



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6522**

BUENOS AIRES, **26 SEP 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008625-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg – 50 mg, aprobada por Certificado N° 56.102.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

6522

Que a fojas 198 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REVOLADE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 50 mg, aprobada por Certificado N° 56.102 y Disposición N° 1261/11, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 150 a 197.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1261/11 los prospectos autorizados por las fojas 150 a 165, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6522**

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

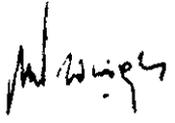
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008625-11-5

DISPOSICIÓN Nº

nc

6522


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6522** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.102 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 1261/11.-	Prospectos de fs. 150 a 197, corresponde desglosar de fs. 150 a 165.-

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

Handwritten marks and signatures at the bottom left of the page.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

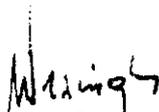
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.102 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **26 SEP 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-008625-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

6 5 2 2


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





6.522
6522
PROYECTO DE PROSPECTO

REVOLADE®
ELTROMBOPAG 25 mg – 50 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

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

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemorrágico (Código ATC: B02BX05).

INDICACIONES

REVOLADE® es un agonista del receptor de trombopoyetina indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica quienes han tenido una respuesta insuficiente a los corticoides, las inmunoglobulinas o a la esplenectomía.

REVOLADE® debe ser usado sólo en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica aumentan el riesgo de sangrado.

REVOLADE® no debe ser usado para intentar normalizar el recuento de plaquetas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La trombopoyetina (TPO) es la principal citocina involucrada en la regulación de la megacariopoyesis y en la producción de plaquetas, y es un ligando endógeno para el receptor de trombopoyetina (R-TPO).

Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea.

Ensayos clínicos

Dos ensayos Fase III, randomizados, doble ciego, controlados por placebo RAISE (TRA102537) y TRA100773B y dos ensayos abiertos REPEAT (TRA108057) y EXTEND (TRA105325) evaluaron la seguridad y eficacia de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica previamente tratados. En total, se administró eltrombopag a 277 pacientes durante al menos 6 meses y 202 pacientes durante al menos 1 año.

Ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo

RAISE: Se randomizaron 197 pacientes en proporción 2:1, a eltrombopag (n=135) o placebo (n=62) y la randomización se estratificó en base al estado de esplenectomía, el uso de medicación para PTI de forma basal y el recuento de plaquetas basal. La dosis de eltrombopag se ajustó durante los 6 meses del período de tratamiento en base a los recuentos de plaquetas individuales. Todos los sujetos iniciaron el tratamiento con 50 mg de eltrombopag. Desde el Día 29 hasta el final del tratamiento, del 15 al 28% de los pacientes tratados con eltrombopag se mantuvieron con una dosis ≤ 25 mg y del 29 al 53% recibieron 75 mg.

Además, los pacientes podían reducir la medicación concomitante para la PTI y recibir tratamiento de rescate según las directrices locales de práctica clínica habitual. Más de la mitad de los pacientes en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MISIONES AV. ARRIAZA GARRALDA
CO - DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 15478

cada grupo de tratamiento recibieron ≥ 3 tratamientos para la PTI previos y el 36% tuvo una esplenectomía previa.

La mediana de los recuentos de plaquetas a nivel basal fue de 16.000/ μ l para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de eltrombopag se mantuvo sobre 50.000/ μ l en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el Día 15; en comparación, la mediana de los recuentos de plaquetas en el grupo placebo permaneció $< 30.000/\mu$ l durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50.000-400.000/ μ l en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag durante el período de tratamiento de 6 meses ($p < 0,001$). El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes tratados con eltrombopag y el 13% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52% y 16% de los pacientes que respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses.

Tabla 1. Resultados de eficacia secundarios del estudio RAISE.

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas ≥ 50.000 a $400.000/\mu$ l, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con $\geq 75\%$ de evaluaciones en el intervalo establecido (50.000 a $400.000/\mu$ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de P^a	$< 0,001$	
Pacientes con sangrado (Grados 1-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor de P^a	0,012	
Pacientes con sangrado (Grados 2-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor de P^a	0,002	
Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de P^a	0,001	
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentaron reducir/interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valor de P^a	0,016	

^a Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de randomización.

^b 21 de los 63 (33%) pacientes tratados con eltrombopag que en situación basal tomaban una medicación para PTI, interrumpieron permanentemente todos los tratamientos para PTI del estado basal.

