

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA****I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****REVOLADE®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Eltrombopag

**III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta

**FORMULACIÓN:**

Cada tableta contiene:

<i>Eltrombopag olamina</i> equivalente a	<i>12.5 mg de Eltrombopag</i>	<i>25 mg de Eltrombopag</i>	<i>50 mg de Eltrombopag</i>
<i>Excipiente cbp</i>	<i>1 tableta</i>	<i>1 tableta</i>	<i>1 tableta</i>

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**REVOLADE®** está indicado en el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos de seis años y mayores con Trombocitopenia inmune crónica (PTI por sus siglas en español) que han presentado respuesta insuficiente a corticoesteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía. Revolade® se debe usar únicamente en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica incrementen el riesgo de sangrado.

**REVOLADE®** está indicado combinación con terapia de inmunosupresión estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica grave (AAG).

**REVOLADE®** está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG por sus siglas en español) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia de inmunosupresión.

**V.- CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, personas con insuficiencia hepática grave.

**VI.- PRECAUCIONES GENERALES**

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Eltrombopag para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos.

## Hepatotoxicidad

La administración de **REVOLADE®** puede ocasionar anomalías hepatobiliares de laboratorio, hepatotoxicidad grave y lesión hepática posiblemente mortal.

### Datos clínicos

En estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI tratados con **REVOLADE®** se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y 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 comparados contra placebo fase III en adultos con PTI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4.0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparados contra placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI se notificaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST  $\geq 3$  x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1.5$  x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico abierto, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa que recibieron Eltrombopag junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST  $> 3 \times$  LSN con bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de AAG refractario de monoterapia de fase II con un solo brazo, se informó, ALT o AST concurrentes  $> 3$  x LSN con bilirrubina total  $> 1,5$  x LSN en el 5% de los pacientes. La bilirrubina total  $> 1,5$  x ULN se produjo en el 14% de los pacientes.

### Ajuste de la Dosis

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, en pacientes con PTI y AAG refractaria, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1 (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA), lo que puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, deben evaluarse los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT  $\geq 3$  x LSN en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3$  x valor inicial (o  $>5$  x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento 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.

En el contexto del tratamiento de primera línea de anemia aplásica grave la ALT, AST, y la bilirrubina debe medirse antes de iniciar Revolade®. Durante el tratamiento, los aumentos en los niveles de ALT deben manejarse como se recomienda en la Tabla 15.

Se debe ejercer precaución al administrar eltrombopag a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con PTI o AAG refractaria con disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja (*ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

### **Lesión hepática grave**

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de **REVOLADE®**. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAG refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con **REVOLADE®**, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAG los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

**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 frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3.5 g/L) o una puntuación inicial  $\geq 10$  en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

### **Complicaciones trombóticas/tromboembólicas**

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

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag (*ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

En los estudios en adultos con PTI se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETT) en 42 de 763 pacientes (5.5%). Estos ETT 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 se identificaron casos de ETT a partir de ensayos clínicos en AAG refractaria, sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Dado que la dosis autorizada más alta se administra a los pacientes con indicación de AAG (150 mg / día) y debido a la naturaleza de la reacción, es de esperar que se produzcan ETT en la población de este paciente.

**Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución (*ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS*).**

En dos estudios comparativos de Fase III en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETT 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETT más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo de 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 ETT. La mayoría de los ETT se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETT seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETT en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200,000/ $\mu$ L.

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 la administración de Eltrombopag**

Después de suspender el tratamiento con **REVOLADE®**, en la mayoría de los pacientes con PTI, los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas (ver ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual incrementa el riesgo de hemorragia y, en algunos casos podría ocasionarla. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Eltrombopag.

### **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 la seguridad de **REVOLADE®** no se han establecido para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD. **REVOLADE®** no debe utilizarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD.

