

## REVOLADE 25MG Y 50MG TABLETAS/COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

### **ADVERTENCIA: RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA y RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD**

En pacientes con hepatitis C crónica, REVOLADE en combinación con interferón y ribavirina puede aumentar el riesgo de descompensación hepática [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

REVOLADE puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad severa y potencialmente mortal. Debe vigilarse la función hepática e interrumpir la administración según las recomendaciones [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

## **1 INDICACIONES Y USO**

### **1.1 Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

REVOLADE está indicado en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de un año con trombocitopenia inmunitaria (TI) persistente o crónica que han tenido una respuesta insuficiente a corticoesteroides, inmunoglobulinas o la esplenectomía. REVOLADE solo debe utilizarse en pacientes con TI cuyo grado de trombocitopenia y estado clínico aumenten el riesgo de hemorragias.

### **1.2 Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C**

REVOLADE está indicado en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el comienzo y mantenimiento del tratamiento a base de interferón. REVOLADE solo debe utilizarse en pacientes con hepatitis C crónica cuyo grado de trombocitopenia impida el comienzo del tratamiento a base de interferón o limite la capacidad de mantener dicho tratamiento.

### **1.3 Tratamiento de la anemia aplásica severa**

- REVOLADE está indicado en combinación con la terapia inmunosupresora convencional en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos mayores de dos años con anemia aplásica severa.
- REVOLADE está indicado en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

### **1.4 Limitaciones de uso**

- REVOLADE no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].
- No se ha establecido su seguridad ni eficacia en combinación con antivirales de acción directa utilizados sin interferón en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

## **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

Debe utilizarse la dosis mínima de REVOLADE que permita alcanzar y mantener una cifra de plaquetas igual o superior a  $50 \times 10^9/l$  con el fin de reducir el riesgo de hemorragias. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta de la cifra de plaquetas. REVOLADE no debe utilizarse para normalizar la cifra de plaquetas [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*]. En los ensayos clínicos, la cifra de plaquetas aumentó normalmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con REVOLADE y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo [véase *Estudios clínicos (14.1)*].

#### Esquema posológico inicial:

*Pacientes adultos y pediátricos mayores de seis años con TI:* La dosis inicial de REVOLADE es de 50 mg por vía oral una vez al día, excepto en los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental o con disfunción hepática leve a severa (clases A, B y C de Child-Pugh).

En los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental con TI, la dosis inicial de REVOLADE es de 25 mg por vía oral una vez al día [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

En los pacientes con TI y disfunción hepática leve, moderada o severa (clases A, B y C de Child-Pugh), el tratamiento con REVOLADE debe iniciarse con una dosis reducida de 25 mg por vía oral una vez al día [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

En los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental con TI y disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento con REVOLADE con una dosis reducida de 12,5 mg por vía oral una vez al día [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

*Pacientes pediátricos de entre 1 y 5 años con TI:* La dosis inicial de REVOLADE es de 25 mg por vía oral una vez al día [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

**Vigilancia y ajuste de la dosis:** Una vez iniciado el tratamiento con REVOLADE debe ajustarse la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener una cifra de plaquetas igual o superior a  $50 \times 10^9/l$  con el fin de reducir el riesgo de hemorragias. No debe superarse una dosis diaria de 75 mg. Durante el tratamiento con REVOLADE deben hacerse análisis hematológicos y de la función hepática de forma periódica y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con REVOLADE debe obtenerse un hemograma completo con fórmula leucocitaria, incluida la cifra de plaquetas, semanalmente hasta que se establezca la cifra de plaquetas. Posteriormente, debe obtenerse un hemograma completo con fórmula leucocitaria, incluida la cifra de plaquetas, de forma mensual.

Al cambiar entre la suspensión oral y los comprimidos, debe determinarse la cifra de plaquetas semanalmente durante dos semanas y luego seguir con controles mensuales convencionales.

**Tabla 1. Ajustes de la dosis de REVOLADE en los pacientes con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

| Resultado de la cifra de plaquetas                                                         | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $<50 \times 10^9/l$ después de al menos dos semanas de tratamiento con REVOLADE            | Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día.<br>En los pacientes que estén recibiendo 12,5 mg una vez al día, aumentar la dosis a 25 mg al día antes de incrementar la dosis en 25 mg.                                                                                                                                                                           |
| $\geq 200$ y $\leq 400 \times 10^9/l$ en cualquier momento                                 | Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de todos los posteriores.<br>En los pacientes que estén recibiendo 25 mg una vez al día, disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día.                                                                                                                                   |
| $>400 \times 10^9/l$                                                                       | Interrumpir el tratamiento con REVOLADE y aumentar la frecuencia de controles de la cifra de plaquetas a dos veces por semana.<br>Una vez que la cifra de plaquetas sea $<150 \times 10^9/l$ , reanudar el tratamiento reduciendo la dosis diaria en 25 mg.<br>En los pacientes que estén recibiendo 25 mg una vez al día, reanudar el tratamiento con una dosis diaria de 12,5 mg. |
| $>400 \times 10^9/l$ después de dos semanas de tratamiento con la dosis mínima de REVOLADE | Suspender el tratamiento con REVOLADE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

En los pacientes con TI y disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh), después de iniciar el tratamiento con REVOLADE o de cualquier aumento posterior de la dosis, debe esperarse tres semanas antes de aumentar la dosis.

Debe modificarse el esquema posológico de los medicamentos coadministrados contra la TI, según proceda desde el punto de vista médico, para evitar aumentos excesivos de la cifra de plaquetas durante el tratamiento con REVOLADE. No debe administrarse más de una dosis de REVOLADE en un período de 24 horas.

**Suspensión del tratamiento:** El tratamiento con REVOLADE debe suspenderse si la cifra de plaquetas no aumenta hasta un valor suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica después de cuatro semanas de tratamiento con la dosis diaria máxima de 75 mg. También debe suspenderse en caso de una respuesta plaquetaria excesiva (tal como se indica en la Tabla 1) o de que aparezcan anomalías importantes en las pruebas de la función hepática [véase *Advertencias y precauciones (5.2, 5.6)* e *Interacciones farmacológicas (7.5)*]. Debe obtenerse un hemograma completo con fórmula leucocitaria, incluida la cifra de plaquetas, una vez por semana durante al menos cuatro semanas después de suspender el tratamiento con REVOLADE.

## 2.2 Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

Debe utilizarse la dosis más baja de REVOLADE necesaria para alcanzar y mantener una cifra de plaquetas que permita iniciar y mantener un tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta de la cifra de plaquetas. REVOLADE no debe utilizarse para normalizar la cifra de plaquetas [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*]. En los ensayos clínicos, la cifra de plaquetas comenzó a aumentar normalmente en la primera semana de tratamiento con REVOLADE [véase *Estudios clínicos (14.2)*].

**Esquema posológico inicial:** La dosis inicial de REVOLADE es de 25 mg por vía oral una vez al día.

**Vigilancia y ajuste de la dosis:** La dosis de REVOLADE debe ajustarse en incrementos de 25 mg cada dos semanas, según sea necesario, para alcanzar la cifra de plaquetas deseada que permita iniciar el tratamiento antiviral. Antes de empezar el tratamiento antiviral debe hacerse un control de la cifra de plaquetas todas las semanas.

Durante el tratamiento antiviral debe ajustarse la dosis de REVOLADE para evitar reducir la dosis de peginterferón. Durante el tratamiento antiviral también debe obtenerse un hemograma completo con fórmula leucocitaria, incluida la cifra de plaquetas, semanalmente hasta que se estabilice dicha cifra. A partir de entonces deben hacerse controles mensuales de la cifra de plaquetas. No debe superarse una dosis diaria de 100 mg. Durante el tratamiento con REVOLADE deben hacerse análisis hematológicos y de la función hepática (p. ej., transaminasas y bilirrubina) de forma periódica [véase *Interacciones farmacológicas (7.5)*].

Consulte las instrucciones específicas sobre la administración de peginterferón o ribavirina en la ficha técnica correspondiente.

**Tabla 2. Ajustes de la dosis de REVOLADE en adultos con trombocitopenia debida a hepatitis C crónica**

| Resultado de la cifra de plaquetas                                                         | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $<50 \times 10^9/l$ después de al menos dos semanas de tratamiento con                     | Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| $\geq 200$ y $\leq 400 \times 10^9/l$ en cualquier momento                                 | Disminuir la dosis diaria en 25 mg.<br>Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de todos los posteriores.                                                                                                                                                                                                                                            |
| $>400 \times 10^9/l$                                                                       | Interrumpir el tratamiento con REVOLADE y aumentar la frecuencia de controles de la cifra de plaquetas a dos veces por semana.<br>Una vez que la cifra de plaquetas sea $<150 \times 10^9/l$ , reanudar el tratamiento reduciendo la dosis diaria en 25 mg.<br>En los pacientes que estén recibiendo 25 mg una vez al día, reanudar el tratamiento con una dosis diaria de 12,5 mg. |
| $>400 \times 10^9/l$ después de dos semanas de tratamiento con la dosis mínima de REVOLADE | Suspender el tratamiento con REVOLADE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Suspensión del tratamiento:** La ficha técnica respectiva del interferón pegilado y la ribavirina contiene recomendaciones sobre la suspensión del tratamiento antiviral por inutilidad del tratamiento. Consulte las recomendaciones sobre la suspensión del tratamiento antiviral por inutilidad del tratamiento en la ficha técnica del interferón pegilado y la ribavirina.

Cuando se suspenda el tratamiento antiviral debe suspenderse el tratamiento con REVOLADE. El tratamiento con REVOLADE también debe suspenderse en caso de una respuesta excesiva de la cifra de plaquetas (tal como se indica en la Tabla 2) o de que aparezcan anomalías importantes en las pruebas de la función hepática [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

## 2.3 Anemia aplásica severa

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

El tratamiento con REVOLADE debe iniciarse al mismo tiempo que la terapia inmunosupresora convencional [véase *Estudios clínicos (14.3)*].

### Esquema posológico inicial

El esquema posológico inicial recomendado se indica en la Tabla 3. No debe superarse la dosis inicial de REVOLADE.

**Tabla 3. Esquema posológico inicial recomendado de REVOLADE en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa**

| Edad                                       | Esquema posológico                                    |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Pacientes mayores de 12 años               | 150 mg por vía oral una vez al día durante 6 meses    |
| Pacientes pediátricos de entre 6 y 11 años | 75 mg por vía oral una vez al día durante 6 meses     |
| Pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años  | 2,5 mg/kg por vía oral una vez al día durante 6 meses |

En los pacientes con anemia aplásica severa de ascendencia asiática oriental o sudoriental y en los que presentan disfunción hepática leve, moderada o severa (clases A, B y C de Child-Pugh) debe reducirse la dosis inicial de REVOLADE en un 50% según se indica en la Tabla 4 [véase *Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

En caso de que los valores iniciales de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) sean >6 veces el límite superior de la normalidad (LSN), no debe iniciarse el tratamiento con REVOLADE hasta que los valores de transaminasas sean <5 veces el LSN. La dosis inicial de estos pacientes debe determinarse según se indica en la Tabla 3 o la Tabla 4.

**Tabla 4. Esquema posológico inicial recomendado de REVOLADE para pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental o con disfunción hepática leve, moderada o severa (clases A, B y C de Child-Pugh) en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa**

| Edad                                       | Esquema posológico                                     |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Pacientes mayores de 12 años               | 75 mg por vía oral una vez al día durante 6 meses      |
| Pacientes pediátricos de entre 6 y 11 años | 37,5 mg por vía oral una vez al día durante 6 meses    |
| Pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años  | 1,25 mg/kg por vía oral una vez al día durante 6 meses |

Vigilancia y ajuste de la dosis de REVOLADE: Durante el tratamiento con REVOLADE deben hacerse análisis hematológicos y de la función hepática de forma periódica [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

También debe modificarse el esquema posológico de REVOLADE en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 5.

**Tabla 5. Ajustes de la dosis de REVOLADE en caso de cifras elevadas de plaquetas en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa**

| Resultado de la cifra de plaquetas | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| >200 y $\leq 400 \times 10^9/l$    | Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada dos semanas hasta la dosis más baja que mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ .<br><br>En los pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg. |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| >400 × 10 <sup>9</sup> /l | Suspender el tratamiento con REVOLADE durante una semana. Una vez que la cifra de plaquetas sea <200 × 10 <sup>9</sup> /l, reanudar el tratamiento con REVOLADE en una dosis diaria reducida en 25 mg (o en 12,5 mg en los pacientes pediátricos menores de 12 años). |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

En la Tabla 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento con REVOLADE en caso de elevación de las transaminasas hepáticas y de eventos tromboembólicos.

**Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis de REVOLADE en caso de elevaciones de la ALT o AST y de eventos tromboembólicos**

| Evento                                                                                                      | Recomendación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elevaciones de la ALT o AST                                                                                 | <p><u>Aumento de la ALT o AST &gt;6 veces el LSN</u><br/>Suspender el tratamiento con REVOLADE. Una vez que los valores de ALT o AST sean &lt;5 veces el LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE en la misma dosis.</p> <p><u>Aumento de la ALT o AST &gt;6 veces el LSN después de reanudar el tratamiento con REVOLADE</u><br/>Suspender el tratamiento con REVOLADE y hacer controles de ALT o AST al menos cada 3 o 4 días. Una vez que los valores de ALT o AST sean &lt;5 veces el LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE en una dosis diaria reducida en 25 mg con respecto a la dosis previa.</p> <p><u>Si los valores de ALT o AST vuelven a ser &gt;6 veces el LSN con la dosis reducida</u><br/>Reducir la dosis diaria de REVOLADE en 25 mg hasta que los valores de ALT o AST sean &lt;5 veces el LSN.</p> <p>En los pacientes pediátricos menores de 12 años, reducir la dosis diaria al menos en un 15% hasta la dosis más próxima que se pueda</p> |
| Eventos tromboembólicos (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus o infarto de miocardio) | Suspender el tratamiento con REVOLADE, pero continuar con h-ATG y ciclosporina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Abreviaturas: ALT, alanina-transaminasa; AST, aspartato-transaminasa; LSN, límite superior de la normalidad.

