD con trombocitopenia, recibiendo azacitidina en combinación con REVOLADE® / Eltrombopag o placebo, fue interrumpido debido al poco beneficio del mismo y al aumento en la progresión del SMD, incluyendo la progresión a LMA. Un total de 356 pacientes (179 tratados con REVOLADE® y 177 con placebo) fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 y estratificados de acuerdo al International Prognostic Scoring System (IPSS) en: intermedio-1 (n=64 [36%]); intermedio-2 (n=79 [44%]) y alto riesgo (n=36 [20%]) en el grupo de pacientes tratados con REVOLADE® / Eltrombopag frente a intermedio-1 (n=65 [37%]); intermedio-2 (n=79 [45%]) y alto riesgo (n=33 [19%]) en el grupo placebo. Los pacientes fueron tratados con REVOLADE®/ Eltrombopag, con una dosis inicial de 200 mg una vez al día hasta un máximo de 300 mg una vez al día, o el grupo placebo en combinación con azacitidina por al menos seis ciclos. Basado en una evaluación de revisión central, se registraron 76 (42%) y 67 (38%) de eventos de supervivencia libre de progresión, en el grupo de REVOLADE® / Eltrombopag y

placebo, respectivamente. Se registraron, mediante una evaluación de revisión central, 21 (12%) y 10 (6%) pacientes que progresaron a LMA en el grupo de REVOLADE® / Eltrombopag y placebo, respectivamente. En el análisis final, la supervivencia global fue favorable en el grupo placebo: un total de 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de REVOLADE® / Eltrombopag frente a 51 (29%) pacientes en el grupo placebo.

Cataratas

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

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

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con determinaciones serológicas

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

PRECAUCIONES

Interacciones

Efecto de otros fármacos sobre REVOLADE® / Eltrombopag

Ciclosporina: Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) se observó una disminución de la exposición al REVOLADE®, que no revistió importancia clínica. La administración de una dosis única de 50 mg de REVOLADE® con 200 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{inf} del eltrombopag un 25% (IC del 90%: 15%, 35%) y un 18% (IC del 90%: 8%, 28%), respectivamente. La coadministración de 600 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{inf} del eltrombopag un 39% (IC del 90%: 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis de REVOLADE® / Eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver “POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Al coadministrar REVOLADE® / 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 REVOLADE® / Eltrombopag en función de estos recuentos.

Cationes polivalentes (quelación): Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). La administración de una dosis única de 75 mg de REVOLADE® con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el ABC_{inf} plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la C_{máx} un 70% (IC del 90%: 62%, 76%) (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Para evitar una reducción significativa de la absorción de REVOLADE®/ 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”).

Lopinavir/ritonavir: La coadministración de REVOLADE® / Eltrombopag con lopinavir/ritonavir puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de REVOLADE® con dosis repetidas de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del ABC_{inf} del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%). Por consiguiente, la administración de REVOLADE® junto con lopinavir/ritonavir debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de REVOLADE®.

Inhibidores de proteasa de HCV: la co-administración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una única dosis de 200 mg de REVOLADE® no altera de manera clínicamente significativa la exposición plasmática de eltrombopag.

Efecto de REVOLADE®/ Eltrombopag sobre otros fármacos

Rosuvastatina: La administración de 75 mg de REVOLADE® / 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 C_{máx} plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el ABC_{inf} un 55% (IC del 90%: 42%, 69%). Cuando se administra junto con REVOLADE®/ Eltrombopag, debe considerarse una reducción de la dosis de rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con REVOLADE® / Eltrombopag se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de REVOLADE® / Eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Interacciones con bebidas y alimentos

La administración de una dosis única de 50 mg de REVOLADE® / Eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el ABC_{inf} plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la C_{máx} un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no

enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática de eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Sustratos del Citocromo P450: La administración de 75 mg de REVOLADE® / 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.

Inhibidores de proteasa de HCV: La co-administración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE® / Eltrombopag junto con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática a telaprevir. La co-administración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE® junto con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el $ABC_{\tau au}$, incrementó la $C_{máx}$ un 19% y disminuyó la $C_{mín}$ un 32%. No se requiere un ajuste de dosis cuando REVOLADE® / Eltrombopag es co-administrado con telaprevir o boceprevir.