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en pacientes con el Sistema de puntaje de pronóstico internacional (IPSS) intermedio-1, intermedio-2 o síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo con trombocitopenia, que reciben azacitidina en combinación con **REVOLADE®** o placebo, se interrumpió debido a la futilidad y al aumento de la progresión de SMD, incluso a la LMA. Un total de 356 pacientes (179 en **REVOLADE®**, 177 en el placebo) fueron aleatorizados 1: 1 y estratificados por el Sistema Internacional de Puntaje de Pronósticos (IPSS): intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]), de alto riesgo (n = 36 [20%]) en el brazo de **REVOLADE®** versus intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45 %]), de alto riesgo (n = 33 [19%]) en el brazo de placebo. Los pacientes fueron tratados con **REVOLADE®**, a una dosis inicial de 200 mg una vez al día, hasta un máximo de 300 mg una vez al día, o placebo en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. En base a la evaluación de la revisión central, hubo 76 (42%) y 67 (38%) eventos de supervivencia libre de progresión, en el grupo **REVOLADE®** y el grupo placebo, respectivamente. Veintiún (12%) y 10 (6%) pacientes progresaron a LMA mediante evaluación de revisión central en el grupo **REVOLADE®** y el grupo placebo, respectivamente. En el análisis final, la supervivencia global favoreció al grupo placebo: un total de 57 (32%) pacientes fallecieron en el grupo **REVOLADE®** frente a 51 (29%) pacientes en el grupo placebo.

### **Cataratas**

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En estudios comparativos de 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 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 la monitorización rutinaria de los pacientes por cataratas.

### **Interferencia con las pruebas serológicas**

Eltrombopag es muy coloreado y, por lo tanto, tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha informado la decoloración del suero y la interferencia con la bilirrubina total y la prueba de creatinina en pacientes que toman **REVOLADE®**. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, la evaluación de los valores contemporáneos de aminotransferasas puede ayudar a determinar la validez de niveles bajos de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica y debe evaluarse la urea en sangre en caso de una creatinina sérica inesperadamente alta. Volver a evaluar utilizando otro método también puede ayudar a determinar la validez del resultado.

## **VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

No se han realizado estudios adecuados y controlados de Eltrombopag en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a fármacos. En estudios de toxicología reproductiva y de desarrollo animal, la administración oral de eltrombopag a ratas y conejos preñadas a lo largo de la organogénesis produjo toxicidad en el desarrollo en ratas (*ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD*). El efecto de eltrombopag en el embarazo humano es desconocido. Se debe informar a las mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de **REVOLADE®** para un feto. **REVOLADE®** debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

#### **Datos de animales**

En estudios de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas y conejos, se administró eltrombopag oral a animales gestantes durante la organogénesis. En ratas, una dosis tóxica materna de 60 mg / kg / día 6 veces la exposición clínica en humanos basada en ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día resultó en una disminución de los pesos fetales y un ligero aumento en la incidencia de la variación fetal, costilla cervical. No se observó evidencia de malformaciones estructurales importantes. En conejos, no hubo evidencia de toxicidad embrionario o teratogenicidad hasta 150 mg / kg / día 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratas gestantes, se administró eltrombopag oral desde la gestación 6 hasta la lactancia del día 20. No se observaron efectos adversos sobre la función reproductiva materna o el desarrollo de la descendencia con dosis de hasta 20 mg / kg / día 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día. Eltrombopag se detectó en el plasma de la descendencia. Las concentraciones plasmáticas en cachorros aumentaron con la dosis después de la administración del fármaco a las presas F0.

### **Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

No hay información con respecto a la presencia de eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos sobre el lactante amamantado, o sobre la producción de leche. Sin embargo, se detectó eltrombopag en las crías de ratas lactantes 10 días después del parto, lo que sugiere el potencial de transferencia durante la lactancia. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o continuar / abstenerse de la terapia con **REVOLADE®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

### **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

#### **Anticoncepción**

Según los estudios de reproducción animal, **REVOLADE®** puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (*ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA*). Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en menos del

1% de tasa de embarazo) al usar **REVOLADE®** durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de suspender el tratamiento con **REVOLADE®**.