En el estado basal, más del 70% de los pacientes en cada grupo de tratamiento notificaron cualquier sangrado (Grados 1-4 de la OMS) y más del 20% notificaron sangrado clínicamente significativo (Grados 2-4 de la OMS), respectivamente. La proporción de pacientes tratados con eltrombopag con cualquier sangrado (Grados 1-4) y sangrado clínicamente significativo (Grados 2-4) se redujo respecto a la situación basal en aproximadamente un 50% desde el Día 15 hasta el final del tratamiento, durante los 6 meses del período de tratamiento.

TRA100773B: La variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en el Día 43 desde un valor basal de $< 30.000/\mu\text{l}$; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$ se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI crónica previamente tratados se randomizaron en proporción 2:1, a eltrombopag (n=76) o placebo (n=38).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio TRA100773B.

	Eltrombopag N=76	Placebo N=38
Variables principales clave		
Pacientes elegibles para el análisis de eficacia, n	73	37
Pacientes con recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de $< 30.000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valor de P^a	< 0,001	
Variables secundarias clave		
Pacientes con evaluación de sangrado en el Día 43, n	51	30
Sangrado (Grados 1-4 de la OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valor de P^a	0,029	

^a Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de randomización.

En ambos estudios, RAISE y TRA100773B, la respuesta a eltrombopag en relación a placebo fue similar con independencia de la medicación para la PTI utilizada, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) en la randomización.

En los estudios RAISE y TRA100773B, en el subgrupo de los pacientes con recuento de plaquetas en situación basal $\leq 15.000/\mu\text{l}$, la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido ($> 50.000/\mu\text{l}$), aunque en ambos estudios el 43% de estos pacientes tratados con eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el estudio RAISE, el 42% de los pacientes con recuento de plaquetas basal $\leq 15.000/\mu\text{l}$ tratados con eltrombopag respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses. Del 42 al 60% de los pacientes tratados con eltrombopag en el estudio RAISE recibieron 75 mg desde el Día 29 hasta el final del tratamiento.

Un ensayo abierto, de dosis repetidas (3 ciclos de 6 semanas de tratamiento seguido de 4 semanas sin tratamiento) demostró que no hay pérdida de respuesta con el uso episódico de múltiples ciclos de eltrombopag.

En un estudio de extensión, abierto, se administró eltrombopag a 299 pacientes; 126 pacientes completaron 1 año, 48 completaron 18 meses y 17 completaron 2 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal, antes de iniciar la administración con eltrombopag fue de $19.500/\mu\text{l}$. La mediana de los recuentos de plaquetas a los 12, 18 y 24 meses en el estudio, fueron de $68.000/\mu\text{l}$, $75.000/\mu\text{l}$ y $119.000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con **REVOLADE**[®] en púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica en uno o más subgrupos de la población pediátrica (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Propiedades farmacocinéticas

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron los datos de la concentración en el tiempo de eltrombopag en plasma en 88 pacientes con PTI en los estudios TRA100773A y TRA100773B y se combinaron con los datos de 111 adultos sanos. En la tabla siguiente se presentan los datos de $AUC_{(0-T)}$ y $C_{m\acute{a}x}$ de eltrombopag en plasma estimados para pacientes con PTI (Tabla 3).

Tabla 3. Media geométrica (95% intervalos de confianza) de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de eltrombopag en plasma en adultos con PTI.

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	N	$AUC_{(0-T)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$C_{m\acute{a}x}^a$, $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

^a $AUC_{(0-T)}$ y $C_{m\acute{a}x}$ basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados.

Absorción y biodisponibilidad

Eltrombopag se absorbe con un pico de concentración que ocurre a las 2-6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como productos lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a eltrombopag (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de eltrombopag tras la administración a humanos. En base a la excreción urinaria y la eliminación de metabolitos en heces, la absorción oral del material relacionado con el medicamento tras la administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag en solución se estimó que es al menos el 52%.

Distribución

Eltrombopag se une altamente a proteínas plasmáticas humanas (> 99,9%), predominantemente a albúmina. Eltrombopag es un sustrato de BCRP, pero no es un sustrato para la P-glicoproteína u OATP1B1.

Metabolismo

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio de radiomarcado humano, eltrombopag representó el 64% del $AUC_{(0-\infty)}$ del radiocarbono en plasma. También se detectaron metabolitos menores debido a la glucuronidación y la oxidación. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de eltrombopag. Las enzimas uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la glucuronidación y las bacterias en el tracto gastrointestinal bajo pueden ser responsables de la vía de hidrólisis.

Eliminación

El eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La vía principal de eliminación de eltrombopag es a través de las heces (59%), con un 31% de la dosis hallada en orina como metabolitos. No se ha detectado en orina el compuesto principal inalterado (eltrombopag). La cantidad de eltrombopag inalterado detectado en heces representa aproximadamente el 20% de la dosis. La vida media de eliminación de eltrombopag en plasma es de aproximadamente 21-32 horas.

