

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

Eltrombopag

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

Tableta

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Eltrombopag olamina
equivalente a*12.5 mg de Eltrombopag**25 mg de Eltrombopag**50 mg de Eltrombopag**Excipiente cbp**1 tableta**1 tableta**1 tableta***IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

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

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

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

V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**Grupo Farmacoterapéutico, código ATC**

Agonista del receptor de trombopoyetina, B02BX 05

Mecanismo de Acción (MA)

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y producción plaquetaria, y es el ligando endógeno del receptor de trombopoyetina (TPO-receptor). Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del TPO- receptor humano e inicia una cascada de señalizaciones similares, mas no

idénticas, a las de la tromboyetina endógena (TPO), induciendo así la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea.

Farmacodinamia (FD)

REVOLADE® difiere de la TPO con respecto a los efectos en la agregación plaquetaria. A diferencia de la TPO, el tratamiento con **REVOLADE®** en plaquetas humanas normales no incrementa la agregación inducida por adenosín difosfato (ADP), ni induce la expresión de p- selectina. **REVOLADE®** no antagoniza la agregación plaquetaria inducida por el ADP o el colágeno.

Farmacocinética (FC)

En la tabla 1 se presentan los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag después de la administración de **REVOLADE®** a pacientes adultos con PTI.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático en estado estacionario en adultos con trombocitopenia inmune

Dosis de REVOLADE® (Una vez al día)	N	C _{max} (µg/mL)	ABC _(0-τ) (µg.h/mL)
50 mg	34	8.01 (6.73, 9.53)	108 (88, 134)
75 mg	26	12.7 (11.0, 14.5)	168 (143, 198)

Los datos se presentaron como media geométrica (IC del 95%). ABC_(0-τ) y C_{max} en base a las estimaciones de un análisis farmacocinético poblacional a posterior.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag después de la administración de **REVOLADE®** (150 mg) a 45 pacientes con anemia aplásica grave sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en estado estacionario en pacientes con anemia aplásica grave sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior.

Dosis de REVOLADE® (Una vez al día)	N	C _{max} (µg/mL)	ABC _(0-τ) (µg.h/mL)
150 mg	45	40.1 (44.9%)	772 (47.2%)

Los datos representan la media geométrica (coeficiente de variación de la media geométrica)

Absorción

Eltrombopag es absorbido con una concentración máxima que se alcanza 2 a 6 horas después de su administración oral. La administración concomitante de **REVOLADE®** con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como productos lácteos y complementos minerales, reduce significativamente el nivel de exposición a Eltrombopag (vé, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO). Aún no se establece la biodisponibilidad oral absoluta de Eltrombopag después de su administración a seres humanos. Considerando la excreción urinaria y los

metabolitos eliminados en las heces, se estimó que después de la administración de una dosis única de 75 mg de Eltrombopag en solución, la absorción oral de material relacionado con el fármaco era de cuando menos 52%.

Distribución

Eltrombopag exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas humanas (>99.9%). Eltrombopag es un sustrato de la BCRP, más no un sustrato de la glicoproteína-P o el OATP1 B1.

Biotransformación/Metabolismo

Eltrombopag es metabolizado principalmente a través de la descomposición, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio radiomarcado en humanos, Eltrombopag representó aproximadamente el 64% del ABCinf de radiocarbono plasmático. También se detectaron metabolitos secundarios, cada uno de los cuales representó <10% de la radioactividad plasmática, proveniente de la glucuronidación y la oxidación. De acuerdo a un estudio realizado en humanos con Eltrombopag radiomarcado, se estima que aproximadamente 20% de una dosis es metabolizado por oxidación.

Eliminación

Eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La ruta principal de excreción de Eltrombopag es a través de heces (59%), donde el 31% de la dosis se encuentra en la orina como metabolitos. No se detecta compuesto original inalterado (Eltrombopag) en la orina. Eltrombopag inalterado que se excreta en las heces representa aproximadamente un 20% de la dosis. La vida media de eliminación plasmática de Eltrombopag es de aproximadamente 21-32 horas.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción con medicamentos

De acuerdo a un estudio realizado en humanos con Eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación desempeña un papel secundario en el metabolismo del Eltrombopag. Los estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación de Eltrombopag. Eltrombopag fue un inhibidor de diversas enzimas UGT *in vitro*. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas asociadas con glucuronidación debido a la limitada contribución de las enzimas UGT individuales en la glucuronidación de Eltrombopag y medicamentos posiblemente administrados de manera concomitante.

De acuerdo a un estudio realizado en humanos con Eltrombopag radiomarcado, aproximadamente 21% de una dosis de Eltrombopag podría experimentar un metabolismo oxidativo. Los estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron a las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables de la oxidación de Eltrombopag. En estudios que utilizaron microsomas hepáticos humanos Eltrombopag (hasta 100 μ M) demostró que no se produce inhibición *in vitro* alguna de las enzimas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del CYP450, y fue un inhibidor de las isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9, de acuerdo a lo cuantificado al utilizar paclitaxel y diclofenaco como sustratos en investigación con valores de CI50 de 24.8 μ M (11 μ g/mL) y 20.2 μ M (8.9 μ g/mL) respectivamente.