La duración total del tratamiento con REVOLADE es de seis meses.

### Anemia aplásica severa refractaria

Debe utilizarse la dosis más baja de REVOLADE necesaria para alcanzar y mantener una respuesta hematológica. La dosis debe ajustarse en función de la cifra de plaquetas. Para conseguir la respuesta hematológica es necesario aumentar la dosis, normalmente hasta 150 mg, y se puede tardar hasta 16 semanas desde el comienzo del tratamiento con REVOLADE [véase Estudios clínicos (14.3)].

Esquema posológico inicial: La dosis inicial de REVOLADE es de 50 mg por vía oral una vez al día.

En los pacientes con anemia aplásica severa de ascendencia asiática oriental o sudoriental y en los que presentan disfunción hepática leve, moderada o severa (clases A, B y C de Child-Pugh), se debe iniciar el tratamiento con REVOLADE a una dosis reducida de 25 mg una vez al día [véase Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7) y Farmacología clínica (12.3)].

Vigilancia y ajuste de la dosis: La dosis de REVOLADE debe ajustarse en incrementos de 50 mg cada dos semanas, según sea necesario, para alcanzar la cifra de plaquetas deseada  $\geq 50 \times 10^9$ /l. No debe superarse una dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con REVOLADE deben hacerse análisis hematológicos y de la función hepática de forma periódica y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 7.

**Tabla 7. Ajustes de la dosis de REVOLADE en pacientes con anemia aplásica severa refractaria**

| Resultado de la cifra de plaquetas                                                         | Ajuste de la dosis o respuesta                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $<50 \times 10^9/l$ después de al menos dos semanas de tratamiento con REVOLADE            | Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día.<br>En los pacientes que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes de incrementar la dosis en |
| $\geq 200$ y $\leq 400 \times 10^9/l$ en cualquier momento                                 | Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de todos los posteriores.                                                             |
| $>400 \times 10^9/l$                                                                       | Interrumpir la administración de REVOLADE durante una semana.<br>Una vez que la cifra de plaquetas sea $<150 \times 10^9/l$ , reanudar el tratamiento reduciendo la dosis en 50 mg.               |
| $>400 \times 10^9/l$ después de dos semanas de tratamiento con la dosis mínima de REVOLADE | Suspender el tratamiento con REVOLADE.                                                                                                                                                            |

En los pacientes que logren una respuesta en los tres linajes celulares, incluida la independencia de transfusiones, de al menos ocho semanas de duración, la dosis de REVOLADE puede reducirse en un 50% [véase *Estudios clínicos (14.3)*]. Si las cifras permanecen estables después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida debe suspenderse el tratamiento con REVOLADE y hacer controles del hemograma. Si la cifra de plaquetas disminuye a menos de  $30 \times 10^9/l$ , la hemoglobina a menos de 9 g/dl o la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) a menos de  $0,5 \times 10^9/l$ , puede reanudarse la administración de REVOLADE con la dosis efectiva anterior.

Suspensión del tratamiento: Si después de 16 semanas de tratamiento con REVOLADE no se ha producido respuesta hematológica, debe suspenderse el tratamiento. En caso de observar nuevas anomalías citogenéticas debe considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento con REVOLADE [véase *Reacciones adversas (6.1)*]. El tratamiento con REVOLADE también debe suspenderse en caso de una respuesta excesiva de la cifra de plaquetas (tal como se indica en la Tabla 7) o de que aparezcan anomalías importantes en las pruebas de la función hepática [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

## 2.4 Administración

Los comprimidos no deben partirse, masticarse ni triturarse ni mezclarse con alimentos o líquidos.

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### Comprimidos

- Comprimidos de 25 mg: comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, de color blanco, con GS NX3 y 25 grabados en una cara. Cada comprimido, para administración oral, contiene eltrombopag olamina, equivalente a 25 mg de eltrombopag como ácido libre.
- Comprimidos de 50 mg: comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, de color marrón, con GS UFU y 50 grabados en una cara. Cada comprimido, para administración oral, contiene eltrombopag olamina, equivalente a 50 mg de eltrombopag como ácido libre.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica

En pacientes con hepatitis C crónica, REVOLADE en combinación con interferón y ribavirina puede aumentar el riesgo de descompensación hepática. En dos ensayos clínicos comparativos realizados en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia se produjeron ascitis y encefalopatía con mayor frecuencia en el grupo tratado con REVOLADE más antivirales (7%) que en el tratado con placebo más antivirales (4%). En el grupo

que recibió tratamiento con REVOLADE más antivirales, el riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ( $<3,5$  g/l) o una puntuación MELD (Modelo de hepatopatía terminal)  $\geq 10$  al inicio. Cuando se suspenda el tratamiento antiviral también debe suspenderse el tratamiento con REVOLADE.

## 5.2 Hepatotoxicidad

REVOLADE puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad severa y potencialmente mortal [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Un paciente ( $<1\%$ ) con TI tratado con REVOLADE en los ensayos clínicos sufrió una lesión hepática farmacógena. Once pacientes ( $1\%$ ) con hepatitis C crónica tratados con REVOLADE en los ensayos clínicos sufrieron una lesión hepática farmacógena.

### Tratamiento de la TI, la trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica y la anemia aplásica severa refractaria

Las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina deben medirse antes de iniciar el tratamiento con REVOLADE, cada dos semanas durante la fase de ajuste de la dosis y mensualmente una vez alcanzada la dosis estable [véase *Interacciones farmacológicas* (7.5)]. REVOLADE inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, lo que puede causar una hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, debe analizarse la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de la función hepática en suero, deben repetirse los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si se confirman las anomalías, se deben realizar controles semanales de las pruebas de la función hepática en suero hasta que se resuelvan o estabilicen. El tratamiento con REVOLADE debe suspenderse si la ALT aumenta hasta un valor  $\geq 3$  veces el LSN en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3$  veces el valor inicial (o  $>5$  veces el LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento y si el aumento cumple una de las condiciones siguientes:

- Se trata de un aumento progresivo.
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con REVOLADE justifica el riesgo de hepatotoxicidad, se debe valorar la posibilidad de reanudar el tratamiento con REVOLADE con precaución y realizar controles semanales de las pruebas de la función hepática en suero durante la fase de ajuste de la dosis. La hepatotoxicidad puede reaparecer al reanudar la administración de REVOLADE. Si persisten, empeoran o reaparecen las anomalías de las pruebas hepáticas, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con REVOLADE.

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

Las concentraciones de ALT, AST y bilirrubina deben medirse antes de iniciar el tratamiento con REVOLADE, a días alternos durante la hospitalización para administrar h-ATG y luego cada dos semanas durante el tratamiento. En caso de aumento de la concentración de ALT o AST durante el tratamiento, deben seguirse las recomendaciones recogidas en la Tabla 6.

## 5.3 Mayor riesgo de muerte y de progresión de síndromes mielodisplásicos a una leucemia mieloide aguda

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con SMD de riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS) y trombocitopenia, que recibieron azacitidina en combinación con REVOLADE ( $n = 179$ ) o placebo ( $n = 177$ ), fue interrumpido por falta de eficacia y motivos de seguridad, incluido un aumento de la progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). Los pacientes recibieron REVOLADE o placebo en una dosis inicial de 200 mg una vez al día, hasta un máximo de 300 mg una vez al día, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. La incidencia de muertes (supervivencia global) fue del 32% (57/179) en el grupo de REVOLADE y del 29% (51/177) en el del placebo (HR [IC del 95%] = 1,42 [0,97, 2,08], lo que indica un aumento del riesgo relativo de muerte en este ensayo del 42% en el grupo de REVOLADE). La incidencia de progresión a LMA fue del 12% (21/179) en el grupo de REVOLADE y del 6% (10/177) en el del placebo (HR [IC del 95%] = 2,66 [1,31, 5,41], lo que indica un aumento del riesgo relativo de progresión a LMA en este ensayo del 166% en el grupo de REVOLADE).

## 5.4 Complicaciones trombóticas y tromboembólicas

El aumento de la cifra de plaquetas con REVOLADE puede causar complicaciones trombóticas y tromboembólicas. Entre las complicaciones trombóticas y tromboembólicas comunicadas figuraron eventos venosos y arteriales y se observaron con cifras bajas y normales de plaquetas.

Al administrar REVOLADE a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (p. ej., factor V Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido o hepatopatía crónica) hay que tener en cuenta la posibilidad de un mayor riesgo de tromboembolia. A fin de reducir al mínimo el riesgo de complicaciones trombóticas y tromboembólicas, no se debe utilizar REVOLADE con la intención de normalizar la cifra de plaquetas. Deben seguirse las directrices de ajuste de la dosis para alcanzar y mantener las cifras de plaquetas deseadas [véase *Posología y administración* (2.1, 2.2, 2.3)].

En dos ensayos clínicos comparativos realizados en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, el 3% (31/955) de los tratados con REVOLADE presentaron un evento trombótico, en comparación con el 1% (5/484) de los que recibieron placebo. La mayoría de los eventos se produjeron en el sistema venoso portal (1% de los pacientes tratados con REVOLADE frente a menos del 1% de los que recibieron placebo).

En un ensayo comparativo realizado en pacientes con hepatopatía crónica y trombocitopenia no relacionada con TI que se sometieron a procedimientos invasivos programados (N = 292), el riesgo de eventos trombóticos aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de REVOLADE una vez al día. Se notificaron siete complicaciones trombóticas (seis pacientes) en el grupo que recibió REVOLADE y tres en el grupo del placebo (dos pacientes). Todas las complicaciones trombóticas notificadas en el grupo que recibió REVOLADE fueron trombosis de la vena porta (TVP). Los síntomas de TVP incluyeron dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Cinco de los seis pacientes del grupo que recibió REVOLADE sufrieron una complicación trombótica en los 30 días siguientes a la finalización del tratamiento con REVOLADE y con una cifra de plaquetas por encima de  $200 \times 10^9/l$ . El riesgo de TVP aumentó en los pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica tratados con 75 mg de REVOLADE una vez al día durante dos semanas como preparación para procedimientos invasivos.

## 5.5 Cataratas

Entre los tres ensayos clínicos comparativos en adultos con TI persistente o crónica, se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en 15 (7%) pacientes que recibieron 50 mg de REVOLADE al día y en 8 (7%) del grupo del placebo. En el ensayo de extensión se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en el 11% de los pacientes que se sometieron a una exploración ocular antes del tratamiento con REVOLADE. Entre los dos ensayos clínicos comparativos en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en el 8% y 5% de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente.

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron cataratas [véase *Toxicología preclínica* (13.2)]. Antes de administrar REVOLADE debe realizarse una exploración ocular inicial y durante el tratamiento debe vigilarse periódicamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de cataratas.

## 5.6 Interferencia con los análisis clínicos

El eltrombopag (REVOLADE) es muy coloreado y puede pigmentar la muestra del paciente, lo que puede interferir con algunos análisis clínicos. Se pueden observar resultados inexactos de los análisis que son incoherentes con las observaciones clínicas con múltiples análisis de bioquímica, incluidas las determinaciones de bilirrubina y creatinina. Además, pueden verse afectadas otros parámetros, como las proteínas totales y la albúmina, entre otros, y pueden generarse resultados incorrectos si hay eltrombopag en la muestra del paciente. Se debe informar al laboratorio que realiza la prueba si un paciente está tomando REVOLADE. La repetición de la prueba con otros métodos también puede ayudar a determinar la validez de los resultados de la prueba [véase *Interacciones farmacológicas* (7.5)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

En otros apartados se describen las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas asociadas a REVOLADE.



- Descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica [véase Advertencias y precauciones (5.1)]
- Hepatotoxicidad [véase Advertencias y precauciones (5.2)]
- Mayor riesgo de muerte y de progresión de síndromes mielodisplásicos a una leucemia mieloide aguda [véase Advertencias y precauciones (5.3)]
- Complicaciones trombóticas y tromboembólicas [véase Advertencias y precauciones (5.4)]
- Cataratas [véase Advertencias y precauciones (5.5)]

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### Trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica

**Adultos:** En los ensayos clínicos, la hemorragia fue la reacción adversa grave más frecuente y la mayoría de las reacciones hemorrágicas se produjeron tras la suspensión de REVOLADE. Otras reacciones adversas graves fueron complicaciones trombóticas y tromboembólicas [véase Advertencias y precauciones (5.4)]. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a REVOLADE de pacientes de entre 18 y 85 años con TI persistente o crónica (66% mujeres) en tres ensayos comparativos con placebo y en un ensayo de extensión sin enmascaramiento [véase Estudios clínicos (14.1)]. REVOLADE se administró a 330 pacientes durante al menos seis meses y a 218, durante al menos un año.

En la Tabla 8 se presentan las reacciones adversas más frecuentes (observadas en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con REVOLADE) en los tres ensayos comparativos con placebo, con una mayor incidencia en el grupo de REVOLADE que en el del placebo.