### **Esterilidad**

No hay ningún efecto de **REVOLADE®** en la fertilidad en base a estudios en animales (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*). Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina o masculina en ratas en dosis de 2 y 3 veces respectivamente la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA*).

## **VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

#### **Trombocitopenia inmune en pacientes adultos**

La seguridad de Eltrombopag en pacientes adultos con TPI previamente tratada (N=763) se evaluó con los datos obtenidos mediante estudios combinados, controlados con placebo y doble ciego TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los que (N= 403) pacientes fueron expuestos a **REVOLADE®** y (N=179) a placebo, y con los datos procedentes de los estudios abiertos finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas a medicamentos para la población de estudio de PTI en adultos (N=763) se muestran en la tabla 8.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con **REVOLADE®** fueron: diarrea, náuseas, alanina-aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

#### **Trombocitopenia inmune en pacientes pediátricos**

La seguridad de eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos estudios (N=171) (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos fases, una doble ciego y otra abierta. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres fases de cohortes escalonadas, abierta y doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos en los estudios sobre PTI (Tabla 8) pueden manifestarse también en la población pediátrica con PTI. En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas a medicamentos que se producen adicionalmente en la población pediátrica de estudio de PTI (N=171).

Las reacciones adversas adicionales más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con **REVOLADE®** fueron: infección del tracto respiratorio superior, piroxia (fiebre), dolor abdominal, nasofaringitis y tos.

#### **Anemia aplásica grave en pacientes sin terapia de inmunosupresión previa en pacientes adultos y pacientes pediátricos.**

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: ESTUDIOS CLÍNICOS*) se evaluó la seguridad de **REVOLADE®** administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica grave que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento en este estudio, y 92 fueron incluidos en la cohorte en el que se instauró simultáneamente el tratamiento con **REVOLADE®**, h-ATG y la ciclosporina en la dosis e indicaciones recomendadas (la indicación de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de **REVOLADE®** 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 la 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® 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 registradas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92) se muestran en la Tabla 10.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con REVOLADE® fueron: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada y bilirrubina elevada en sangre (incluyendo la ictericia ocular).

#### Anemia aplásica grave en pacientes adultos

La seguridad del eltrombopag en la anemia aplásica grave se evaluó en un estudio de un solo grupo abierto (N = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de seis meses y 7 pacientes (16%) durante más de un año (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAG (N=43) se muestra en la Tabla 11.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con REVOLADE® fueron: náuseas, fatiga (cansancio), tos, cefalea, diarrea, dolor en una extremidad, mareo, dolor orofaríngeo, pirexia (fiebre), rinorrea, dolor abdominal, transaminasas elevadas, artralgia y espasmos musculares.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Eltrombopag en pacientes con PTI o AAG fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

#### Resumen tabulado de reacciones de ensayos clínicos

Las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos se enumeran a continuación por la clase de órganos del sistema corporal MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy común ( $\geq 1 / 10$ ); común ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ ); muy raro ( $< 1 / 10,000$ ).

Tabla 1. Reacciones adversas de medicamentos en la población de estudio de PTI en adultos (N=763)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Faringitis	4.2	Común
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	12.6	Muy común
Náusea	11.1	Muy común
Vómito	7.3	Común
Boca seca	0.9	Poco común
<b>Trastornos oculares</b>		
Cataratas	5.0	Común
<b>Trastornos hepato biliares</b>		
Incremento de las concentraciones de alanina aminotransferasa	10.5	Muy común
Hiperbilirrubinemia	1.8	Común
Incremento de las concentraciones de aspartato aminotransferasa	9.7	Común
Daño hepático inducido por fármacos	0.1	Poco común
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	3.0	Común

Exantema	7.5	Común
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	10.5	Muy común
Dolor musculoesquelético (incl. Dolor torácico musculoesquelético)	3.7	Común
Mialgia	4.2	Común
<b>Trastornos vasculares</b>		
Eventos tromboembólicos	5.5	Común
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1.2	Común