Embarazo, lactancia y mujeres y hombres en edad reproductiva

Embarazo

Resumen del riesgo

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

Datos en animales

En estudios de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal, se administró eltrombopag por vía oral a animales embarazados durante la organogénesis. En ratas, la dosis tóxica maternal de 60 mg/Kg/día (6 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día) resultó en una disminución del peso fetal y un ligero aumento de la incidencia de la variación fetal de costilla cervical. No se observó evidencia de malformaciones estructurales mayores. En conejos, no hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal o teratogenicidad con una dosis de hasta 150 mg/Kg/día (0,5 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y 0,3 la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día).

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

Mujeres y hombres en edad reproductiva Anticoncepción

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

Infertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto de eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En vista de su farmacología, se prevé que 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 de eltrombopag.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

TROMBOCITOPENIA INMUNE EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS

La seguridad de REVOLADE® / Eltrombopag fue evaluada en pacientes adultos (N=763) con PTI previamente tratada utilizando los datos del conjunto de estudios con doble enmascaramiento, comparativos con placebo TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los cuales pacientes (N=403) fueron expuestos a

REVOLADE® / Eltrombopag y a placebo (N=179) y adicionalmente, con los datos de los estudios sin enmascaramiento TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (N=360). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de ocho años (en EXTEND). Las reacciones adversas al fármaco de la población adulta con PTI del estudio (N=763) están mostradas en la Tabla 16.

Los efectos adversos más comunes (>10%) para REVOLADE® / Eltrombopag fueron diarrea, náuseas, aumento de ALAT y dolor de espalda.

TROMBOCITOPENIA INMUNE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La seguridad de REVOLADE® / Eltrombopag en pacientes pediátricos se ha demostrado utilizando toda la población tratada en dos estudios en pacientes de 1 a 17 años con PTI crónica previamente tratada (N=171). El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos partes, una con doble enmascaramiento y otra sin enmascaramiento. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron REVOLADE® / 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 se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron REVOLADE® / Eltrombopag (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas en la población de estudio adulta con PTI pueden ocurrir también en la población pediátrica. Las reacciones adversas adicionales al fármaco que se reportaron en la población pediátrica con PTI en estudio (N=171) están detalladas en la Tabla 17.

Las reacciones adversas adicionales más comunes ($\geq 10\%$) para REVOLADE® / Eltrombopag fueron infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor abdominal, nasofaringitis y tos.

TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR HCV EN PACIENTES ADULTOS

La seguridad de REVOLADE® / Eltrombopag se ha demostrado en pacientes adultos tratados con REVOLADE® utilizando dos estudios controlados, incluyendo información de pacientes quienes inicialmente recibieron REVOLADE® / Eltrombopag en la fase del pre tratamiento antiviral y luego fueron randomizados en la rama placebo (N=1520). El ENABLE 1 (TPL103922, n = 716, 715 tratados con REVOLADE®) y el ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron dos estudios multicéntricos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de REVOLADE® en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble enmascaramiento durante la segunda parte del ENABLE 1 (n = 449 con REVOLADE® y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con REVOLADE® y n = 252 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n = 955 con REVOLADE® y n = 484 con placebo). Las reacciones adversas para la población del estudio con HCV (N=1520) se muestran en la Tabla 18.

Las reacciones adversas al medicamento más comunes ($\geq 10\%$) para REVOLADE® / Eltrombopag fueron anemia, pirexia, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, enfermedad

similar a la influenza, diarrea, disminución del apetito, astenia, prurito, tos, escalofríos y mialgia.

ANEMIA APLÁSICA SEVERA SIN TRATAMIENTO PREVIO CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN ADULTOS Y PACIENTES PEDIÁTRICOS

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”) se evaluó la seguridad de REVOLADE® / Eltrombopag administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido previamente una terapia inmunosupresora definitiva (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se inició simultáneamente el tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de REVOLADE® / Eltrombopag una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a REVOLADE® / Eltrombopag en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas al medicamento para la población del estudio de AAS en primera línea (N=92) se muestran en la Tabla 19.

Las reacciones adversas más frecuentes (10%) para REVOLADE®/ Eltrombopag fueron aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de bilirrubina en sangre (incluida ictericia ocular).