Interacciones farmacocinéticas

Basado en un estudio en humanos con eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación juega un papel menor en el metabolismo de eltrombopag. Los estudios en microsomas hepáticos identificaron UGT1A1 y UGT1A3 como las enzimas responsables de la glucuronidación del eltrombopag.

Eltrombopag fue un inhibidor *in vitro* de un número de enzimas UGT. No se prevé que existan interacciones de fármacos clínicamente significativas que incluyen glucuronidación debido a la limitada contribución individual de las enzimas UGT en la glucuronidación de eltrombopag.

Aproximadamente el 21% de una dosis de eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las enzimas responsables de la oxidación de eltrombopag. En base a los estudios *in vitro* e *in vivo*, eltrombopag no inhibe o induce enzimas CYP (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP y en un ensayo clínico de interacción de fármacos, eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP, rosuvastatina (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). En los ensayos clínicos con eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50%.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag con un desayuno estándar con alto contenido en calorías, rico en grasas, que incluyó productos lácteos redujo el $AUC_{(0-\infty)}$ y la $C_{máx}$ de eltrombopag en plasma. Los alimentos con poca cantidad de calcio [< 50 mg de calcio], no impactaron de forma significativa en la exposición de eltrombopag en plasma, a pesar del contenido en calorías y grasas (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de eltrombopag a adultos con insuficiencia renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{(0-\infty)}$ de eltrombopag fue del 32% al 36% menor en individuos con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60% menor en individuos con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas.

Los pacientes con función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo comprobando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras su administración en adultos con cirrosis hepática (disfunción hepática). Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{(0-\infty)}$ de eltrombopag fue mayor en un 41% (90% IC: 13% disminución, 128% aumento) en sujetos con insuficiencia hepática leve, un 93% (90% IC: 19%, 213%) en sujetos con insuficiencia hepática de moderada, y un 80% (90% IC: 11%, 192%) en sujetos con insuficiencia hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición significativa de las exposiciones entre sujetos con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de eltrombopag luego de una administración repetida usando una población de análisis farmacocinético de 28 adultos sanos y 79 pacientes con enfermedad hepática crónica. Basado en los estimados de la población de análisis farmacocinético, los pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) tuvieron valores mayores de $AUC_{(0-T)}$ de eltrombopag plasmático comparado con los voluntarios sanos, y un $AUC_{(0-T)}$ mayor con aumentos de la escala Child-Pugh. Comparado con voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tuvieron valores mayores de $AUC_{(0-T)}$ de eltrombopag plasmático de aproximadamente 87% a 110% y pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores mayores de $AUC_{(0-T)}$ de eltrombopag plasmático de aproximadamente 141% a 240%.

Los pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) deben usar eltrombopag con cuidado y un monitoreo estrecho (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En pacientes con disfunción hepática

6522



leve, moderada y severa, se debe iniciar con una dosis reducida de eltrombopag de 25 mg una vez al día (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas. Por tanto, eltrombopag no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Raza

La influencia de la etnia del Este Asiático en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 adultos del Este Asiático) y 88 pacientes con PTI (18 adultos del Este Asiático). En base a las estimaciones del análisis de farmacocinética poblacional, los pacientes del Este Asiático con PTI, tuvieron unos valores de $AUC_{(0-T)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 87% mayor, en comparación con los pacientes que no eran del Este Asiático, predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias de peso corporal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Género

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). En base a los estimados del análisis de farmacocinética poblacional, las mujeres con PTI tuvieron unos valores de $AUC_{(0-T)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 50% mayor, en comparación con los hombres, sin ajustes por diferencias de peso corporal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con eltrombopag debe permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Los requerimientos de dosis de eltrombopag deben individualizarse en base a los recuentos de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con eltrombopag no debe ser normalizar los recuentos de plaquetas sino mantener los recuentos de plaquetas por encima del nivel de riesgo hemorrágico ($>50.000/\mu l$).

En la mayoría de los pacientes, las elevaciones medibles en los recuentos de plaquetas tardan 1-2 semanas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**).