**Tabla 8. Reacciones adversas ( $\geq 3\%$ ) observadas en tres ensayos comparativos con placebo en adultos con trombocitopenia inmune persistente o crónica**

| Reacción adversa                           | REVOLADE 50 mg<br>n = 241<br>(%) | Placebo<br>n = 128<br>(%) |
|--------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Náuseas                                    | 9                                | 3                         |
| Diarrea                                    | 9                                | 7                         |
| Infección respiratoria de vías altas       | 7                                | 6                         |
| Vómitos                                    | 6                                | <1                        |
| Infección del tracto urinario <sup>a</sup> | 5                                | 4                         |
| ALT elevada                                | 5                                | 3                         |
| Mialgia                                    | 5                                | 2                         |
| Dolor bucofaríngeo                         | 4                                | 3                         |
| AST elevada                                | 4                                | 2                         |
| Faringitis                                 | 4                                | 2                         |
| Dolor de espalda                           | 3                                | 2                         |
| Gripe                                      | 3                                | 2                         |
| Parestesias                                | 3                                | 2                         |
| Erupción cutánea                           | 3                                | 2                         |

Abreviaturas: ALT = alanina-transaminasa; AST = aspartato-transaminasa.

<sup>a</sup>Incluye los términos preferentes de infección del tracto urinario, cistitis, infección bacteriana del tracto urinario y bacteriuria.

En los tres ensayos clínicos comparativos en pacientes con TI persistente o crónica, las reacciones adversas notificadas en el 2% de los pacientes tratados con REVOLADE fueron alopecia, dolor osteomuscular, fosfatasa alcalina en sangre elevada y sequedad de boca; estas reacciones no se notificaron en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Entre los 302 pacientes con TI persistente o crónica que recibieron REVOLADE en el ensayo de extensión de un solo grupo, las reacciones adversas se produjeron con un patrón similar al observado en los ensayos comparativos con placebo. En la Tabla 9 se presentan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes (observadas en al menos el 3% de los pacientes que recibieron REVOLADE) en el ensayo de extensión.

**Tabla 9. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento ( $\geq 3\%$ ) en el ensayo de extensión en adultos con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

| Reacción adversa              | REVOLADE 50 mg<br>n = 302<br>(%) |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Cefalea                       | 10                               |
| ALT elevada                   | 5                                |
| AST elevada                   | 5                                |
| Catarata                      | 5                                |
| Fatiga                        | 5                                |
| Bilirrubina en sangre elevada | 4                                |
| Náuseas                       | 4                                |
| Hiperbilirrubinemia           | 3                                |
| Diarrea                       | 3                                |

Abreviaturas: ALT = alanina-transaminasa; AST = aspartato-transaminasa.

Entre los tres ensayos comparativos en pacientes con TI persistente o crónica, en el 11% y 7% de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente, se notificaron anomalías en las pruebas de la función hepática en suero (predominantemente de grado 2 o inferior de intensidad). Cuatro pacientes (1%) tratados con REVOLADE y tres del grupo del placebo (2%) suspendieron definitivamente el tratamiento por anomalías analíticas hepatobiliares. Diecisiete de los pacientes tratados con REVOLADE en los ensayos comparativos que presentaron anomalías analíticas hepatobiliares volvieron a recibir REVOLADE en el ensayo de extensión. Ocho de estos pacientes presentaron nuevamente anomalías en las pruebas de la función hepática (de grado 3 o inferior), que motivaron la suspensión definitiva del tratamiento con REVOLADE en uno de ellos. En el ensayo de extensión en pacientes con TI persistente o crónica, otros seis pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con REVOLADE por anomalías en las pruebas hepáticas (de grado 3 o inferior).

Entre los tres ensayos comparativos en pacientes con TI persistente o crónica, se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en el 7% de los pacientes tratados con REVOLADE y el 7% de los del grupo del placebo. Todos los pacientes tenían factores de riesgo preexistentes documentados de cataratogénesis, incluido el uso de corticoesteroides. En el ensayo de extensión se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en el 11% de los pacientes que se sometieron a una exploración ocular antes del tratamiento con REVOLADE. El 72% de los pacientes tenía factores de riesgo preexistentes, incluido el uso de corticoesteroides.

También se evaluó la seguridad de REVOLADE en todos los pacientes tratados en siete ensayos clínicos realizados en adultos con TI persistente o crónica (N = 763 pacientes tratados con REVOLADE y 179 con placebo). Se notificaron eventos tromboembólicos en el 6% y 0% de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente, así como microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda en menos del 1% y 0% de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente.

En un ensayo comparativo con placebo de REVOLADE en pacientes con hepatopatía crónica y trombocitopenia no relacionada con TI, seis pacientes tratados con REVOLADE y uno del grupo del placebo presentaron una trombosis de la vena porta [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].

*Pacientes pediátricos:* Los datos descritos a continuación reflejan una mediana de exposición a REVOLADE de 91 días en 107 pacientes pediátricos (de entre 1 y 17 años) con TI persistente o crónica (53% de mujeres) durante la fase aleatorizada de dos ensayos comparativos con placebo.

En la Tabla 10 se presentan las reacciones adversas más frecuentes (observadas en  $\geq 3\%$  de los pacientes

pediátricos mayores de un año tratados con REVOLADE) en los dos ensayos comparativos con placebo, con una mayor incidencia en el grupo de REVOLADE que en el del placebo.

**Tabla 10. Reacciones adversas ( $\geq 3\%$ ) con una mayor incidencia con REVOLADE que con el placebo en dos ensayos comparativos con placebo realizados en pacientes pediátricos mayores de un año con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

| Reacción adversa                     | REVOLADE<br>n = 107<br>(%) | Placebo<br>n = 50<br>(%) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Infección respiratoria de vías altas | 17                         | 6                        |
| Rinofaringitis                       | 12                         | 4                        |
| Tos                                  | 9                          | 0                        |
| Diarrea                              | 9                          | 2                        |
| Fiebre                               | 9                          | 8                        |
| Dolor abdominal                      | 8                          | 4                        |
| Dolor bucofaringeo                   | 8                          | 2                        |
| Dolor dental                         | 6                          | 0                        |
| ALT elevada <sup>a</sup>             | 6                          | 0                        |
| Erupción cutánea                     | 5                          | 2                        |
| AST elevada                          | 4                          | 0                        |
| Rinorrea                             | 4                          | 0                        |

Abreviaturas: ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

<sup>a</sup> Incluye reacciones adversas o anomalías de laboratorio  $>3$  veces el LSN.

Entre los dos ensayos comparativos en pacientes con TI persistente o crónica clínica, se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en 2 (1%) pacientes tratados con REVOLADE. Ambos pacientes habían recibido corticoesteroides orales de forma crónica, un factor de riesgo de cataratogénesis.

**Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica** Entre los dos ensayos comparativos con placebo, 955 pacientes con trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica recibieron REVOLADE. En la Tabla 11 se presentan las reacciones adversas más frecuentes (observadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron REVOLADE en comparación con el placebo).

**Tabla 11. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$  y con una mayor incidencia que con el placebo) notificadas en dos ensayos comparativos con placebo en adultos con hepatitis C crónica**

| Reacción adversa     | REVOLADE<br>+ peginterferón/ribavirina<br>n = 955<br>(%) | Placebo<br>+ peginterferón/ribavirina<br>n = 484<br>(%) |
|----------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Anemia               | 40                                                       | 35                                                      |
| Fiebre               | 30                                                       | 24                                                      |
| Fatiga               | 28                                                       | 23                                                      |
| Cefalea              | 21                                                       | 20                                                      |
| Náuseas              | 19                                                       | 14                                                      |
| Diarrea              | 19                                                       | 11                                                      |
| Apetito disminuido   | 18                                                       | 14                                                      |
| Síndrome seudogripal | 18                                                       | 16                                                      |
| Insomnio             | 16                                                       | 15                                                      |
| Astenia              | 16                                                       | 13                                                      |
| Tos                  | 15                                                       | 12                                                      |
| Prurito              | 15                                                       | 13                                                      |
| Escalofríos          | 14                                                       | 9                                                       |
| Mialgia              | 12                                                       | 10                                                      |
| Edema                | 10                                                       | 6                                                       |
| Edema periférico     | 10                                                       | 5                                                       |

<sup>a</sup> Incluye los términos preferentes de insomnio, insomnio inicial y sueño de mala calidad.

En el 9% y 7% de los pacientes que recibieron REVOLADE y placebo, respectivamente, se notificó una erupción cutánea.

Entre los dos ensayos clínicos comparativos en pacientes con hepatitis C crónica, se notificó hiperbilirrubinemia en el 8% y 3% de los pacientes que recibieron REVOLADE y placebo, respectivamente. Se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5$  veces el LSN en el 76% y 50% de los pacientes que recibieron REVOLADE y placebo, respectivamente. Se notificaron valores de ALT o AST  $\geq 3$  veces el LSN en el 34% y 38% de los pacientes que recibieron REVOLADE y placebo, respectivamente.

Entre los dos ensayos clínicos comparativos en pacientes con hepatitis C crónica, se produjo la aparición de cataratas o su empeoramiento en el 8% y 5% de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente.

También se evaluó la seguridad de REVOLADE en todos los pacientes tratados con este fármaco en los dos ensayos comparativos, incluidos los que lo recibieron inicialmente en la fase previa al tratamiento antiviral del ensayo y que fueron aleatorizados posteriormente al grupo del placebo (N = 1520 pacientes tratados con REVOLADE). Se notificó insuficiencia hepática en el 0,8% y 0,4% de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente.

### Anemia aplásica severa

#### *Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa*

La seguridad de REVOLADE se determinó a partir de un ensayo de un solo grupo de 153 pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido tratamiento inmunosupresor definitivo previo. En este ensayo se administró REVOLADE en combinación con inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG) y ciclosporina [véase Estudios clínicos (14.3)]. De los 153 pacientes tratados en este ensayo, 92 fueron evaluables en cuanto a seguridad del uso concomitante de REVOLADE, h-ATG y ciclosporina en la dosis y el esquema recomendados.

En esta cohorte se administró REVOLADE en una dosis de hasta 150 mg una vez al día entre el día 1 y el mes 6 (D1-M6) en combinación con h-ATG los días 1 a 4 y ciclosporina durante seis meses, seguido de una dosis baja de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante otros 18 meses en los pacientes que lograron una respuesta hematológica a los seis meses. La mediana de la duración de la exposición a REVOLADE en esta cohorte fue de 183 días y el 70% de los pacientes tuvo exposición durante más de 24 semanas.

En la Tabla 12 se presentan las reacciones adversas más frecuentes (observadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes) asociadas a REVOLADE en la cohorte D1-M6.

**Tabla 12. Reacciones adversas ( $\geq 5\%$ ) observadas en un ensayo sin enmascaramiento sobre el tratamiento de primera línea de pacientes con anemia aplásica severa**

| Reacción adversa                                       | REVOLADE<br>n = 92<br>(%) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|
| ALT elevada                                            | 29                        |
| AST elevada                                            | 17                        |
| Bilirrubina en sangre elevada                          | 17                        |
| Erupción cutánea                                       | 8                         |
| Cambio de color de la piel, incluida hiperpigmentación | 5                         |

Abreviaturas: ALT = alanina-transaminasa; AST = aspartato-transaminasa.

En la cohorte D1-M6 de REVOLADE se notificaron ALT elevada (29%), AST elevada (17%) y bilirrubina en sangre elevada (17%) con más frecuencia que en los pacientes con anemia aplásica severa refractaria (véase la Tabla 13).

En la cohorte D1-M6 de REVOLADE, las proporciones de pacientes con anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraron (grados 3 y 4 de los CTCAE) fueron del 15% y 2% para la AST, del 26% y 4% para la ALT y del 12% y 1% para la bilirrubina, respectivamente.

En este ensayo clínico sin enmascaramiento de un solo brazo se notificaron ALT o AST >3 veces el LSN con bilirrubina total >1,5 veces el LSN y ALT o AST >3 veces el LSN con bilirrubina total >2 veces el LSN en el 44% y 32% de los pacientes, respectivamente, de la cohorte D1-M6 de REVOLADE.

#### *Pacientes pediátricos*

En este ensayo de un solo grupo se inscribió a un total de 34 pacientes pediátricos (2 de entre 2 y 5 años, 12 de entre 6 y 11 años y 20 de entre 12 y 16 años), de los que 26 fueron inscritos en la cohorte D1-M6 de REVOLADE. En esta cohorte, las reacciones adversas graves más frecuentes (observadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes) fueron infección respiratoria de vías altas (12% en los pacientes de 2 a 16 años y 5% en los mayores de 17 años, respectivamente) y erupción cutánea (12% y 2%, respectivamente). Las reacciones adversas más frecuentes (observadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes) asociadas a REVOLADE fueron: ALT elevada (23% en los pacientes de 2 a 16 años y 32% en los mayores de 17 años, respectivamente), bilirrubina en sangre elevada (12% y 20%, respectivamente), AST elevada (12% y 20%, respectivamente) y erupción cutánea (12% y 6%, respectivamente).

#### *Anomalías citogenéticas*

En este ensayo se evaluaron aspirados de médula ósea de los pacientes para detectar anomalías citogenéticas. Siete pacientes de la cohorte D1-M6 de REVOLADE presentaron una nueva anomalía citogenética; en cuatro de ellos correspondió a una pérdida del cromosoma 7 y estas cuatro anomalías se produjeron en un plazo de 6,1 meses. Entre todas las cohortes, en 15 de los 153 (10%) pacientes se produjo una evolución citogenética clonal. De los 15 pacientes que presentaron una anomalía citogenética: en siete se produjo una pérdida del cromosoma 7, seis de ellas en el plazo de 6,1 meses, en cuatro se produjeron alteraciones cromosómicas de importancia incierta, en tres se produjo una delección del cromosoma 13 y uno se sometió a una evaluación de seguimiento de la médula ósea al cabo de cinco años con características de displasia con hiper celularidad relacionadas con el posible desarrollo de un SMD. No está claro si estos hallazgos se debieron a la enfermedad subyacente, al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento con REVOLADE.