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de medicamentos en la población pediátrica del estudio de PTI Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) (N=171)

Estas reacciones farmacológicas adversas adicionales se observaron en los estudios en pacientes pediátricos con PTI.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	25.7	Muy común
Nasofaringitis	15.8	Muy común
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	13.5	Muy común
Dolor bucofaríngeo	9.4	Común
Rinorrea	4.1	Común
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal	17.5	Muy común
Dolor dental	5.8	Común
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia	18.1	Muy común

Tabla 3. Reacciones adversas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92)

REVOLADE® en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	4.3	Común
Diarrea	3.3	Común
Dolor abdominal	3.3	Común
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	7.6	Común
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5.4	Común

<b>Exploraciones complementarias</b>		
Alanina-aminotransferasa elevada	29.3	Muy común
Aspartato-aminotransferasa elevada	17.4	Muy común
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17.4	Muy común

En la cohorte tratada con **REVOLADE®** 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®** en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAG sin terapia inmunosupresora previa 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 (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

#### *Anomalías citogenéticas*

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa, 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 tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6.1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con **REVOLADE®** entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6.1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento con **REVOLADE®**.

Tabla 4. Reacciones adversas a medicamentos en la población del estudio AAG (N=43)

<b>Reacción adversa</b>	<b>Eltrombopag %</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	20.9	Muy común
Mareo	14.0	Muy común
<b>Trastornos oculares</b>		
Cataratas	2.3	Común
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Dolor orofaríngeo	23.3	Muy común
Tos	14.0	Muy común
Rinorrea	11.6	Muy común
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náusea	32.6	Muy común
Diarrea	20.9	Muy común
Dolor abdominal	11.6	Muy común

<b>Trastornos hepato biliares</b>		
Incremento en la concentración de trasaminasas	11.6	Muy común
Hiperbilirrubinemia	4.7	Común
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción cutánea	7.0	Común
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	11.6	Muy común
Dolor en extremidades	18.6	Muy común
Espasmos musculares	11.6	Muy Común
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Cansancio	30.2	Muy común
Pirexia	14.0	Muy común

En el estudio abierto de un solo brazo en pacientes con AAG 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 publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la aprobación de 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 informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia, que, por lo tanto, se clasifica como no conocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA.

**Tabla 5. Reacciones adversas a los medicamentos identificadas durante el uso posterior a la aprobación**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Decoloración de la piel \*

*\* En pacientes que tomaron eltrombopag se observó decoloración reversible de la piel que incluyó hiperpigmentación y color amarillento de la piel en dosis superiores a 100 mg por día. La decoloración de la piel se observó particularmente en pacientes que tomaban eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis altas de eltrombopag, incluida la anemia aplásica grave.*

## IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Efectos de otros medicamentos sobre REVOLADE®

#### Ciclosporina

Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) la administración de una dosis única de eltrombopag REVOLADE® 50 mg con 200 mg de ciclosporina disminuyó la C<sub>max</sub> y el ABC (inf) de eltrombopag en un 25% (90% CI: 15%, 35%) y 18% (90% CI: 8%, 28%), respectivamente. La administración conjunta de 600 mg de ciclosporina disminuyó la C<sub>max</sub> y el ABC (inf) de eltrombopag en un 39% (90% CI: 30%, 47%) y 24% (90% CI: 14%, 32%), respectivamente. Se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Al coadministrar el eltrombopag

con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos plaquetarios.

### **Cationes polivalentes (quelación)**

Eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMÍA). La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag **REVOLADE®** con un antiácido que contiene catión polivalente (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el  $ABC_{(0-inf)}$  de eltrombopag plasmático en un 70% (IC del 90%: 64%, 76 %) y  $C_{max}$  en un 70% (90% CI: 62%, 76%) (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como complementos minerales, deben ser administrados con una diferencia de al menos dos horas antes o cuatro horas después de la dosificación con **REVOLADE®**, a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de Eltrombopag (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **Lopinavir/ritonavir**

La co-administración de **REVOLADE®** con lopinavir/ritonavir pueden causar una disminución en la concentración de Eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la co-administración de dosis única de **REVOLADE®** 100 mg con dosis repetidas de 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción de Eltrombopag en plasma,  $ABC_{(0-inf)}$  en un 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Por consiguiente, la administración de eltrombopag 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 eltrombopag.