Adultos

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es 50 mg una vez al día. Para pacientes con ascendencia del Este Asiático, el tratamiento con eltrombopag debe iniciarse a una dosis reducida de 25 mg una vez al día (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Monitorización y ajuste de dosis

Tras el inicio del tratamiento con eltrombopag, los ajustes de dosis deben permitir alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu l$, necesario para reducir el riesgo de sangrado. No exceder la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se debe monitorear frecuentemente la hematología clínica y las pruebas hepáticas y se debe modificar la dosis de eltrombopag en base a los recuentos de plaquetas, tal y como se recoge en la **Tabla 4**. Durante el tratamiento con eltrombopag se deben evaluar los recuentos sanguíneos completos (RSC), incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, semanalmente hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ($\geq 50.000/\mu l$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar mensualmente los recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuentos de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Para mantener los recuentos de plaquetas debe utilizarse el régimen de dosis efectivo más bajo, de acuerdo a lo indicado clínicamente.

Tabla 4. Ajustes de dosis de eltrombopag.

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	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 éste y posteriores ajustes de dosis.
> 400.000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con REVOLADE [®] ; aumentar la frecuencia de monitoreo de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea \leq 100.000/ μ l, reiniciar el tratamiento a la dosis diaria reducida en 25 mg.
> 400.000/ μ l luego de 2 semanas de tratamiento a la dosis más baja de REVOLADE [®]	Discontinuar REVOLADE [®] .

*Para pacientes que toman 25 mg una vez al día, día por medio; incrementar la dosis a 25 mg diarios antes de incrementar la dosis en 25 mg.

Eltrombopag puede administrarse junto con otros medicamentos para PTI. Se debe modificar el régimen de dosis de la medicación concomitante para PTI, siguiendo el criterio médico apropiado, para evitar aumentos excesivos en los recuentos de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag.

Luego de un ajuste de dosis de **REVOLADE**[®], debe monitorearse el recuento de plaquetas semanalmente como mínimo durante 2 a 3 semanas. Esperar durante al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar otro ajuste de dosis. En pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología (disfunción hepática), esperar tres semanas antes de incrementar la dosis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - Poblaciones específicas - Insuficiencia hepática** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El ajuste de dosis estándar de eltrombopag, tanto disminución como aumento, debe ser de 25 mg una vez al día. No obstante, en algunos pacientes puede requerirse una combinación de comprimidos recubiertos de distinta concentración en días diferentes.

Interrupción del tratamiento

Debe interrumpirse el tratamiento con eltrombopag si el recuento de plaquetas no aumenta a un nivel suficiente para evitar el sangrado clínicamente importante después de cuatro semanas de tratamiento con eltrombopag a una dosis de 75 mg una vez al día. Respuestas excesivas de recuento de plaquetas, conforme a la **Tabla 4**, o anomalías importantes en los parámetros hepáticos también requieren la discontinuación de **REVOLADE**[®].

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente, de forma periódica y el médico que sigue el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de forma individual. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con la función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y debe hacerse un seguimiento estrecho, por ejemplo comprobando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

La administración de **REVOLADE®** a pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) debe realizarse con cuidado y monitoreo estrecho (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Si el uso de **REVOLADE®** es extremadamente necesario para pacientes con PTI con cirrosis hepática (escala Child-Pugh > 5), iniciar el tratamiento con **REVOLADE®** a una dosis de 25 mg una vez al día (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Poblaciones especiales de pacientes**).

No se recomienda utilizar eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh \geq 7) a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Si se considera necesario el uso de eltrombopag, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día.

Se ha identificado que el riesgo de acontecimientos tromboembólicos (ATEs) está aumentado en pacientes con enfermedad hepática crónica tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante dos semanas, a los que se está preparando para procesos invasivos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **REVOLADE®** en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes.

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados del uso de eltrombopag en pacientes a partir de 65 años. En los ensayos clínicos de eltrombopag, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de eltrombopag entre sujetos de al menos 65 años y sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores.

Pacientes del Este Asiático

En pacientes con ascendencia del Este Asiático se debe considerar iniciar el tratamiento de eltrombopag a una dosis reducida de 25 mg una vez al día (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**). Los recuentos de plaquetas de los pacientes deben seguir controlándose y se debe seguir los criterios estándar para las posteriores modificaciones de dosis.

Modo de administración

Los comprimidos deben administrarse oralmente. Eltrombopag debe tomarse al menos cuatro horas antes o después de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ej. hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc) (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El diagnóstico de PTI en adultos y ancianos se debe haber confirmado mediante la exclusión de otras entidades clínicas que se presentan con trombocitopenia. Se debe estudiar la posibilidad de realizar un aspirado y una biopsia de médula ósea durante el curso de la enfermedad y el tratamiento, particularmente en pacientes mayores de 60 años, en aquellos pacientes que tengan síntomas sistémicos o signos anómalos.