#### *Anemia aplásica severa refractaria*

En el ensayo sin enmascaramiento de un solo grupo, 43 pacientes con anemia aplásica severa refractaria recibieron REVOLADE. Once pacientes (26%) fueron tratados durante más de seis meses y siete (16%), durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron náuseas, fatiga (cansancio), tos, diarrea y cefalea.

**Tabla 13. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) observadas en un ensayo sin enmascaramiento en adultos con anemia aplásica severa refractaria**

| Reacción adversa          | REVOLADE<br>n = 43<br>(%) |
|---------------------------|---------------------------|
| Náuseas                   | 33                        |
| Fatiga                    | 28                        |
| Tos                       | 23                        |
| Diarrea                   | 21                        |
| Cefalea                   | 21                        |
| Dolor en las extremidades | 19                        |
| Fiebre                    | 14                        |
| Mareo                     | 14                        |
| Dolor bucofaríngeo        | 14                        |
| Dolor abdominal           | 12                        |
| Espasmos musculares       | 12                        |
| Transaminasas elevadas    | 12                        |
| Artralgia                 | 12                        |
| Rinorrea                  | 12                        |

En el 7% de los pacientes se notificaron erupción cutánea e hiperbilirrubinemia y en el 2%, cataratas.

En el 5% de los pacientes de este ensayo se notificaron valores de ALT o AST >3 veces el LSN con bilirrubina total >1,5 veces el LSN simultáneamente. El 14% de los pacientes presentó valores de bilirrubina total >1,5 veces el LSN.

En este ensayo se evaluaron aspirados de médula ósea de los pacientes para detectar anomalías citogenéticas. En ocho pacientes se notificó una anomalía citogenética nueva durante el tratamiento, incluidos cinco con cambios complejos en el cromosoma 7.

## **6.2 Experiencia posautorización**

Durante el uso posautorización de REVOLADE se han identificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Dado que dichas reacciones se han notificado de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cambio de color de la piel, incluida hiperpigmentación, y coloración amarillenta de la piel.

# **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

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

El eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes (como hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc) presentes en alimentos, suplementos minerales y antiácidos.

REVOLADE debe tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de cualquier medicamento o producto que contenga cationes polivalentes, como antiácidos, productos lácteos y suplementos minerales, para evitar una reducción significativa de la absorción de REVOLADE debido a la quelación [*véase Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

## **7.2 Transportadores**

La administración conjunta de REVOLADE con fármacos que sean sustratos del transportador OATP1B1 (p. ej., atorvastatina, bosentán, ezetimiba, fluvastatina, gliburida, olmesartán, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinida, rifampicina, ácido simvastatínico, SN-38 [metabolito activo del irinotecán] y valsartán) o de la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP) (p. ej., imatinib, irinotecán, lapatinib, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina, fasalazina y topotecán) debe hacerse con precaución. Ha de vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de exposición excesiva a los fármacos que sean sustratos de OATP1B1 o BCRP y contemplar una reducción de la dosis de estos fármacos, si procede. En los ensayos clínicos con REVOLADE se recomendó reducir la dosis de rosuvastatina en un 50%.

## **7.3 Inhibidores de la proteasa**

Inhibidores de la proteasa del VIH: No se recomienda ajustar la dosis al administrar REVOLADE de forma conjunta con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV). No se han evaluado posibles interacciones farmacológicas con otros inhibidores de la proteasa del VIH.

Inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C: No se recomienda ajustar la dosis al administrar REVOLADE de forma conjunta con boceprevir o telaprevir. No se han evaluado posibles interacciones farmacológicas con otros inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC).

## **7.4 Tratamiento con peginterferón $\alpha$ -2a/b**

No se recomienda ajustar la dosis al administrar REVOLADE de forma conjunta con peginterferón  $\alpha$ -2a (PEGASYS®) o  $\alpha$ -2b (PEGINTRON®).

## 7.5 Interferencia con los análisis clínicos

El eltrombopag (REVOLADE) es muy coloreado y puede pigmentar la muestra del paciente, lo que se ha descrito que interfiere con algunos análisis clínicos, como la determinación de bilirrubina y creatinina, entre otros.

Determinaciones de bilirrubina: el eltrombopag puede causar interferencia tanto positiva como negativa con los análisis de bilirrubina. Si los resultados de la determinación de la bilirrubina no concuerdan con las observaciones clínicas, se debe realizar una evaluación adicional de la función hepática para aclarar el estado clínico del paciente. La evaluación simultánea de los valores de transaminasas (AST, ALT) puede ayudar a determinar la validez de los valores normales de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica.

Determinaciones de creatinina: el eltrombopag puede causar interferencia positiva con las determinaciones de creatinina, dando lugar a valores de creatinina falsamente elevados. En caso de un resultado inesperado en una determinación de creatininemia, se debe realizar una evaluación adicional de la función renal. Debe evaluarse la urea en sangre si la creatininemia es inesperadamente alta.

Se debe informar al laboratorio que realiza la prueba si un paciente está tomando REVOLADE. La repetición de la prueba con otros métodos también puede ayudar a determinar la validez de los resultados de la prueba.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los riesgos

Los datos disponibles procedentes de un pequeño número de casos clínicos publicados y de la experiencia posautorización con el uso de REVOLADE en embarazadas son insuficientes para evaluar posibles riesgos asociados al fármaco en cuanto a malformaciones congénitas más importantes, abortos espontáneos o desenlaces maternos o fetales adversos. En los estudios de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo realizados en animales, la administración oral de eltrombopag a ratas gestantes durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria y reducción del peso fetal con dosis tóxicas para la madre. Estos efectos se observaron con dosis que depararon exposiciones correspondientes a seis veces la exposición clínica en seres humanos según el área bajo la curva (AUC) en pacientes con TI persistente o crónica tratados con 75 mg/día y a tres veces el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día (*véase Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas más importantes y abortos espontáneos en la población indicada. En todos los embarazos existe un riesgo de base de malformaciones congénitas, aborto u otros desenlaces adversos. En la población general estadounidense, el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas más importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente confirmados es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio sobre el desarrollo embrionario temprano se administró eltrombopag por vía oral a ratas hembra en dosis de 10, 20 o 60 mg/kg/día (0,8, 2 y 6 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y 0,3, 1 y 3 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día). Con la dosis más alta, que también causó toxicidad materna, se observó un aumento de las pérdidas pre y posimplantatorias y una reducción del peso fetal.

En un estudio sobre el desarrollo embriofetal se administró eltrombopag por vía oral a conejas gestantes durante el período de organogénesis en dosis de 10, 20 o 60 mg/kg/día (0,8, 0,3 y 6 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y 0,3, 1 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día). Con la dosis más alta, que también causó toxicidad materna, se observó una disminución de los pesos fetales (6-7%) y un ligero aumento de la presencia de costillas cervicales. Sin embargo, no se observaron indicios de malformaciones estructurales importantes.

En un estudio sobre el desarrollo embrionario se administró eltrombopag por vía oral a conejas gestantes durante el período de organogénesis en dosis de 30, 80 o 150 mg/kg/día (0,04, 0,3 y 0,5 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y 0,02, 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día). No se observaron indicios de fetotoxicidad, embrioletalidad ni teratogenia.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal en ratas gestantes (F0) se administró eltrombopag por vía oral desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. No se observaron efectos adversos sobre la función reproductora materna ni sobre el desarrollo de las crías (F1) con dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y similar a la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día). Se detectó eltrombopag en el plasma de la descendencia (generación F1). Las concentraciones plasmáticas aumentaron en las crías con la dosis tras la administración del fármaco a las madres (generación F0).

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de los riesgos

No se dispone de datos acerca de la presencia de eltrombopag o sus metabolitos en la leche materna, de los efectos sobre el lactante amamantado ni de los efectos sobre la producción de leche. No obstante, se detectó eltrombopag en las crías de ratas lactantes 10 días después del parto, lo que sugiere la posibilidad de que el fármaco se transfiera durante la lactancia. Debido a la posibilidad de que REVOLADE cause reacciones adversas graves en los lactantes, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

## **8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear**

### Anticoncepción

A tenor de los estudios sobre la reproducción en animales, REVOLADE pueda causar daños fetales al administrarlo a una embarazada. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (que deparen una tasa de embarazos inferior al 1%) mientras reciban REVOLADE y hasta al menos siete días después de haber finalizado el tratamiento.

## **8.4 Uso pediátrico**

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de REVOLADE en pacientes pediátricos mayores de un año con TI persistente o crónica y en pacientes pediátricos mayores de dos años con anemia aplásica severa sin TIS previo (en combinación con h-ATG y ciclosporina). No se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de un año con TI. Tampoco se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica y anemia aplásica severa refractaria.

La seguridad y la eficacia de REVOLADE en pacientes pediátricos mayores de un año con TI persistente o crónica se evaluaron en dos ensayos con doble enmascaramiento y comparativos con placebo [*véase Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.1)*]. La farmacocinética del eltrombopag se ha evaluado en 168 pacientes pediátricos mayores de un año con TI tratados una vez al día [*véase Farmacología clínica (12.3)*]. Consulte las recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos mayores de un año en *Posología y administración (2.1)*.

La seguridad y la eficacia de REVOLADE en combinación con h-ATG y ciclosporina en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa en pacientes pediátricos mayores de dos años se evaluaron en un ensayo sin enmascaramiento de un solo grupo [*véase Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.3)*]. Se evaluó a un total de 26 pacientes pediátricos (de entre 2 y <17 años): 12 niños (de entre 2 y <12 años) y 14 adolescentes (de entre 12 y <17 años). Consulte las recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos mayores de dos años en *Posología y administración (2.3)*. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de REVOLADE en combinación con h-ATG y ciclosporina en el tratamiento de primera línea de la anemia



aplásica severa en pacientes pediátricos menores de dos años. El 69% de los pacientes de entre 2 y 16 años presentó eventos adversos graves en comparación con el 42% de los mayores de 17 años. En los 12 pacientes de entre 2 y 11 años de la cohorte D1-M6 de REVOLADE que alcanzaron la evaluación del mes 6 o se retiraron antes, la tasa de respuesta completa en el mes 6 fue del 8% en comparación con el 46% en los pacientes de entre 12 y 16 años y el 50% en los mayores de 17 años.

## **8.5 Uso geriátrico**

De los 106 pacientes incluidos en dos ensayos clínicos aleatorizados de REVOLADE 50 mg en pacientes con TI persistente o crónica, el 22% tenía 65 años o más y el 9%, 75 años o más. De los 1439 pacientes incluidos en dos ensayos clínicos aleatorizados de REVOLADE en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, el 7% tenía 65 años o más y menos del 1%, 75 años o más. De los 196 pacientes que recibieron REVOLADE como tratamiento de la anemia aplásica severa, el 18% tenía 65 años o más y el 3%, 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad ni eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

## **8.6 Disfunción hepática**

### Pacientes con TI persistente o crónica y anemia aplásica severa

La dosis inicial de REVOLADE debe reducirse en los pacientes con TI persistente o crónica (pacientes adultos y pediátricos mayores de seis años únicamente) o con anemia aplásica severa refractaria que también presenten disfunción hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) [véase *Posología y administración* (2.1, 2.3), *Advertencias y precauciones* (5.2) y *Farmacología clínica* (12.3)].

En un ensayo clínico en pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido tratamiento inmunosupresor definitivo previo no pudieron participar aquellos con valores iniciales de ALT o AST >5 veces el LSN. Cuando un paciente con disfunción hepática (clase A, B y C de Child-Pugh) comience a recibir REVOLADE como tratamiento de primera línea de una anemia aplásica severa se debe reducir la dosis inicial [véase *Posología y administración* (2.3), *Advertencias y precauciones* (5.2) y *Farmacología clínica* (12.3)].

### Pacientes con hepatitis C crónica

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

## **8.7 Etnia**

La dosis inicial de REVOLADE debe reducirse en los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental con TI (pacientes adultos y pediátricos mayores de seis años únicamente) o con anemia aplásica severa [véase *Posología y administración* (2.1, 2.3) y *Farmacología clínica* (12.3)]. No se recomienda reducir la dosis inicial de REVOLADE en los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental con hepatitis C crónica [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

## **10 SOBREDOSIS**

En caso de sobredosis, la cifra de plaquetas puede aumentar excesivamente y producir complicaciones tromboticas o tromboembólicas.

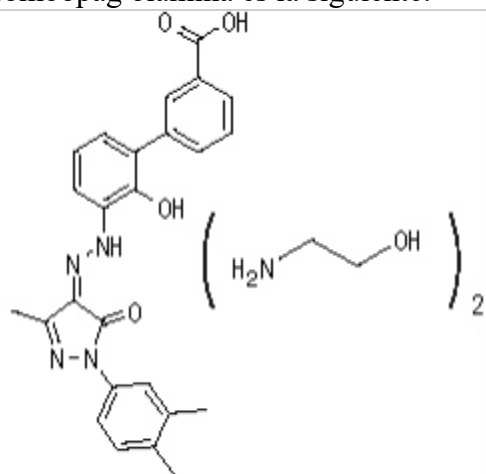
En un caso, un sujeto que ingirió 5000 mg de REVOLADE presentó un aumento de la cifra de plaquetas hasta un máximo de  $929 \times 10^9/l$  13 días después de la ingestión. También presentó erupción cutánea, bradicardia, elevaciones de ALT/AST y fatiga. El paciente recibió tratamiento con lavado gástrico, lactulosa oral, líquidos intravenosos, omeprazol, atropina, furosemida, calcio, dexametasona y plasmaféresis; sin embargo, la cifra de plaquetas anormal y las anomalías de las pruebas hepáticas persistieron tres semanas. Al cabo de dos meses de seguimiento se habían resuelto todos los eventos sin secuelas.