### **Inhibidores de la proteasa del VHC**

La coadministración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o de 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una dosis única de 200 mg de **REVOLADE®**, no alteró la exposición plasmática al eltrombopag de forma clínicamente significativa.

### **Efectos de REVOLADE® sobre otros medicamentos**

#### **Rosuvastatina**

La administración de 75 mg de **REVOLADE®**, una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y de la BCRP) a 39 adultos sanos aumentó la  $C_{max}$  plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el  $ABC_{(0-\infty)}$  un 55% (IC del 90%: 42%, 69%).

Cuando se administre Eltrombopag de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis en la dosis de rosuvastatina y mantener una vigilancia estrecha. En estudios clínicos realizados con **REVOLADE®** se recomendó una reducción del 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y Eltrombopag. La administración concomitante de Eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe realizarse con precaución.

#### **Sustratos del citocromo P450**

La administración de 75 mg de **REVOLADE®**, una vez al día durante 7 días a 24 varones sanos no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos de prueba de la 1A2 (cafeína), la 2C19 (omeprazol), la 2C9 (flurbiprofeno) o la 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos, inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450.

### **Inhibidores de la proteasa del VHC**

La coadministración de una única dosis de 200 mg de **REVOLADE®**, con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática al telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de **REVOLADE®** con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el  $ABC_{(0-7)}$  plasmática del boceprevir, aumentó la  $C_{max}$  un 19% y redujo la  $C_{min}$  un 32%. No se precisa un ajuste de la dosis cuando **REVOLADE®** se coadministra con telaprevir o boceprevir.

**Interacción con alimentos o líquidos**

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el ABC<sub>(0-inf)</sub> plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la C<sub>max</sub> un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag **REVOLADE®** en polvo para suspensión oral con un alto contenido de calcio, grasa moderada y calorías redujo el ABC<sub>(0-inf)</sub> de eltrombopag plasmático en un 75% (90% IC: 71%, 88%) y C<sub>max</sub> en 79% (90% CI: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, de modo que el ABC<sub>(0-inf)</sub> plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la C<sub>máx</sub> un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag **REVOLADE®**, en polvo para suspensión oral 2 horas después de la comida rica en calcio redujo el ABC<sub>(0-inf)</sub> de eltrombopag plasmático en un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la C<sub>máx</sub> en 48 % (90% CI: 40%, 54%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

**X.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.****Farmacología de seguridad y toxicidad de 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, 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. A dosis no toleradas en ratas juveniles predestete dosificadas entre los días 4 y 32 (que equivalían aproximadamente a un humano de 2 años al final del período de dosificación), se observaron opacidades oculares (histología no realizada) a 9 veces el máximo exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a 75 mg / día, basado en el ABC. Sin embargo, no se observaron cataratas en ratas jóvenes que recibieron dosis toleradas a 5 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI, según 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 (ver PRECAUCIONES GENERALES).

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 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. 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.

**Carcinogenicidad y mutagenicidad**

El eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada,

exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la  $C_{\max}$  y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). 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 el eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

### Toxicidad reproductiva

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina en ratas a dosis de hasta 20 mg / kg / día 2 veces la exposición clínica humana basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día. Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg / kg / día, la dosis más alta probada 3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC en pacientes con PTI de 75 mg / día (ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA).

### Estudios de animales juveniles

A dosis no toleradas en ratas pre-destete, se observaron opacidades oculares. Sin embargo, a las dosis toleradas, no se observaron opacidades oculares (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). No hay hallazgos en ratas juveniles que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento con eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI versus pacientes adultos.