No se ha establecido aún la eficacia y seguridad de eltrombopag para uso en otras condiciones trombocitopénicas incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Riesgo de hepatotoxicidad

La administración de eltrombopag puede causar función hepática anormal. En los ensayos clínicos con eltrombopag, se observaron aumentos en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Estos hallazgos fueron en su mayoría leves (Grado 1-2), reversibles y no acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran función hepática alterada. En los 3 estudios controlados con placebo, 1 paciente en el grupo placebo y 1 paciente en el grupo de eltrombopag experimentaron una alteración de Grado 4 en las pruebas de función hepática.

Se deben medir los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente tras fijar la dosis estable. Se deben evaluar las pruebas de función hepática alteradas en suero con pruebas repetidas dentro de los 3 a 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorear las pruebas de función hepática en suero hasta que las alteraciones se resuelvan, se establezcan o vuelvan a los niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si los niveles de ALT aumentan ($\geq 3X$ el límite superior normal (ULN)) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante ≥ 4 semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencia de descompensación hepática.

No se recomienda el reinicio del tratamiento con **REVOLADE**[®]. Si el beneficio potencial para reiniciar el tratamiento con **REVOLADE**[®] se considera que sobrepasa el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reiniciar **REVOLADE**[®] cuidadosamente y realizar las pruebas de función hepática en suero semanalmente durante la fase de ajuste de dosis. Si las anomalías de las pruebas hepáticas persisten, empeoran o recurren, entonces discontinuar **REVOLADE**[®] permanentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con enfermedad hepática. Usar una dosis de inicio más baja cuando se lo administre a pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

En pacientes con PTI pueden ocurrir complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En los ensayos clínicos con eltrombopag, los acontecimientos tromboembólicos se observaron con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo incluyendo, pero no limitados a, los factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico), edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y fumadores. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los recuentos de plaquetas y considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con eltrombopag si el recuento de plaquetas excede los niveles que se quieren alcanzar (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). El balance riesgo/beneficio se debe considerar en pacientes con riesgo de acontecimientos tromboembólicos de cualquier etiología.

En un estudio controlado en pacientes con enfermedad hepática crónica (n=288, población de seguridad) sometidos a cirugías invasivas, el riesgo de trombosis venosa portal fue mayor en pacientes tratados con 75 mg de **REVOLADE**[®] una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibían eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal) y dos de 145 (1%) sujetos en el grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno en el sistema venoso portal y uno infarto de miocardio). Cinco sujetos tratados con eltrombopag con eventos tromboembólicos experimentaron el evento dentro de los 14 días de completar la dosificación con eltrombopag y con un recuento de plaquetas superior a 200.000/ μ l.

Por tanto, eltrombopag no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

Sangrado tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag

Es probable que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag. En la mayoría de los pacientes, tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, los recuentos de plaquetas vuelven a los niveles basales en 2 semanas, lo que aumenta el riesgo de sangrado y en algunos casos puede conducir a sangrado. Este riesgo está aumentado si el tratamiento con eltrombopag se interrumpe en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Si se interrumpe el tratamiento con eltrombopag, se recomienda que el tratamiento para la PTI se reinicie de acuerdo con las actuales guías de tratamiento. El manejo médico adicional puede incluir interrupción del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, reversión de la anticoagulación, o mantenimiento con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, debe hacerse un seguimiento semanal de los recuentos de plaquetas durante 4 semanas.

Formación de reticulina en médula ósea y riesgo de fibrosis de médula ósea

Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de trombopoyetina (R-TPO), no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo.

Antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, debe examinarse el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de eltrombopag, se debe realizar mensualmente un recuento sanguíneo completo incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (p. ej. dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

Neoplasias y progresión de neoplasias

Los agonistas del receptor de TPO son factores de crecimiento que conllevan la expansión de las células progenitoras trombopoyéticas, su diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en la superficie de las células del linaje mielóide. Existe una preocupación teórica sobre los agonistas del receptor de TPO con respecto a que puedan estimular la progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes como los síndromes mielodisplásicos (MDS).

Cataratas

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron cataratas (Ver **Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Se recomienda el seguimiento rutinario de los pacientes para la detección de cataratas.

Pérdida de respuesta a eltrombopag

Una pérdida de respuesta o la incapacidad para mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con eltrombopag dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de los factores causales, incluyendo un aumento de reticulina en la médula ósea.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de eltrombopag en otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, pero es un inhibidor de este transportador. Los estudios *in vitro* también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de eltrombopag, 75 mg una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, a 39 adultos sanos aumentó la $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina en plasma un 103% (90% IC: 82%, 126%) y el $AUC_{(0-\infty)}$ un 55% (90% IC: 42%, 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo

pravastatina, simvastatina y lovastatina. Sin embargo no se esperan interacciones clínicamente significativas entre eltrombopag y atorvastatina o fluvastatina. Cuando se administran junto con eltrombopag, se debe considerar administrar una dosis reducida de las estatinas y se debe realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas de las estatinas.