En caso de sobredosis se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para que formen quelatos con el eltrombopag y limiten su absorción. Debe hacerse un seguimiento estrecho de la cifra de plaquetas. El tratamiento con REVOLADE debe reanudarse siguiendo las recomendaciones relativas a posología y administración [véase *Posología y administración* (2.1, 2.2)]. Contemple la posibilidad de llamar al Instituto Nacional de Toxicología (1-800-222-1222) o a un toxicólogo médico para obtener recomendaciones adicionales sobre el manejo de la sobredosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

REVOLADE (eltrombopag) en comprimidos contiene eltrombopag olamina, una molécula pequeña que actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO) para administración oral.

El eltrombopag olamina es una bifenilhidrazona. El nombre químico del eltrombopag olamina es ácido 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidro-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxi-3-bifenilcarboxílico, compuesto con 2-aminoetanol (1:2). Su fórmula molecular es  $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$ . El peso molecular del eltrombopag olamina es de 564,65 g/mol y el del eltrombopag ácido libre, de 442,5 g/mol. La fórmula estructural del eltrombopag olamina es la siguiente:



El eltrombopag olamina es prácticamente insoluble en solución amortiguadora acuosa a un pH de 1 a 7,4 y es bastante soluble en agua.

REVOLADE (eltrombopag) en comprimidos contiene una cantidad de eltrombopag olamina equivalente a 12,5, 25, 50 o 75 mg de eltrombopag ácido libre. Los componentes inactivos de REVOLADE en comprimidos son:

**Núcleo del comprimido:** estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, povidona y carboximetilalmidón de sodio.

**Recubrimiento:** óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo (comprimido de 50 mg), polisorbato 80 (comprimido de 25 mg), hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El eltrombopag es un agonista del receptor de la TPO que interactúa con el dominio transmembranario del receptor de la TPO humano (también conocido como cMpl) e inicia cascadas de transducción de señales que inducen la proliferación y diferenciación de los megacariocitos, lo que incrementa la producción de plaquetas.

## 12.2 Farmacodinámica

En los ensayos clínicos, el tratamiento con REVOLADE produjo aumentos proporcionales a la dosis de la cifra de plaquetas tras su administración repetida (diaria). El aumento de la cifra de plaquetas alcanzó su valor máximo aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento y se recuperaron los valores iniciales aproximadamente dos semanas después de la última dosis de REVOLADE.

### *Electrofisiología cardíaca*

En dosis de hasta 150 mg (la dosis máxima recomendada) al día durante cinco días, REVOLADE no prolongó el intervalo QT/QTc de forma relevante.

## 12.3 Farmacocinética

En sujetos adultos sanos, la exposición al eltrombopag aumentó de forma proporcional a la dosis con dosis de entre 50 y 150 mg/día. El AUC del eltrombopag fue unas 1,7 veces mayor en los pacientes con TI persistente o crónica y unas 2,8 veces mayor en aquellos con infección por el VHC que en los voluntarios sanos. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó al cabo de aproximadamente una semana de tratamiento una vez al día, con una media geométrica del índice de acumulación de 1,56 (intervalo de confianza del 90%: 1,20, 1,63) con 75 mg/día. El AUC del eltrombopag fue unas 3,2 veces mayor en los pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunosupresor definitivo previo que en los sujetos sanos, lo que indica una exposición relativa mayor que en los sujetos sanos o los pacientes con TI y una exposición similar a la de aquellos con hepatitis C crónica. El eltrombopag para suspensión oral deparó un AUC<sub>0-∞</sub> plasmática un 22% mayor que la obtenida con la formulación en comprimidos.

### Absorción

El eltrombopag se absorbe y alcanza su concentración máxima entre 2 y 6 horas después de la administración oral. La absorción oral estimada de material relacionado con el fármaco tras la administración de una dosis única de 75 mg en solución es de, al menos, el 52%.

### *Efecto de los alimentos*

Un desayuno con alto contenido de grasas normalizado (876 calorías, 52 g de grasas, 71 g de hidratos de carbono, 34 g de proteínas y 427 mg de calcio) redujo significativamente el AUC<sub>0-∞</sub> plasmática del eltrombopag en aproximadamente un 59% y la C<sub>máx</sub> en un 65% y retrasó el T<sub>máx</sub> en una hora. La disminución de la exposición se debe principalmente al elevado contenido de calcio.

Una comida con bajo contenido de calcio ( $\leq 50$  mg de calcio) no afectó significativamente a la exposición plasmática al eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas.

En la Tabla 14 se presenta el efecto de la administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag para suspensión oral con una comida con alto contenido de calcio, contenido moderado de grasas y contenido moderado de calorías sobre el AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>máx</sub> en sujetos adultos sano

**Tabla 14. Efecto sobre los parámetros farmacocinéticos plasmáticos del eltrombopag tras la administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag para suspensión oral con una comida con alto contenido de calcio<sup>a</sup> en adultos sanos**

| Momento de administración de la dosis de eltrombopag para suspensión oral                                                | Reducción media (IC del 90%) del AUC <sub>0-∞</sub> plasmática de eltrombopag | Reducción media (IC del 90%) de la C <sub>máx</sub> plasmática de eltrombopag |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Con una comida con alto contenido de calcio, contenido moderado de grasas y contenido moderado de calorías               | 75% (71%, 88%)                                                                | 79% (76%, 82%)                                                                |
| 2 horas después de la comida con alto contenido de calcio, contenido moderado de grasas y contenido moderado de calorías | 47% (40%, 53%)                                                                | 48% (40%, 54%)                                                                |
| 2 horas antes de la comida con alto contenido de calcio, contenido moderado de grasas y contenido moderado de calorías   | 20% (9%, 29%)                                                                 | 14% (2%, 25%)                                                                 |

<sup>a</sup>372 calorías, 9 g de grasas y 448 mg de calcio.

### Distribución

La concentración de eltrombopag en las células sanguíneas oscila entre aproximadamente el 50% y 79% de la concentración plasmática según un estudio con radiomarcado. Los estudios *in vitro* indican que el eltrombopag se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (en más de un 99%). El eltrombopag es sustrato de la BCRP, pero no de la glicoproteína P (gpP) ni del OATP1B1.

### Eliminación

La vida media de eliminación plasmática del eltrombopag oscila entre 21 y 32 horas en los sujetos sanos y entre 26 y 35 horas en los pacientes con TI.

*Metabolismo:* El eltrombopag absorbido se metaboliza ampliamente, predominantemente por vías que incluyen escisión, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. Los estudios *in vitro* indican que los citocromos CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo del eltrombopag. La UGT1A1 y la UGT1A3 son responsables de la glucuronidación del eltrombopag.

*Excreción:* La principal vía de excreción del eltrombopag es a través de las heces (59%) y el 31% de la dosis se encuentra en la orina. El eltrombopag inalterado en las heces representa aproximadamente el 20% de la dosis, mientras que no se detecta eltrombopag inalterado en la orina.

### Poblaciones específicas

#### *Etnia*

Las concentraciones de eltrombopag en pacientes con TI o hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental o sudoriental fueron entre un 50% y un 55% mayores que las observadas en sujetos no asiáticos [véase *Posología y administración* (2.1, 2.3)].

La exposición al eltrombopag en sujetos sanos afroamericanos fue aproximadamente un 40% mayor que la observada en sujetos de raza blanca en un ensayo de farmacología clínica y similar en otros tres ensayos de farmacología clínica. No se ha establecido el efecto de la etnia afroamericana sobre la exposición y la seguridad y eficacia relacionadas del eltrombopag.

#### *Disfunción hepática*

Tras la administración de una dosis única de REVOLADE (50 mg), el  $AUC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag fue un 41% mayor en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) que en los sujetos con función hepática normal. El  $AUC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag fue aproximadamente el doble en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh) que en los sujetos con función hepática normal. La vida media del eltrombopag se duplicó en estos pacientes. En este ensayo clínico no se evaluaron los efectos de unión a proteínas.

#### *Hepatopatía crónica*

Tras la administración de dosis repetidas de eltrombopag a pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica, la disfunción hepática leve dio lugar a un  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmática de eltrombopag entre un 87% y un 110% mayor y la disfunción hepática moderada, un  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmática de eltrombopag entre un 141% y un 240% mayor que la de los sujetos con función hepática normal. La vida media del eltrombopag se triplicó en los pacientes con disfunción hepática leve y se cuadruplicó en aquellos con disfunción hepática moderada. En este ensayo clínico no se evaluaron los efectos de unión a proteínas.

#### *Hepatitis C crónica*

Los pacientes con hepatitis C crónica tratados con REVOLADE presentaron mayores valores del  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmática que los sujetos sanos y el  $AUC_{(0-\tau)}$  aumentó al hacerlo la puntuación de Child-Pugh. Los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática leve presentaron un  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmática entre un 100% y un 144% mayor que los sujetos sanos. En este ensayo clínico no se evaluaron los efectos de unión a proteínas.

#### *Disfunción renal*

Tras la administración de una dosis única de REVOLADE (50 mg), el valor promedio del  $AUC_{0-\infty}$  plasmática total del eltrombopag fue entre un 32% y un 36% menor en los sujetos con disfunción hepática leve (depuración de creatinina [Clcr] estimada según la ecuación de Cockcroft-Gault de 50 a 80 ml/min) o moderada (Clcr de 30 a 49 ml/min) y un 60% menor en aquellos con disfunción renal grave (Clcr menor de 30 ml/min) que en los sujetos sanos. No se ha evaluado el efecto de la disfunción renal sobre la exposición al eltrombopag libre (activo).

#### *Pacientes pediátricos*

La farmacocinética del eltrombopag se ha evaluado en 168 pacientes pediátricos mayores de un año con TI tratados una vez al día en dos ensayos. La depuración plasmática aparente del eltrombopag tras su administración oral (Cl/F) aumentó al hacerlo el peso corporal. Los pacientes pediátricos asiáticos orientales o sudorientales con TI presentaron valores del  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmática de eltrombopag aproximadamente un 43% mayores que los pacientes no asiáticos.

En los pacientes pediátricos de entre 12 y 17 años, el  $AUC_{(0-\tau)}$  y la  $C_{\max}$  plasmáticas de eltrombopag fueron similares a las observadas en adultos. En la Tabla 15 se recogen los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag en pacientes pediátricos con TI.

**Tabla 15. Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado de equilibrio del eltrombopag<sup>a</sup> en pacientes con TI (normalizados respecto a una dosis de 50 mg una vez al día)**

| Edad                           | $C_{\max}^b$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | $AUC_{(0-\tau)}^b$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Adultos (n = 108)              | 7,03<br>(6,44; 7,68)                 | 101<br>(91,4; 113)                                      |
| De entre 12 y 17 años (n = 62) | 6,80<br>(6,17; 7,50)                 | 103<br>(91,1; 116)                                      |
| De entre 6 y 11 años (n = 68)  | 10,3<br>(9,42; 11,2)                 | 153<br>(137; 170)                                       |
| De entre 1 y 5 años (n = 38)   | 11,6<br>(10,4; 12,9)                 | 162<br>(139; 187)                                       |

<sup>a</sup> Los parámetros FC se presentan como media geométrica (IC del 95%).

<sup>b</sup> Según estimaciones de FC poblacional a posteriori

#### Estudios de interacción farmacológica

##### *Estudios clínicos*

##### *Efectos de otros medicamentos sobre el eltrombopag*

##### *Efecto de los antiácidos que contienen cationes polivalentes sobre el eltrombopag:*

La administración conjunta de una dosis única de REVOLADE (75 mg) con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio, 1425 mg de carbonato de magnesio y alginato de sodio) redujo el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{\max}$  plasmáticas de eltrombopag en aproximadamente un 70%. Se desconoce la contribución del alginato de sodio a esta interacción.

##### *Efecto de los inhibidores de la proteasa del VIH sobre el eltrombopag:*

La administración conjunta de dosis repetidas de 400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir (dos veces al día) con una dosis única de REVOLADE (100 mg) redujo el  $AUC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag en un 17%.

##### *Efecto de los inhibidores de la proteasa del VHC sobre el eltrombopag:*

En un ensayo clínico, la administración conjunta de dosis repetidas de telaprevir (750 mg cada 8 horas) o boceprevir (800 mg cada 8 horas) con una dosis única de REVOLADE (200 mg) a sujetos adultos sanos no alteró de forma significativa el  $AUC_{0-\infty}$  ni la  $C_{\max}$  plasmáticas de eltrombopag.

##### *Efecto de la ciclosporina sobre el eltrombopag:*

La administración conjunta de una dosis única de REVOLADE (50 mg) con una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg), un inhibidor del OATP y la BCRP, redujo el  $AUC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag entre un 18% y un 24% y la  $C_{m\acute{a}x}$  entre un 25% y un 39%.

*Efecto del interferón pegilado  $\alpha$ -2a + ribavirina y del interferón pegilado  $\alpha$ -2b + ribavirina sobre el eltrombopag:*

La presencia de interferón pegilado  $\alpha$  + ribavirina no afectó significativamente a la depuración del eltrombopag.