## XI. - DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

### Método de administración.

**REVOLADE®** debe administrarse al menos **dos horas antes o cuatro horas después** de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferentemente sin calcio (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Los regímenes posológicos con **REVOLADE®** deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

### Trombocitopenia inmune

La dosis más baja de eltrombopag debe ser usada 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. Eltrombopag no debe usarse para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

### Esquema posológico inicial

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

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

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

### Supervisión y ajuste de la dosis

#### Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50,000/\mu\text{L}$ , a fin de reducir el riesgo de hemorragia. La dosis diaria de 75 mg no debe ser excedida.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y se debe modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 6. 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 establezca ( $\geq 50,000/\mu\text{L}$  durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá una biometría hemática mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

**Tabla 6. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI (Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años)**

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50,000/ $\mu\text{L}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día#
$\geq 200,000/\mu\text{L}$ a $\leq 400,000/\mu\text{L}$	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400,000/ $\mu\text{L}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag 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/ $\mu\text{L}$ , reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

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

\* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12.5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

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

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. 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, se debe esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) de cualquier grado, se deberá esperar tres semanas antes de aumentar la dosis (ver PRECAUCIONES GENERALES).

### Suspensión del tratamiento

#### Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

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

#### Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave

REVOLADE® debe administrarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de REVOLADE®.

#### Esquema posológico inicial

##### Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

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

En los pacientes adultos y adolescentes con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

##### Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

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

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 37.5 mg una vez al día durante 6 meses.

#### Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 2.5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 1.25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

**Tabla 7. Posología de la terapia de inmunosupresión estándar administrando REVOLADE® de acuerdo con el estudio pivotal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)**

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina*  (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una $C_{min}$ terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	<p><u>Pacientes de 12 años en adelante:</u></p> <p>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).</p> <p>Pacientes mayores 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 percentil 95:</p> <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></p> <p>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><u>Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u></p> <p>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, del mes 6 al mes 24)	<p><u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u></p> <p>Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.</p>

\* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.

# Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.

### Supervisión y ajuste de la dosis de REVOLADE®

A lo largo del tratamiento con REVOLADE® se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

La pauta posológica de Revolade/Promacta se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 7

En la Tabla 8 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de REVOLADE® para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 8. Ajuste de la dosis de REVOLADE® en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave.

Numero de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuestas
> 200 000/µl a ≤ 400 000/µl	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en ≥ 50 000/µl.  En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
> 400 000/µl	Suspender el tratamiento con REVOLADE® durante una semana.  Cuando el número de plaquetas sea < 200 000/µl, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*
* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade/Promacta 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 9. Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de función hepática	<u>Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) &gt; 6 × LSN:</u> Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 5 × límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con REVOLADE® con la misma dosis. <u>Aumento de la ALT &gt; 6 × 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>

	<p>Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</p> <p><u>Si la ALT se mantiene en <math>&gt; 6 \times \text{LSN}</math> al repetir los análisis sanguíneos:</u></p> <p>Suspender el tratamiento con <b>REVOLADE®</b>.</p> <p>Cuando la ALT sea <math>&lt; 5 \times \text{LSN}</math>, reanudar el tratamiento con <b>REVOLADE®</b> con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.</p> <p><u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT <math>&gt; 6 \times \text{LSN}</math>:</u></p> <p>Reducir la dosis diaria de <b>REVOLADE®</b> en 25 mg hasta que la ALT sea <math>&lt; 5 \times \text{LSN}</math>.</p> <p>No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías 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. ej., 12,5 mg).</p>
Eventos tromboembólicos	<p>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con <b>REVOLADE®</b>:</p> <p>Suspender el tratamiento, pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/<math>\mu\text{l}</math> 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 20 000/<math>\mu\text{l}</math> o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</p>

### Suspensión del tratamiento

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

También se debe suspender el tratamiento con **REVOLADE®** si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 8) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 9).

### Anemia aplásica grave

#### Adultos

#### Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag debe ser iniciada con 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de **REVOLADE®** debe ser de 25 mg una vez al día (véase Farmacocinética y Farmacodinamia).

#### Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con eltrombopag (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas  $\geq 50,000/\mu\text{l}$ . La dosis diaria de 150 mg no debe ser excedida. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 10.

**Tabla 10. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave**

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
$< 50,000/\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental/sudoriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.

≥ 200,000/μl a ≤ 400,000/μl en cualquier momento	Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400,000/μl	Suspender temporalmente la administración de eltrombopag al menos una semana.  Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150,000/μl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400,000/μl después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de eltrombopag	Suspender definitivamente el tratamiento con eltrombopag.

### 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/μl, una cifra de hemoglobina es > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es > 1 x 10<sup>9</sup>/l durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, la administración de eltrombopag se debe descontinuar y monitorear con biometrías hemáticas. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30,000/μl, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0.5 x 10<sup>9</sup>/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

### Suspensión del tratamiento

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

### POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES (todas las indicaciones)

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de REVOLADE® en pacientes con PTI pediátricos menores de 1 año, con AAG refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAG no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA Y REACCIONES ADVERSAS).

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con insuficiencia renal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

#### Insuficiencia hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (insuficiencia hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (ver PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI e insuficiencia hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática, se deberá esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica e insuficiencia hepática es de 25 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT  $> 5 \times$  LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con **REVOLADE®** 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 asiáticos orientales o sudorientales**

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de **REVOLADE®** debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la PTI, la trombocitopenia asociada al VHC o la AAG refractaria. Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con AAG, consúltese esta misma sección - Esquema de dosis inicial.

## **XII.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

En los estudios clínicos, hubo un reporte de sobredosis donde el sujeto ingirió 5,000 mg de Eltrombopag. Entre los eventos adversos reportados se incluyeron exantema leve, bradicardia transitoria, fatiga e incremento en las concentraciones de aminotransferasas. Las enzimas hepáticas cuantificadas entre los días 2 y 18 después de la ingesta alcanzaron un máximo de 1.6 x ULN en AST, 3.9 x ULN en ALT, y 2.4 x ULN en bilirrubina total. Los recuentos plaquetarios fueron de 672,000/ $\mu$ L en el día 18 posterior a la ingesta, y el recuento plaquetario máximo fue de 929,000/ $\mu$ L. Todos los eventos se resolvieron sin secuela alguna después del tratamiento.

#### **Tratamiento**

En caso de una sobredosis, los recuentos plaquetarios podrían aumentar de manera excesiva, dando como resultado complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de alguna preparación que contenga cationes metálicos, como preparaciones de calcio, aluminio o magnesio, a fin de quelar Eltrombopag y limitar así el nivel de absorción debe considerarse. Los recuentos plaquetarios deben ser vigilados estrechamente. El tratamiento con **REVOLADE®** debe ser reiniciado de conformidad con las recomendaciones posológicas y de administración (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Como Eltrombopag no experimenta una excreción renal significativa y tiene un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, no se esperaría que la hemodiálisis fuera un método eficaz para incrementar la eliminación de Eltrombopag.

## **XIII.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja con envase de burbuja con 28 tabletas de 12.5 mg, 25 mg ó 50 mg.

## **XIV.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se recomienda durante el embarazo y lactancia.

**Revolade®** (F.F. tabletas) indicado en mayores de 5 años de edad en pacientes con PTI.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Revolade® no es intercambiable, dado que no se presentan estudios comparativos entre tableta y suspensión.

El empleo de este medicamento debe ser manejado por médicos con experiencia en enfermedades hematológicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Propiedad de:  
**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:  
**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Calz. de Tlalpan No. 1779,  
Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,  
Coyoacán, Ciudad de México, México

®Marca Registrada

CDS: 13-ago-2020

NPI: Ago.2021

TN. N/A

ÚHÁ YGGI FHEJÍ  
Ø & @á ^ Ìç ] K F E E E E G  
T æ ã Á ç & ' • ã [ Á æ æ ] ! [ ^ • ã } æ ^ Á ^ Á æ æ ã ã