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

La administración conjunta de eltrombopag y de los sustratos OATP1B1 (p. ej. metotrexato) y BCRP (p. ej. topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450

En los estudios que utilizan microsomas hepáticos humanos, eltrombopag (hasta 100 μM) mostró que no produce inhibición *in vitro* de las enzimas CYP450, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, y 4A9/11 y fue un inhibidor de CYP2C8 y CYP2C9 medido utilizando paclitaxel y diclofenac como los sustratos de investigación. La administración de eltrombopag 75 mg una vez al día, durante 7 días, a 24 varones sanos no inhibió o indujo el metabolismo de los sustratos de investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), o 3A4 (midazolam) en humanos. No se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se administran conjuntamente eltrombopag y sustratos de CYP450, inductores o inhibidores.

Efectos de otros medicamentos en eltrombopag

Cationes polivalentes (Quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de eltrombopag de 75 mg con un antiácido que contiene un catión polivalente (1.524 mg de hidróxido de aluminio y 1.425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ de eltrombopag en plasma en un 70% (90% IC: 64%, 76%) y la $C_{\text{máx}}$ en un 70% (90% IC: 62%, 76%). Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como suplementos minerales, deben administrarse al menos con 4 horas de diferencia con la dosis de eltrombopag para evitar una reducción significativa en la absorción de eltrombopag debido a la quelación (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Interacción con alimentos

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag con un desayuno estándar con alto contenido calórico y rico en grasas, que incluyó productos lácteos redujo el $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ de eltrombopag en plasma en un 59% (90% IC: 54%, 64%) y la $C_{\text{máx}}$ en un 65% (90% IC: 59%, 70%). Los alimentos con poca cantidad de calcio [< 50 mg de calcio] incluyendo fruta, jamón bajo en calorías, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no impactaron de forma significativa en la exposición de eltrombopag en plasma, a pesar del contenido en calorías y grasas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Lopinavir/ritonavir

La administración conjunta de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día resultó en una reducción del $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ de eltrombopag en plasma en un 17% (90% IC: 6,6%; 26,6%). Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag junto con LPV/RTV. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los recuentos de plaquetas, para asegurar un adecuado manejo médico de la dosis de eltrombopag cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

Medicamentos para el tratamiento de PTI

Los medicamentos utilizados en los ensayos clínicos en el tratamiento de PTI en combinación con eltrombopag incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IVIG) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combina eltrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de

PTI, se debe hacer un seguimiento de los recuentos de plaquetas para evitar que éstos se salgan de los límites recomendados (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Eltrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratones, ratas o perros por la especificidad única del receptor de TPO. Por tanto, los datos de estos animales no modelan por completo las reacciones adversas potenciales relacionadas con la farmacología de eltrombopag en humanos, incluyendo los estudios de reproducción y carcinogenicidad.

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A una exposición clínica ≥ 6 veces la de los humanos, basada en el AUC, se observaron cataratas en ratones tras 6 semanas y en ratas tras 28 semanas de dosificación. A una exposición clínica ≥ 4 veces la de humanos, basada en el AUC, se observaron cataratas en ratones tras 13 semanas y en ratas tras 39 semanas de dosificación. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la de humanos, basada en el AUC). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asociaron generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a las dosis de 25; 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis menores y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición a la menor dosis fue 1,2 veces la exposición clínica en humanos, basada en el AUC. No se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas a exposiciones 2 y 4 veces respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el AUC. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

La degeneración y/o necrosis de los hepatocitos, a menudo acompañada de niveles aumentados de enzimas hepáticas en suero, se observó en ratones, ratas y perros a dosis que se asociaron con morbilidad y mortalidad o fueron mal toleradas. No se observaron efectos hepáticos tras la dosis crónica en ratas (28 semanas) o perros (52 semanas) a exposiciones hasta 4 o 2 veces respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el AUC.

A dosis mal toleradas en ratas y perros (> 10 veces la exposición clínica máxima en humanos, basada en el AUC), en los estudios a corto plazo se observaron recuentos de reticulocitos disminuidos e hiperplasia eritroide de médula ósea regenerativa (sólo ratas). No hubo efectos notables en la masa eritrocitaria o en los recuentos de reticulocitos tras la administración de dosis durante hasta 28 semanas en ratas, 52 semanas en perros y 2 años en ratones o ratas a las dosis máximas toleradas que fueron de 2 a 4 veces la exposición clínica máxima en humanos, basada en el AUC.