*Efecto del eltrombopag sobre otros medicamentos*

*Efecto del eltrombopag sobre sustratos de las enzimas del citocromo P450:*

La administración conjunta de dosis múltiples de REVOLADE (75 mg una vez al día durante 7 días) no produjo inhibición ni inducción del metabolismo de una combinación de sustratos de prueba de las isoenzimas CYP1A2 (caféina), CYP2C19 (omeprazol), CYP2C9 (flurbiprofeno) o CYP3A4 (midazolam) en seres humanos.

*Efecto del eltrombopag sobre la rosuvastatina:*

La administración conjunta de dosis múltiples de REVOLADE (75 mg una vez al día durante 5 días) con una dosis única de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y la BCRP; 10 mg) aumentó el  $AUC_{0-\infty}$  plasmática de rosuvastatina en un 55% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 103%.

*Efecto del eltrombopag sobre los inhibidores de la proteasa del VHC:*

En un ensayo clínico, la administración conjunta de dosis repetidas de telaprevir (750 mg cada 8 horas) o boceprevir (800 mg cada 8 horas) con una dosis única de REVOLADE (200 mg) a sujetos adultos sanos no alteró de forma significativa el  $AUC_{0-\infty}$  ni la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmáticas de telaprevir o boceprevir.

#### Estudios *in vitro*

*Efecto del eltrombopag sobre enzimas metabólicas*

Se ha demostrado que el eltrombopag tiene capacidad de inhibir las enzimas CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15.

*Efecto del eltrombopag sobre transportadores*

Se ha demostrado que el eltrombopag tiene capacidad de inhibir el OATP1B1 y la BCRP.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

El eltrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratas, ratones ni perros debido a su especificidad exclusiva por el receptor de la TPO. Los datos obtenidos en estos animales no reflejan completamente los efectos en los seres humanos.

El eltrombopag no fue carcinógeno 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 veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y dos veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día).

El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un ensayo de mutaciones bacterianas ni en dos ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de DNA no programada, exposición 10 veces mayor que la exposición clínica humana según la  $C_{m\acute{a}x}$  en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y siete veces mayor que la exposición clínica humana según la  $C_{m\acute{a}x}$  en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día). En el ensayo de mutaciones génicas en células de linfoma de ratón *in vitro*, el eltrombopag fue ligeramente positivo (la frecuencia de mutaciones aumentó en menos de tres veces).

El eltrombopag no afectó a la fertilidad de ratas hembra en dosis de hasta 20 mg/kg/día (dos veces mayor que la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y similar a la

exposición clínica humana según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día). El eltrombopag no afectó a la fertilidad de ratas macho en dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada (tres veces mayor que la exposición clínica en seres humanos según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y dos veces mayor que la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día).

### 13.2 Farmacología y toxicología en animales

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento de forma proporcional a la dosis y cronodependiente. Con una exposición igual o superior a seis veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y tres veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones y ratas tras 6 y 28 semanas de administración, respectivamente. Con una exposición igual o superior a cuatro veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y dos veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones y ratas tras 13 y 39 semanas de administración, respectivamente [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que normalmente se asociaron a morbilidad. También se observó toxicidad tubular en un estudio de dos años de carcinogenicidad por vía oral en ratones tratados con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día. La exposición con la dosis más baja fue 1,2 veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con TI tratados con 75 mg/día y 0,6 veces la exposición clínica humana según el AUC en pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/día. No se observaron efectos similares en ratones después de 13 semanas con exposiciones mayores que las asociadas a alteraciones renales en el estudio de dos años, lo que indica que este efecto es proporcional a la dosis y cronodependiente.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 TI persistente o crónica

Adultos: La eficacia y la seguridad de REVOLADE en pacientes adultos con TI persistente o crónica se evaluaron en tres ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo y en un ensayo de extensión sin enmascaramiento.

En los estudios TRA100773B y TRA100773A (denominados estudios 773B y 773A, respectivamente [NCT00102739]) se aleatorizó a pacientes que habían completado al menos un tratamiento previo contra la TI y tenían una cifra de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/l$  a recibir REVOLADE o placebo a diario durante un máximo de seis semanas, seguido de seis semanas sin tratamiento. Durante los ensayos, la administración de REVOLADE o placebo se suspendió cuando la cifra de plaquetas superó las  $200 \times 10^9/l$ .

La mediana de edad de los pacientes era de 50 años y el 60% eran mujeres. Aproximadamente el 70% de los pacientes habían recibido previamente al menos dos tratamientos contra la TI (predominantemente corticoesteroides, inmunoglobulinas, rituximab, tratamientos citotóxicos, danazol y azatioprina) y el 40% se habían sometido a una esplenectomía. La mediana de la cifra de plaquetas inicial (aproximadamente  $18 \times 10^9/l$ ) era similar en todos los grupos de tratamiento.

En el estudio 773B se aleatorizó a 114 pacientes (2:1) a recibir REVOLADE 50 mg o placebo. De los 60 pacientes con un tiempo transcurrido desde el diagnóstico documentado, aproximadamente el 17% cumplió la definición de TI persistente con un tiempo transcurrido desde el diagnóstico de 3-12 meses. En el estudio 773A se aleatorizó a 117 pacientes (1:1:1:1) al grupo del placebo o a uno de los tres grupos de esquemas posológicos de REVOLADE (30, 50 o 75 mg al día). De los 51 pacientes con un tiempo transcurrido desde el diagnóstico documentado, aproximadamente el 14% cumplió la definición de TI persistente.

En este ensayo, la eficacia de REVOLADE se evaluó mediante la tasa de respuesta, definida como un cambio desde una cifra de plaquetas inicial inferior a  $30 \times 10^9/l$  a un valor igual o superior a  $50 \times 10^9/l$  en cualquier momento durante el período de tratamiento (Tabla 16).

**Tabla 16. Estudios 773B y 773A: tasas de respuesta de la cifra de plaquetas ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) en adultos con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

| Estudio | REVOLADE<br>50 mg/día    | Placebo    |
|---------|--------------------------|------------|
| 773B    | 43/73 (59%) <sup>a</sup> | 6/37 (16%) |
| 773A    | 19/27 (70%) <sup>a</sup> | 3/27 (11%) |

<sup>a</sup>Valor de  $p < 0,001$  correspondiente a la comparación entre REVOLADE y placebo.

La respuesta de la cifra de plaquetas a REVOLADE fue similar en los pacientes que se habían sometido o no a una esplenectomía. En general, se detectaron aumentos de la cifra de plaquetas una semana después de iniciar el tratamiento con REVOLADE y la respuesta máxima se observó después de dos semanas de tratamiento. En el 3% y 27% de los pacientes de los grupos del placebo y de 50 mg de REVOLADE, respectivamente, se suspendió definitivamente el fármaco de ensayo por un aumento de la cifra de plaquetas a más de  $200 \times 10^9/l$ . La mediana de la duración del tratamiento con la dosis de 50 mg de REVOLADE fue de 43 días en el estudio 773B y de 42 días en el 773A.

De los siete pacientes que tuvieron dificultades hemostáticas, se necesitaron medicamentos adicionales contra la TI en 3 de los 3 pacientes del grupo del placebo y en 0 de los 4 tratados con REVOLADE. Las intervenciones quirúrgicas supusieron la mayoría de las dificultades hemostáticas. Se produjo una hemorragia que requirió transfusión en un paciente del grupo del placebo y en ninguno de los tratados con REVOLADE.

En el estudio RAISE (NCT00370331) se aleatorizó a 197 pacientes (2:1) a recibir 50 mg de REVOLADE una vez al día ( $n = 135$ ) o placebo ( $n = 62$ ) durante seis meses, período durante el cual se pudo ajustar la dosis de REVOLADE en función de la cifra de plaquetas. De los 145 pacientes con un tiempo transcurrido desde el diagnóstico documentado, aproximadamente el 19% cumplió la definición de TI persistente. Se permitió a los pacientes reducir gradualmente la dosis o suspender los medicamentos coadministrados contra la TI después de recibir REVOLADE durante seis semanas. También se les permitió recibir tratamientos de rescate en cualquier momento durante el ensayo según estuviera clínicamente indicado.

La mediana de edad de los pacientes tratados con REVOLADE y con placebo fue de 47 y 52,5 años, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo (47% y 50%, respectivamente) estaban recibiendo medicamentos coadministrados contra la TI (predominantemente corticoesteroides) en el momento de la aleatorización y tenían una cifra de plaquetas inicial  $\leq 15 \times 10^9/l$  (50% y 48%, respectivamente). Un porcentaje similar de pacientes tratados con REVOLADE y placebo (37% y 34%, respectivamente) se habían sometido a una esplenectomía previa.

En este ensayo, la eficacia de REVOLADE se evaluó en función de la probabilidad de alcanzar una cifra de plaquetas  $\geq 50$  y  $\leq 400 \times 10^9/l$  en los pacientes que recibieron REVOLADE, en comparación con el placebo, y se basó en los perfiles de respuesta de los pacientes a lo largo del período de tratamiento de seis meses. Entre los 134 pacientes que completaron 26 semanas de tratamiento, el 60% de los tratados con REVOLADE lograron una respuesta plaquetaria mantenida (cifra de plaquetas  $\geq 50$  y  $\leq 400 \times 10^9/l$  durante 6 de las últimas 8 semanas del período de tratamiento de 26 semanas en ausencia de medicación de rescate en cualquier momento), en comparación con el 10% de los tratados con placebo (pacientes esplenectomizados:

REVOLADE 51%, placebo 8%; pacientes no esplenectomizados: REVOLADE 66%, placebo 11%). En todas las visitas del período de tratamiento, la proporción de pacientes con respuesta osciló entre el 37% y 56% en el grupo tratado con REVOLADE y entre el 7% y 19% en el del placebo. Los pacientes tratados con REVOLADE tuvieron una probabilidad significativamente mayor que los tratados con placebo de alcanzar una cifra de plaquetas de entre 50 y  $400 \times 10^9/l$  durante el período de tratamiento completo de seis meses.

En la Tabla 17 se presentan los resultados del tratamiento en todos los pacientes incluidos en el ensayo.

**Tabla 17. Estudio RAISE: resultados del tratamiento en adultos con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

| Resultado                                                                  | REVOLADE<br>n = 135 | Placebo<br>n = 62 |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Número medio de semanas con una cifra de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ | 11,3                | 2,4               |



|                                            |         |         |
|--------------------------------------------|---------|---------|
| Necesidad de tratamiento de rescate, n (%) | 24 (18) | 25 (40) |
|--------------------------------------------|---------|---------|

De los 94 pacientes que recibían otro tratamiento contra la TI al inicio del estudio, 37 (59%) de los 63 tratados con REVOLADE y 10 (32%) de los 31 del grupo del placebo suspendieron el tratamiento concomitante en algún momento del ensayo.

En el estudio sin enmascaramiento y de un solo grupo EXTEND (NCT00351468), en el que se intentó reducir la dosis o eliminar la necesidad de comedicaación contra la TI, se incluyó a pacientes que habían completado un ensayo clínico anterior con REVOLADE. En el estudio EXTEND se administró REVOLADE a 302 pacientes: 218 completaron un año, 180, dos años, 107, tres años, 75, cuatro años, 34, cinco años y 18, seis 6 años de tratamiento. Antes de la administración de REVOLADE, la mediana de la cifra de plaquetas inicial era de  $19 \times 10^9/l$ . Las medianas de la cifra de plaquetas al cabo de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio fueron de 85, 85, 105, 64, 75, 119 y  $76 \times 10^9/l$ , respectivamente.

**Pacientes pediátricos:** La eficacia y la seguridad de REVOLADE en pacientes pediátricos mayores de un año con TI persistente o crónica se evaluaron en dos ensayos con doble enmascaramiento y comparativos con placebo. Los ensayos difirieron en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la TI: al menos 6 meses frente a al menos 12 meses. Durante los ensayos pudo aumentarse la dosis cada dos semanas hasta un máximo de 75 mg una vez al día. La dosis de REVOLADE se redujo en caso de que la cifra de plaquetas superara las  $200 \times 10^9/l$  y se interrumpió la administración y se redujo la dosis en caso de que superara las  $400 \times 10^9/l$ .

En el estudio PETIT2 (NCT01520909) se estratificó en función de la edad y se aleatorizó (2:1) a recibir REVOLADE (n = 63) o placebo (n = 29) a pacientes con recaída o resistencia a al menos un tratamiento previo contra la TI con una cifra de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/l$  (n = 92). En los pacientes de entre 6 y 17 años, la dosis inicial fue de 50 mg una vez al día en caso de un peso  $\geq 27$  kg y de 37,5 mg una vez al día en caso de un peso  $< 27$  kg, administrada en comprimidos orales. En los pacientes asiáticos orientales o sudorientales de entre 6 y 17 años se utilizó una dosis reducida de 25 mg una vez al día con independencia del peso. En los pacientes de entre 1 y 5 años, la dosis inicial fue de 1,2 mg/kg una vez al día (0,8 mg/kg una vez al día en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales), administrada en suspensión oral.

Al período aleatorizado y con doble enmascaramiento de 13 semanas le siguió un período sin enmascaramiento de 24 semanas en el que los pacientes de ambos grupos pudieron recibir REVOLADE.