ANEMIA APLÁSICA SEVERA REFRACTARIA EN PACIENTES ADULTOS

La seguridad de REVOLADE® / Eltrombopag en la anemia aplásica severa refractaria 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. Las reacciones adversas al medicamento para la población del estudio de AAS refractaria (N=43) se muestran en la Tabla 20.

Las reacciones adversas más frecuentes (~ 10%) de REVOLADE®/ Eltrombopag fueron náuseas, fatiga, tos, dolor de cabeza, diarrea, dolor en las extremidades, mareos, dolor orofaríngeo, pirexia, rinorrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, artralgia y espasmos musculares.

La gran mayoría de las reacciones adversas asociadas a REVOLADE® / 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 que se han identificado en estudios clínicos. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas están clasificadas según su frecuencia, siendo las primeras las más frecuentes. Las categorías de frecuencia para cada reacción adversa están basadas en la convención (CIOMS III): muy frecuente (≥ 1 de cada 10 pacientes); frecuente (≥ 1 de cada 100 pacientes y < 1 de cada 10 pacientes); infrecuente (≥ 1 de cada 1000 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes); rara (≥ 1 de cada 10.000 pacientes y < 1 de cada 1000 pacientes); muy rara ($< 1/10.000$ pacientes).

Tabla 16. Reacciones adversas en la población adulta de los estudios sobre PTI (N=763)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4,2	<i>Frecuente</i>
Trastornos oculares		
Cataratas	5,0	<i>Frecuente</i>
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5,5	<i>Frecuente</i>
Microangiopatía trombótica con falla renal aguda	1,2	<i>Frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12,6	<i>Muy frecuente</i>
Náuseas	11,1	<i>Muy frecuente</i>
Vómitos	7,3	<i>Frecuente</i>
Sequedad de boca	0,9	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de la alanina-aminotransferasa	10,5	<i>Muy Frecuente</i>
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	9,7	<i>Frecuente</i>
Hiperbilirrubinemia	1,8	<i>Frecuente</i>
Daño hepático inducido por medicamentos	0,1	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	7,5	<i>Frecuente</i>
Alopecia	3,0	<i>Frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10,5	<i>Muy frecuente</i>
Mialgia	4,2	<i>Frecuente</i>
Dolor osteomuscular (incluyendo Dolor torácico osteomuscular)	3,7	<i>Frecuente</i>

Estas reacciones adversas adicionales fueron observadas en estudios sobre PTI en la población pediátrica.

Tabla 17. Reacciones adversas adicionales en la población pediátrica de 1 a 17 años de edad de los estudios sobre PTI (N=171)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Infección de las vías respiratorias altas	25,7	Muy frecuente
Rinofaringitis	15,8	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	13,5	<i>Muy frecuente</i>
Dolor bucofaríngeo	9,4	<i>Frecuente</i>
Rinorrea	4,1	<i>Frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	17,5	<i>Muy frecuente</i>
Dolor de dientes	5,8	<i>Frecuente</i>
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Fiebre	18,1	<i>Muy frecuente</i>

Tabla 18. Reacciones adversas en la población de los estudios sobre HCV (N=1520) (REVOLADE® en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	30,6	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	14,4	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,2	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos oculares		
Cataratas	2,4	<i>Frecuente</i>
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa portal)	2,1	<i>Frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	11,8	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	17,7	<i>Muy frecuente</i>
Diarrea	15,5	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	6,4	<i>Frecuente</i>
Daño hepático inducido por medicamentos	2,1	<i>Frecuente</i>
Falla hepática	0,7	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	12,2	<i>Muy frecuente</i>
Erupción cutánea	7,3	<i>Frecuente</i>
Alopecia	7,0	<i>Frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Mialgia	11,2	<i>Muy frecuente</i>

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Fiebre	26,1	<i>Muy frecuente</i>
Cansancio	25,0	<i>Muy frecuente</i>
Síndrome pseudogripal	16,4	<i>Muy frecuente</i>
Astenia	13,2	<i>Muy frecuente</i>
Escalofríos	11,8	<i>Muy frecuente</i>
Edema	1,3	<i>Frecuente</i>