Se observó hiperostosis endóstica en un estudio de toxicidad a 28 semanas en ratas, a la dosis no tolerada de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el AUC). No se observaron cambios en los huesos en ratones o ratas tras la exposición durante toda la vida (2 años) a 4 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el AUC.

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones de hasta 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en dos ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, 10 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$). En el ensayo *in vivo* de linfoma en ratón, eltrombopag fue marginalmente positivo (< 3 veces de aumento en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que eltrombopag no tiene un riesgo genotóxico en humanos.

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrional temprano o el desarrollo embrionfetal en ratas, a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embrionfetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). Sin embargo, a una dosis materna tóxica de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC) en ratas, el tratamiento con eltombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y postimplantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embrionfetal. Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta probada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En

el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F0 (ratas tratadas durante la preñez) de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F1). Se detectó eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F1 para todo el período de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F0, lo que sugiere que la exposición a eltrombopag de las crías de rata fue probable a través de la lactancia. Los estudios *in vitro* con eltrombopag sugieren un riesgo potencial de fototoxicidad, sin embargo, en roedores no hubo evidencia de fototoxicidad cutánea (10 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC) o fototoxicidad ocular (≥ 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). Además, un estudio de farmacología clínica en 36 individuos no mostró evidencia de fotosensibilidad aumentada tras la administración de 75 mg de eltrombopag. Esto se midió con el índice de fototoxicidad retardada. No obstante, no se puede descartar un potencial riesgo de fotoalergia debido a que no se puede realizar un estudio preclínico específico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles o son datos limitados del uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver **Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar **REVOLADE**[®] durante el embarazo y en mujeres en edad de procrear que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si eltrombopag y/o sus metabolitos se excretan en leche humana. Los estudios en animales han mostrado que es probable que eltrombopag se secrete en la leche (Ver **Carcinogenicidad, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**); por tanto no se puede excluir un riesgo para el niño al que se le está dando el pecho. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o continuar/ abstenerse del tratamiento con **REVOLADE**[®], teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Basándose en un análisis de todos los pacientes con PTI crónica que recibieron eltrombopag en 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, la incidencia global de todos los eventos adversos en sujetos tratados con eltrombopag fue del 82% (367/446). En esta población de estudio, la mediana de duración de la exposición a eltrombopag fue de 304 días y la exposición de un paciente en un año fue de 377.

A continuación se enumeran, por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, los eventos adversos que el investigador consideró que estaban relacionados con el tratamiento (N=446). Las categorías de frecuencia se definen como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raramente ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Faringitis, infección del tracto urinario, gripe, nasofaringitis, herpes oral, neumonía, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco comunes: Cáncer rectosigmoideo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco comunes: Anemia, anisocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica, leucocitosis, mielocitosis, trombocitopenia, hemoglobina elevada, recuento de neutrófilos en cayado aumentado, hemoglobina disminuida, mielocitos presentes, recuento plaquetario elevado, recuento disminuido de leucocitos.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco comunes: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco comunes: Anorexia, hipocaliemia, apetito disminuido, apetito aumentado, gota, hipocalcemia, ácido úrico elevado en sangre.

Trastornos psiquiátricos

Comunes: Insomnio.

Poco comunes: Trastorno del sueño, ansiedad, depresión, apatía, alteración del humor, llanto.

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Cefalea.

Comunes: Parestesia.

Poco comunes: Mareo, disgeusia, hipoestesia, somnolencia, migraña, temblor, alteración del equilibrio, disestesia, hemiparesia, migraña con aura, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, trastorno del habla, neuropatía tóxica, cefalea vascular.

Trastornos oculares

Comunes: Cataratas, ojo seco.

Poco comunes: Visión borrosa, opacidades lenticulares, astigmatismo, catarata cortical, hemorragia conjuntival, dolor ocular, lagrimeo aumentado, hemorragia retiniana, epitelopatía pigmentaria de la retina, agudeza visual disminuida, alteración visual, pruebas anormales de agudeza visual, blefaritis y queratoconjuntivitis seca.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco comunes: Dolor de oídos, vértigo.

Trastornos cardíacos

Poco comunes: Taquicardia, infarto agudo de miocardio, trastorno cardiovascular, cianosis, palpitaciones, taquicardia sinusal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado.