La mediana de edad de los pacientes era de 9 años y el 48% eran mujeres. Aproximadamente el 62% de los pacientes tenía una cifra inicial de plaquetas  $\leq 15 \times 10^9/l$ , característica que fue similar en ambos grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que habían recibido al menos dos tratamientos previos contra la TI (predominantemente corticoesteroides e inmunoglobulinas) fue del 73% en el grupo de REVOLADE y del 90% en el del placebo. Cuatro pacientes del grupo tratado con REVOLADE se habían sometido a una esplenectomía.

La eficacia de REVOLADE en este ensayo se evaluó mediante la proporción de sujetos tratados con REVOLADE que alcanzaron una cifra de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  (en ausencia de tratamiento de rescate) durante al menos 6 de 8 semanas entre las semanas 5 y 12 del período aleatorizado y con doble enmascaramiento (Tabla 18).

**Tabla 18. Estudio PETIT2: respuesta de la cifra de plaquetas ( $\geq 50 \times 10^9/l$  sin rescate) durante 6 de 8 semanas (entre las semanas 5 y 12) de forma global y según la cohorte etaria en pacientes pediátricos mayores de un año con trombocitopenia inmunitaria crónica**

| Cohorte etaria  | REVOLADE                 | Placebo    |
|-----------------|--------------------------|------------|
| <b>Total</b>    | 26/63 (41%) <sup>a</sup> | 1/29 (3%)  |
| De 12 a 17 años | 10/24 (42%)              | 1/10 (10%) |
| De 6 a 11 años  | 11/25 (44%)              | 0/13 (0%)  |
| De 1 a 5 años   | 5/14 (36%)               | 0/6 (0%)   |

<sup>a</sup>Valor de  $p \leq 0,001$  correspondiente a la comparación entre REVOLADE y placebo.

La proporción de pacientes pediátricos que presentaron al menos una cifra de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante las primeras 12 semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate fue mayor en el grupo de REVOLADE (75%) que en el del placebo (21%). La proporción de pacientes pediátricos que precisaron tratamiento de rescate durante el período aleatorizado y con doble enmascaramiento fue menor en los tratados

con REVOLADE que en los que recibieron placebo (19% [12/63] frente al 24% [7/29]). De los pacientes que alcanzaron una respuesta plaquetaria ( $\geq 50 \times 10^9/l$  sin rescate) durante 6 de 8 semanas (entre las semanas 5 y 12), el 62% (16/26) tuvo una respuesta inicial en las dos primeras semanas tras iniciar la administración de REVOLADE.

Únicamente se permitió a los pacientes reducir la dosis o suspender el tratamiento inicial contra la TI durante la fase sin enmascaramiento del ensayo. De los 15 pacientes que recibían otro tratamiento contra la TI al inicio, el 53% (8/15) redujo la dosis (n = 1) o suspendió (n = 7) el tratamiento concomitante, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

En el estudio PETIT (NCT00908037) se estratificó en función de la edad y se aleatorizó (2:1) a recibir REVOLADE (n = 45) o placebo (n = 22) a pacientes con recaída o resistencia a al menos un tratamiento previo contra la TI con una cifra de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/l$  (n = 67). Aproximadamente el 15% de los pacientes cumplió la definición de TI persistente. En los pacientes de entre 12 y 17 años, la dosis inicial fue de 37,5 mg una vez al día independientemente del peso o la raza. En los pacientes de entre 6 y 11 años, la dosis inicial fue de 50 mg una vez al día en caso de un peso  $\geq 27$  kg y de 25 mg una vez al día en caso de un peso  $< 27$  kg, administrada en comprimidos orales. En los pacientes asiáticos orientales o sudorientales incluidos en este intervalo de edad se utilizaron dosis reducidas de 25 mg (en caso de un peso  $\geq 27$  kg) y 12,5 mg (en caso de un peso  $< 27$  kg) una vez al día. En los pacientes de entre 1 y 5 años, la dosis inicial fue de 1,5 mg/kg una vez al día (0,8 mg/kg una vez al día en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales), administrada en suspensión oral.

Al período aleatorizado y con doble enmascaramiento de siete semanas le siguió un período sin enmascaramiento de hasta 24 semanas en el que los pacientes de ambos grupos pudieron recibir REVOLADE.

La mediana de edad de los pacientes era de 10 años y el 60% eran mujeres. Aproximadamente el 51% de los pacientes tenía una cifra inicial de plaquetas inferior o igual a  $15 \times 10^9/l$ . El porcentaje de pacientes que habían recibido al menos dos tratamientos previos contra la TI (predominantemente corticoesteroides e inmunoglobulinas) fue del 84% en el grupo de REVOLADE y del 86% en el del placebo. Cinco pacientes del grupo tratado con REVOLADE se habían sometido a una esplenectomía.

En este ensayo, la eficacia de REVOLADE se evaluó mediante la proporción de pacientes que alcanzaron una cifra de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  (en ausencia de tratamiento de rescate) al menos una vez entre las semanas 1 y 6 del período aleatorizado y con doble enmascaramiento (Tabla 19). La respuesta plaquetaria a REVOLADE fue uniforme en todas las cohortes etarias.

**Tabla 19. Estudio PETIT: tasas de respuesta de la cifra de plaquetas ( $\geq 50 \times 10^9/l$  sin rescate) en pacientes pediátricos mayores de un año con trombocitopenia inmunitaria persistente o crónica**

| Cohorte etaria  | REVOLADE                 | Placebo    |
|-----------------|--------------------------|------------|
| Total           | 28/45 (62%) <sup>a</sup> | 7/22 (32%) |
| De 12 a 17 años | 10/16 (62%)              | 0/8 (0%)   |
| De 6 a 11 años  | 12/19 (63%)              | 3/9 (33%)  |
| De 1 a 5 años   | 6/10 (60%)               | 4/5 (80%)  |

<sup>a</sup>Valor de p = 0,011 correspondiente a la comparación entre REVOLADE y placebo.

La proporción de pacientes pediátricos que precisaron tratamiento de rescate durante el período aleatorizado y con doble enmascaramiento fue menor en los tratados con REVOLADE que en los que recibieron placebo (13% [6/45] frente al 50% [11/22]).

Únicamente se permitió a los pacientes reducir la dosis o suspender el tratamiento inicial contra la TI durante la fase sin enmascaramiento del ensayo. De los 13 pacientes que recibían otro tratamiento contra la TI al inicio, el 46% (6/13) redujo la dosis (n = 3) o suspendió (n = 3) el tratamiento concomitante, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

**14.2 Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica**

La eficacia y la seguridad de REVOLADE en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con hepatitis C crónica se evaluaron en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo. En el estudio ENABLE1 (NCT00516321) se utilizó peginterferón  $\alpha$ -2a (PEGASYS®) más ribavirina como tratamiento antiviral y en el estudio ENABLE2 (NCT00529568), peginterferón  $\alpha$ -2b (PEGINTRON®)

más ribavirina. En ambos ensayos se incluyó a pacientes con una cifra de plaquetas inferior a  $75 \times 10^9/l$  y se les estratificó en función de la cifra de plaquetas, la concentración de RNA del VHC de selección y el genotipo del VHC. Se excluyó a los pacientes con datos de hepatopatía descompensada con una puntuación de Child-Pugh superior a 6 (clases B y C), antecedentes de ascitis o encefalopatía hepática. En ambos ensayos, la mediana de edad de los pacientes fue de 52 años, con un 63% de varones y un 74% de raza blanca. El 69% de los pacientes tenía los genotipos 1, 4 y 6 del VHC y el resto, los genotipos 2 y 3. Aproximadamente el 30% de los pacientes habían sido tratados previamente con interferón y ribavirina. La mayoría de los pacientes (90%) tenían fibrosis en puentes y cirrosis, según indicaron las pruebas no invasivas. Una proporción similar (95%) de pacientes de ambos grupos de tratamiento se encontraban en la clase A de Child-Pugh (puntuación de 5 a 6) al inicio. En ambos grupos de tratamiento hubo una proporción similar de pacientes (2%) con un índice internacional normalizado (IIN) inicial superior a 1,7. La mediana de la cifra de plaquetas inicial (aproximadamente  $60 \times 10^9/l$ ) era similar en ambos grupos de tratamiento. Los ensayos constaron de dos fases: una fase previa al tratamiento antiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron REVOLADE sin enmascaramiento para aumentar la cifra de plaquetas hasta un valor umbral  $\geq 90 \times 10^9/l$  en el estudio ENABLE1 y  $\geq 100 \times 10^9/l$  en el ENABLE2. La dosis inicial de REVOLADE fue de 25 mg una vez al día durante dos semanas y, posteriormente, se aumentó en incrementos de 25 mg durante períodos de dos a tres semanas hasta alcanzar la cifra de plaquetas óptima para iniciar el tratamiento antiviral. La duración máxima del tratamiento con REVOLADE sin enmascaramiento fue de nueve semanas. En caso de alcanzar la cifra de plaquetas umbral, se aleatorizó a los pacientes (2:1) a recibir la misma dosis de REVOLADE que al final de la fase previa al tratamiento o a recibir placebo. El tratamiento con REVOLADE se administró en combinación con interferón pegilado y ribavirina, conforme a su ficha técnica respectiva, durante un período máximo de 48 semanas.

En ambos ensayos, la eficacia de REVOLADE se evaluó mediante la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes con un RNA del VHC indetectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento antiviral. La mediana del tiempo en alcanzar la cifra de plaquetas deseada  $\geq 90 \times 10^9/l$  fue de aproximadamente dos semanas. El 95% de los pacientes pudieron iniciar el tratamiento antiviral.

En ambos ensayos, la proporción de pacientes que lograron una RVS fue significativamente mayor en el grupo tratado con REVOLADE (véase la Tabla 20). La mejora de la proporción de pacientes que lograron una RVS fue uniforme en los subgrupos según la cifra de plaquetas inicial ( $< 50$  frente a  $\geq 50 \times 10^9/l$ ). En los pacientes con una carga viral inicial elevada ( $\geq 800\,000$ ), la tasa de RVS fue del 18% (82/452) con REVOLADE y del 8% (20/239) con el placebo.

**Tabla 20. Estudios ENABLE1 y ENABLE2: respuesta virológica sostenida (RVS) en adultos con hepatitis C crónica**

| Fase previa al tratamiento                                                                                    | ENABLE1 <sup>a</sup>  |                      | ENABLE2 <sup>b</sup>  |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
|                                                                                                               | n = 715               |                      | n = 805               |                      |
| % de pacientes que alcanzaron la cifra de plaquetas deseada e iniciaron el tratamiento antiviral <sup>c</sup> | 95%                   |                      | 94%                   |                      |
| Fase de tratamiento antiviral                                                                                 | REVOLADE n = 450<br>% | Placebo n = 232<br>% | REVOLADE n = 506<br>% | Placebo n = 253<br>% |
| RVS global <sup>d</sup>                                                                                       | 23                    | 14                   | 19                    | 13                   |
| Genotipos 2, 3 del VHC                                                                                        | 35                    | 24                   | 34                    | 25                   |
| Genotipos 1, 4, 6 del VHC                                                                                     | 18                    | 10                   | 13                    | 7                    |

Abreviaturas: VHC, virus de la hepatitis C.

<sup>a</sup>REVOLADE administrado en combinación con peginterferón  $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g una vez a la semana durante 48 semanas en caso de los genotipos 1, 4 y 6 y durante 24 semanas en caso de los genotipos 2 y 3) más ribavirina (800 a 1200 mg diarios divididos en dos dosis orales).

<sup>b</sup>REVOLADE administrado en combinación con peginterferón  $\alpha$ -2b (1,5  $\mu$ g/kg una vez a la semana durante 48 semanas en caso de los genotipos 1, 4 y 6 y durante 24 semanas en caso de los genotipos 2 y 3) más ribavirina (800 a 1400 mg diarios divididos en dos dosis orales).

<sup>c</sup>La cifra de plaquetas deseada fue  $\geq 90 \times 10^9/l$  en el estudio ENABLE1 y  $\geq 100 \times 10^9/l$  en el ENABLE2.

<sup>d</sup>Valor de  $p < 0,05$  correspondiente a la comparación entre REVOLADE y placebo.

En la mayoría de los pacientes tratados con REVOLADE (76%) se mantuvo un cifra de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ ,

en comparación con el 19% de los que recibieron el placebo. La proporción de pacientes que no necesitaron ninguna reducción de la dosis de los antivirales fue mayor en el grupo de REVOLADE que en el del placebo (45% frente al 27%)

### 14.3 Anemia aplásica severa

#### *Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa*

El tratamiento con REVOLADE en combinación con h-ATG y ciclosporina se investigó en un ensayo de cohortes secuenciales, sin enmascaramiento, unicéntrico y de un solo grupo (estudio ETB115AUS01T, denominado estudio US01T [NCT01623167]) en pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido tratamiento inmunosupresor (TIS) previo con ATG, alemtuzumab ni ciclofosfamida en dosis altas. Un total de 153 pacientes recibieron REVOLADE en el estudio US01T en tres cohortes secuenciales y en una ampliación de la tercera cohorte. Las diversas cohortes recibieron la misma dosis inicial de REVOLADE, pero difirieron en el día de inicio del tratamiento y la duración. La dosis inicial de REVOLADE fue de 150 mg una vez al día en los pacientes mayores de 12 años (se administró una dosis reducida de 75 mg en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales), de 75 mg una vez al día en los pacientes pediátricos de entre 6 y 11 años (se administró una dosis reducida de 37,5 mg en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales) y de 2,5 mg/kg una vez al día en los pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años (se administró una dosis reducida de 1,25 mg/kg en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales).