Tabla 19. Reacciones adversas en la población del estudio sin tratamiento inmunosupresor previo (primera línea AAS) (N=92)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Nausea	4,3	<i>Frecuente</i>
Diarrea	3,3	<i>Frecuente</i>
Dolor abdominal	3,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	7,6	<i>Frecuente</i>
Cambio de color de la piel incluyendo hiperpigmentación	5,4	<i>Frecuente</i>
Investigaciones		
Alanina aminotransferasa aumentada	29,3	<i>Muy frecuente</i>
Aspartato aminotransferasa aumentada	17,4	<i>Muy frecuente</i>
Bilirrubina en sangre aumentada (incluyendo ictericia ocular)	17,4	<i>Muy frecuente</i>

En la cohorte tratada con REVOLADE® / Eltrombopag entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de REVOLADE® / Eltrombopag en pacientes pediátricos con AAS de 2 a 17 años sin tratamiento previo con una terapia inmunosupresora se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento previo con una terapia inmunosupresora definitiva, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que experimentaron una anomalía citogenética: en 7 se detectó una pérdida del cromosoma 7, y seis de las pérdidas se produjeron en un plazo de 6,1 meses, 4 presentaron aberraciones cromosómicas de significancia incierta: 3 pacientes tuvieron deleción del cromosoma 13, que se considera factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un 1 paciente tuvo en el seguimiento a 5 años una evaluación de la médula ósea con características de displasia con hiperplasia, relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con REVOLADE®/ Eltrombopag entre el día 1 y el mes 6, 7 pacientes tuvieron una nueva anomalía citogenética informada, de los cuales 4 presentaron pérdida del cromosoma 7 dentro de los 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, a la terapia inmunodepresora o al tratamiento con REVOLADE®/ Eltrombopag.

Tabla 20. Reacciones adversas en la población de los estudios sobre anemia aplásica severa refractaria (N=43)

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20,9	<i>Muy frecuente</i>
Mareos	14,0	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos oculares		
Cataratas	2,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	23,3	<i>Muy frecuente</i>
Dolor bucofaringeo	14,0	<i>Muy frecuente</i>
Rinorrea	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	32,6	<i>Muy frecuente</i>
Diarrea	20,9	<i>Muy frecuente</i>
Dolor abdominal	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de las transaminasas	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Hiperbilirrubinemia	4,7	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	7,0	<i>Frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Dolor en las extremidades	18,6	<i>Muy frecuente</i>
Artralgia	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Espasmos musculares	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Cansancio	30,2	<i>Muy frecuente</i>

Reacción Adversa	REVOLADE® %	Categoría de frecuencia
Fiebre	14,0	Muy frecuente

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

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos de la literatura (Frecuencia desconocida)

Desde la aprobación de REVOLADE®/ 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. Debido a que se tratan de notificaciones reportadas voluntariamente de una población de tamaño indeterminado, no es posible estimar las frecuencias con certeza, por lo que han sido categorizadas como *Desconocida*. Las reacciones adversas listadas a continuación por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 20. Reacciones adversas identificadas durante el período de post-comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Cambios de color de la piel*
<i>*En pacientes que toman REVOLADE®, se observó cambios de color de la piel reversible incluyendo hiperpigmentación y coloración amarillenta de la piel con dosis de REVOLADE® mayores de 100 mg por día. Los cambios de color de la piel se observaron especialmente en los pacientes que toman REVOLADE® para las indicaciones que requieren la administración de altas dosis de eltrombopag incluyendo el síndrome mielodisplásico y la Anemia Aplásica Severa.</i>

Información para profesionales médicos

El producto REVOLADE® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos hubo un caso de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 mg de REVOLADE®/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.

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 trombolítico y, de esta forma, limitar la absorción. Es necesario hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. El tratamiento con REVOLADE® / Eltrombopag se reanudará de acuerdo con las recomendaciones relativas a la posología y la forma de administración (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACION

REVOLADE® 25 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

REVOLADE® 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

®Marca Registrada

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

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 17-Jun-2019 + 13-Ago-2020 + NI

Tracking number: 2019-PSB/GLC-1060-s + N/A + NI



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-29648440 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.23 11:13:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.23 11:13:58 -03:00