Trastornos vasculares

Poco comunes: Trombosis venosa profunda, hipertensión, embolia, acaloramiento/enrojecimiento, tromboflebitis superficial, rubefacción, hematoma.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco comunes: Epistaxis, embolia pulmonar, infarto pulmonar, tos, molestia nasal, lesiones ampulares orofaríngeas, dolor orofaríngeo, trastorno de senos, síndrome de apnea del sueño.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor en la zona superior del abdomen.

Poco comunes: Molestia abdominal, distensión abdominal, boca seca, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, hemorragia gingival, glosodinia, hemorroides, hemorragia oral, dolor a la palpación abdominal, cambio de color de las heces, flatulencia, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias en la boca.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Alanina aminotransferasa elevada*, aspartato aminotransferasa elevada*, bilirrubina en sangre elevada, hiperbilirrubinemia, función hepática anormal.

Poco comunes: Colestasis, lesión hepática, hepatitis.

* Pueden ocurrir simultáneamente aumentos de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, aunque con menor frecuencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: Erupción, prurito, alopecia.

Poco comunes: Equimosis, hiperhidrosis, prurito generalizado, urticaria, dermatosis, petequias, sudor frío, eritema, melanosos, sudores nocturnos, trastorno de la pigmentación, cambio de color de la piel, exfoliación de la piel, hinchazón de cara.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Artralgia, mialgia, espasmo muscular, dolor óseo.

Poco comunes: Pérdida de fuerza muscular, dolor en una extremidad, sensación de pesadez.

Trastornos renales y urinarios

Poco comunes: Fallo renal, leucocituria, nefritis lúpica, nicturia, proteinuria, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, proporción proteína-creatinina en orina elevada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Comunes: Fatiga, edema periférico.

Poco comunes: Dolor torácico, sensación de calor, dolor, hemorragia en la zona de punción de vaso, astenia, sensación de inquietud, trastorno mal definido, inflamación de herida, enfermedad de tipo gripal, malestar general, inflamación de mucosa, dolor torácico no cardíaco, pirexia, sensación de cuerpo extraño.

Investigaciones

Poco comunes: Albúmina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, proteínas totales elevadas, peso aumentado, albúmina disminuida en sangre, pH en orina aumentado.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Poco comunes: Contusión, quemadura solar.

Acontecimientos tromboembólicos (ATEs)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, entre los pacientes adultos con PTI crónica que recibieron el trombopag (N=446), 17 sujetos experimentaron un total de 19 ATEs, que incluyeron (en orden decreciente de aparición) trombosis venosa profunda (n=6), embolia pulmonar (n=6), infarto agudo de miocardio (n=2), infarto cerebral (n=2), embolia (n=1) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En un estudio controlado con placebo, tras dos semanas de tratamiento como preparación de procesos invasivos, 6 de los 261 pacientes con enfermedad hepática crónica experimentaron 7 acontecimientos tromboembólicos en el sistema venoso portal. Un paciente adicional desarrolló infarto de miocardio 20 días después de la última dosis de la medicación del estudio, sin que se haya levantado el ciego.

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

Tras la interrupción del tratamiento, en los 3 ensayos clínicos controlados se observaron disminuciones transitorias en los recuentos de plaquetas a niveles menores a los basales en el 8% y el 8% en el grupo de el trombopag y placebo, respectivamente (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Aumento de la reticulina en médula ósea

A lo largo del programa ningún paciente tuvo evidencia de anomalías de médula ósea clínicamente relevantes o hallazgos clínicos que indiquen disfunción de médula ósea. En un paciente, se interrumpió el tratamiento debido a reticulina en médula ósea (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

SOBREDOSIFICACIÓN

En el caso de sobredosis, los recuentos de plaquetas pueden aumentar excesivamente y resultar en complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En el caso de una sobredosis, se debe considerar la

6522



administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para formar quelatos con eltrombopag y limitar su absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los recuentos de plaquetas. Reiniciar el tratamiento con eltrombopag de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En los ensayos clínicos hubo un caso notificado de sobredosis cuando el individuo ingirió 5.000 mg de eltrombopag. Las notificaciones de acontecimientos adversos incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los Días 2 y 18, después de la ingesta alcanzaron un pico de 1,6 veces ULN en AST, 3,9 veces en ALT y 2,4 veces ULN en la bilirrubina total. El recuento de plaquetas fue de 672.000/ μ l tras la ingesta en el día 18 y el recuento de plaquetas máximo fue de 929.000/ μ l. Todos los acontecimientos se resolvieron sin secuelas tras el tratamiento.

Debido a que eltrombopag no se excreta por vía renal de forma significativa y que se une altamente a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de eltrombopag.

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Limited, Inglaterra.

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

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

GDS05-IPI03 / FDA

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