- Cohorte 1 (n = 30): REVOLADE entre el día 14 y el mes 6 (D14-M6) más h-ATG y ciclosporina
- Cohorte 2 (n = 31): REVOLADE entre el día 14 y el mes 3 (D14-M3) más h-ATG y ciclosporina.
- Cohorte 3 + cohorte de ampliación [cohorte D1-M6 de REVOLADE] (n = 92): REVOLADE entre el día 1 y el mes 6 (D1-M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (todos los pacientes que presentaran una respuesta hematológica en el mes 6 pudieron recibir una dosis baja de ciclosporina [dosis de mantenimiento]).

Se realizaron reducciones de la dosis de REVOLADE en caso de cifras de plaquetas elevadas y disfunción hepática. En la Tabla 21 se incluyen las dosis de h-ATG y ciclosporina administradas en combinación con REVOLADE en el estudio US01T.

Los datos de la cohorte 3 + cohorte de ampliación avalan la eficacia de REVOLADE como tratamiento de primera línea de los pacientes con anemia aplásica severa (Tabla 22). Los resultados que se presentan en este apartado representan los obtenidos en la cohorte 3 + cohorte de ampliación (n = 92).

**Tabla 21. Dosis de tratamiento inmunosupresor administradas con REVOLADE en el estudio US01T**

| Fármaco                                                                                                                                                                                     | Dosis administrada en el ensayo pivotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)                                                                                                                                               | 40 mg/kg/día, según el peso corporal real, administrada por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ciclosporina <sup>a</sup><br>(dosis terapéutica durante 6 meses, desde el día 1 hasta el mes 6, ajustada para obtener una concentración mínima terapéutica deseada de entre 200 y 400 µg/l) | <p><u>Pacientes mayores de 12 años (dosis diaria total de 6 mg/kg/día)</u><br/>3 mg/kg, según el peso corporal real, por vía oral cada 12 horas durante 6 meses, a partir del día 1.</p> <p><i>Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal &gt;35 o pacientes de entre 12 y 20 años con índice de masa corporal &gt;percentil 95:</i><br/>3 mg/kg, según el peso corporal ajustado<sup>b</sup>, por vía oral cada 12 horas durante 6 meses, a partir del día 1.</p> <p><u>Pacientes de entre 2 y 11 años (dosis diaria total de 12 mg/kg/día)</u><br/>6 mg/kg, según el peso corporal real, por vía oral cada 12 horas durante 6 meses, a partir del día 1.</p> <p><i>Pacientes de entre 2 y 11 años con un índice de masa corporal &gt;percentil 95:</i><br/>6 mg/kg, según el peso corporal ajustado<sup>b</sup>, por vía oral cada 12 horas durante 6 meses, a partir del día 1.</p> |
| Ciclosporina<br>(dosis de mantenimiento, desde el mes 6 hasta el mes 24)                                                                                                                    | <p><u>Pacientes que logren una respuesta hematológica a los 6 meses</u><br/>2 mg/kg/día, administrados por vía oral en una dosis fija durante 18 meses adicionales.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

<sup>a</sup>La dosis de ciclosporina se ajustó para alcanzar la concentración mínima deseada recomendada anteriormente; consulte la ficha técnica pertinente de la ciclosporina.

<sup>b</sup> Calculado como el punto medio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.

En la cohorte D1-M6 de REVOLADE, la mediana de edad fue de 28 años (intervalo: 5 a 82 años) y el 16% y 28% de los pacientes tenían  $\geq 65$  y  $< 17$  años, respectivamente. El 46% de los pacientes eran varones y la mayoría eran de raza blanca (62%). Se excluyó del ensayo a los pacientes con un peso  $\leq 12$  kg y a aquellos con un valor de ALT o AST  $> 5$  veces el límite superior de la normalidad. La eficacia de REVOLADE en combinación con h-ATG y ciclosporina se estableció tomando como base la respuesta hematológica completa a los seis meses. Una respuesta completa se definió como la consecución de los tres valores siguientes de parámetros hematológicos en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos una semana: cifra absoluta de neutrófilos (CAN)  $> 1000/\mu\text{l}$ , cifra de plaquetas  $> 100 \times 10^9/\text{l}$  y hemoglobina  $> 10$  g/dl. Una respuesta parcial se definió como un hemograma que dejó de cumplir los criterios habituales de pancitopenia severa en la anemia aplásica severa, equivalente a dos de los siguientes valores en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos una semana: CAN  $> 500/\mu\text{l}$ , cifra de plaquetas  $> 20 \times 10^9/\text{l}$  o cifra de reticulocitos  $> 60\,000/\mu\text{l}$ . La tasa de respuesta global se definió como el número de respuestas parciales más respuestas completas.

**Tabla 22. Estudio US01T: respuesta hematológica en el tratamiento de primera línea de pacientes con anemia aplásica severa**

|                                                                       | <b>REVOLADE D1-M6 + h-ATG + ciclosporina<br/>n = 92</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Mes 6, n<sup>a</sup></b>                                           | <b>87</b>                                               |
| Respuesta global, n (%) [IC del 95%]                                  | 69 (79) [69, 87]                                        |
| Respuesta completa, n (%) [IC del 95%]                                | 38 (44) [33, 55]                                        |
| <b>Mediana de la duración de la respuesta global, n<sup>b</sup></b>   | <b>70</b>                                               |
| Meses (IC del 95%)                                                    | 24,3 (21,4, NE)                                         |
| <b>Mediana de la duración de la respuesta completa, n<sup>b</sup></b> | <b>46</b>                                               |
| Meses (IC del 95%)                                                    | 24,3 (23,0, NE)                                         |

Abreviaturas: NE, no estimable.

<sup>a</sup> El número de pacientes que llegó a la evaluación de los seis meses o se retiró antes es el denominador para el cálculo del porcentaje.

<sup>b</sup> Número de pacientes con respuesta en cualquier momento.

Las tasas de respuesta hematológica global y completa fueron del 56,4% y 38,5% en el primer año (n = 78) y del 38,7% y 30,6% en el segundo año (n = 62), respectivamente.

### Pacientes pediátricos

En el estudio US01T se incluyó a 34 pacientes de entre 2 y 16 años. En la cohorte D1-M6, 7 y 17 de los 25 pacientes pediátricos lograron una respuesta completa y una respuesta global, respectivamente, a los seis meses.

### *Anemia aplásica severa refractaria*

El tratamiento con REVOLADE se estudió en un ensayo unicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo (estudio ETB115AUS28T, denominado estudio US28T [NCT00922883]) en 43 pacientes con anemia aplásica severa que habían presentado una respuesta insuficiente a al menos un tratamiento inmunosupresor previo y que tenían una cifra de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/\text{l}$ . La dosis inicial de REVOLADE fue de 50 mg una vez al día durante dos semanas y, posteriormente, se aumentó en períodos de dos semanas hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día. La eficacia de REVOLADE en este estudio se evaluó mediante la respuesta hematológica después de 12 semanas de tratamiento. La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento de la cifra de plaquetas en  $20 \times 10^9/\text{l}$  por encima del valor inicial o cifra de plaquetas estable con independencia de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas, 2) aumento de la hemoglobina en más de 1,5 g/dl o reducción de las transfusiones en  $\geq 4$  unidades de eritrocitos durante 8 semanas consecutivas o 3) aumento de la CAN del 100% o en más de  $0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

El tratamiento con REVOLADE se suspendió en caso de observar respuesta hematológica al cabo de 16 semanas. Los pacientes que presentaron respuesta continuaron con el tratamiento en la fase de extensión del estudio.

La mediana de edad de la población tratada era de 45 años (intervalo, 17 a 77 años) y el 56% de los pacientes eran varones. Al inicio, la mediana de la cifra de plaquetas era de  $20 \times 10^9/l$ , la hemoglobina, 8,4 g/dl, la CAN, de  $0,58 \times 10^9/l$  y la cifra absoluta de reticulocitos, de  $24,3 \times 10^9/l$ . El 86% de los pacientes eran dependientes de transfusiones de eritrocitos y el 91%, lo eran de transfusiones de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido al menos dos tratamientos inmunosupresores previos. Tres pacientes tenían anomalías citogenéticas al inicio.

En la Tabla 23 se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 23. Estudio US28T: respuesta hematológica en pacientes con anemia aplásica severa refractaria**

| Resultado                                               | REVOLADE<br>n = 43                      |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Tasa de respuesta <sup>a</sup> , n (%)                  | 17 (40)                                 |
| IC del 95% (%)                                          | (25; 56)                                |
| Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del | NA <sup>b</sup> (3,0, NA <sup>b</sup> ) |

<sup>a</sup> Incluye la respuesta en uno y varios linajes celulares.

<sup>b</sup> NA = no alcanzada debido a la existencia de pocos eventos (recaída).

En los 17 pacientes con respuesta, el período sin transfusiones de plaquetas osciló entre 8 y 1096 días, con una mediana de 200 días, y el período sin transfusiones de eritrocitos, entre 15 y 1082 días, con una mediana de 208 días.

En la fase de extensión, ocho pacientes lograron una respuesta en varios linajes celulares; cuatro de estos pacientes interrumpieron progresivamente el tratamiento con REVOLADE y mantuvieron la respuesta (mediana de seguimiento: 8,1 meses; intervalo, 7,2 a 10,6 meses).

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Comprimidos

- Comprimidos de 25 mg: comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, de color blanco, con GS NX3 y 25 grabados en una cara. Cada comprimido, para administración oral, contiene eltrombopag olamina, equivalente a 25 mg de eltrombopag como ácido libre.
- Comprimidos de 50 mg: comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, de color marrón, con GS UFU y 50 grabados en una cara. Cada comprimido, para administración oral, contiene eltrombopag olamina, equivalente a 50 mg de eltrombopag como ácido libre.

Conservar a debajo de 30°C

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Debe recomendarse al paciente o cuidador que lea el etiquetado aprobado por la FDA (Guía de medicación e Instrucciones de uso).

Antes del tratamiento, los pacientes deben ser informados de los siguientes riesgos y consideraciones relativos a REVOLADE y comprenderlos bien:

### Riesgos

#### *Hepatotoxicidad*

- El tratamiento con REVOLADE puede asociarse a anomalías analíticas hepatobiliares [véase Advertencias y precauciones (5.2)].
- Debe informarse a los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis de que pueden correr riesgo de sufrir una descompensación hepática al recibir REVOLADE con interferón  $\alpha$  [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

- Debe informarse a los pacientes de que notifiquen de inmediato cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos a su profesional sanitario [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].
  - Color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).
  - Orina de un color oscuro inusual.
  - Cansancio fuera de lo común.
  - Dolor en la parte superior derecha del abdomen.
  - Confusión.
  - Hinchazón de la zona del estómago (abdomen).

#### *Riesgo de hemorragias tras la suspensión de REVOLADE*

- Debe informarse a los pacientes de que puede reaparecer la trombocitopenia y el riesgo de hemorragias al suspender el tratamiento con REVOLADE, especialmente en caso de suspenderlo mientras el paciente reciba anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Debe informarse a los pacientes de que, durante el tratamiento con REVOLADE, han de seguir evitando situaciones o medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias.

#### *Complicaciones trombóticas y tromboembólicas*

- Debe informarse a los pacientes de que la administración de una cantidad excesiva de REVOLADE puede provocar una cifra excesiva de plaquetas y entrañar un riesgo de complicaciones trombóticas y tromboembólicas [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*].

#### *Cataratas*

- Debe aconsejarse a los pacientes que se sometan a una exploración ocular inicial antes de la administración de REVOLADE y que sean objeto de seguimiento para detectar signos y síntomas de cataratas durante el tratamiento [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].

#### *Interacciones farmacológicas*

- Debe informarse a los pacientes de que tomen REVOLADE al menos 2 horas antes o 4 horas después de alimentos ricos en calcio, suplementos minerales y antiácidos que contengan cationes polivalentes, como hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc [véase *Posología y administración (2.4)* e *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

#### *Lactancia*

- Debe aconsejarse a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con REVOLADE [véase *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

#### Administración de REVOLADE

- En los pacientes con TI persistente o crónica, el tratamiento con REVOLADE se administra para alcanzar y mantener una cifra de plaquetas igual o superior a  $50 \times 10^9/l$ , según sea necesario, con el fin de reducir el riesgo de hemorragias [véase *Indicaciones y uso (1.1)*].
- En los pacientes con hepatitis C crónica, el tratamiento con REVOLADE se administra para alcanzar y mantener una cifra de plaquetas que permita iniciar y mantener el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina [véase *Indicaciones y uso (1.2)*].
- Debe informarse a los pacientes de que tomen REVOLADE sin alimentos o con una comida con bajo contenido de calcio ( $\leq 50$  mg) y al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar otros medicamentos (p. ej., antiácidos) y alimentos ricos en calcio [véase *Posología y administración (2.4)*].
- Antes de utilizar la suspensión oral hay que asegurarse de que los pacientes o sus cuidadores reciban formación sobre la dosificación, preparación y administración [véase *Posología y administración (2.4)*].
- Debe informarse a los pacientes o cuidadores del número de sobres que hay que administrar para obtener la dosis completa [véase *Instrucciones de uso*].
- Debe informarse a los pacientes o cuidadores de que utilicen una nueva jeringa para administración oral para preparar cada dosis de REVOLADE para suspensión oral [véase *Instrucciones de uso*].

©Novartis

T2025-27

Titular: Novartis Pharma AG

## **18 REFERENCIAS**

Fecha de aprobación: 6 de junio del 2025

Fecha de publicación: 9 de junio del 2025

Corresponde al versión e FDA USPI para el Core Labeling Package 2017-PSB/GLC-0892-s con fecha 20-nov-2017