Los estudios *in vitro* demuestran que Eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1, con un valor de CI50 de 2.7 μ M (1.2 μ g/mL), un inhibidor del transportador de la BCRP, con un valor de CI50 de 2.7 μ M (1.2 μ g/mL).

Los estudios *in vitro* identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo, la uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 como las isoenzimas responsables de la glucuronidación y que las bacterias en el tracto gastrointestinal inferior pueden ser responsables de las vías de escisión.

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag no es un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, pero es un inhibidor de este transportador (valor IC50 de 2.7 μ M (1.2 μ g/ mL). Los estudios *in vitro* también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) (valor IC50 de 2.7 μ M (1.2 μ g/ mL)).

Poblaciones de pacientes especiales**Insuficiencia Renal**

El perfil farmacocinético de Eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Eltrombopag a pacientes adultos con insuficiencia renal. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el ABCinf de Eltrombopag experimentó una reducción del 32% (IC del 90%: reducción de 63%, incremento de 26%) en pacientes con insuficiencia renal leve, de 36% (IC del 90%: reducción de 66%, incremento de 19%) en pacientes con insuficiencia renal moderada, y de 60% (IC del 90%: reducción de 18%, incremento 80%) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una tendencia a una reducción en el nivel de exposición plasmática al Eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal, pero hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos.

Insuficiencia Hepática

El perfil farmacocinético de Eltrombopag ha sido estudiado después de la administración del **REVOLADE®** a pacientes adultos con **cirrosis hepática** (insuficiencia hepática). Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el ABCinf de Eltrombopag experimentó una reducción de 41% (IC del 90%: reducción de 13%, incremento de 128%) en pacientes con insuficiencia hepática leve, de 93% (IC del 90%: reducción de 19%, incremento de 213%) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y de 80% (IC del 90%: reducción de 11%, incremento de 192%) en pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos. Los pacientes con una función hepática deteriorada deben utilizar **REVOLADE®** con precaución y ser vigilados estrechamente.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Eltrombopag después de la administración repetida, utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con enfermedad hepática crónica. Con base en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) tuvieron valores plasmáticos más altos de ABCtau de Eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el ABCtau aumentó con una mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plasmáticos de ABCtau de Eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de ABCtau de Eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Raza

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético de Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos orientales). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con PTI asiáticos orientales tuvieron valores de $ABC_{0-\tau}$ plasmática de Eltrombopag aproximadamente 87% mayores que los observados en pacientes no asiáticos, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Género

La influencia del género en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del $ABC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag fueron alrededor de un 50% mayores en las mujeres con PTI en comparación con los varones, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La farmacocinética del eltrombopag fue evaluada en 168 pacientes pediátricos con PTI tratados con eltrombopag una vez al día, a través de dos estudios, el TRA108062/PETIT y el TRA115450/PETIT-2. La depuración plasmática aparente del eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentó conforme lo hacía el peso corporal. La CL/F plasmática del eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática

oriental/sudoriental y un 20% menor en las niñas. La biodisponibilidad estimada del polvo para suspensión oral en los niños fue un 29% más baja que la de los comprimidos.

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

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en estado de estacionario en pacientes con PTI pediátricos

Edad	C _{max} (µg/mL)	ABC _(0-τ) (µg.hr/mL)
12 a 17 años (n=62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 a 11 años (n=68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 a 5 años (n=38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El ABC_(0-τ) y la C_{max} se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis de 50 mg una vez al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios en trombocitopenia inmune

Adultos

La eficacia y la seguridad del eltrombopag en pacientes adultos con PTI se han demostrado en dos estudios aleatorizados, doble ciego y comparados contra placebo (**TRA102537 RAISE** y **TRA100773B**) y dos estudios abiertos (**TRA108057 REPEAT** y **TRA105325 EXTEND**). El estudio de fase II de un sólo brazo TAPER (CETB115J2411) evaluó la seguridad y eficacia de **REVOLADE®** y su capacidad de inducir una respuesta sostenida después de la interrupción del tratamiento en 105 pacientes con PTI que recayeron o no respondieron al tratamiento de primera línea con corticosteroides.

Estudios doble ciego y comparados contra placebo

TRA102537 (RAISE)

En el estudio TRA102537, el criterio principal de valoración fue la probabilidad de alcanzar un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{L}$ y $\leq 400,000/\mu\text{L}$, durante el periodo de tratamiento de 6 meses de duración, en pacientes que recibieron Eltrombopag en comparación con placebo. Ciento noventa y siete (197) pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, para Eltrombopag (n=135) y placebo (n=62), y la estratificación con base en el estatus de esplenectomía, uso basal de medicamentos para tratar la PTI y recuento plaquetario basal. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 meses, durante el cual la dosis de Eltrombopag pudo ser ajustada de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales. Además, se pudo suspender gradualmente el tratamiento de los pacientes con medicamentos concomitantes para la PTI y recibieron tratamiento de rescate, acorde al estándar local de cuidados.

La probabilidad de alcanzar un recuento plaquetario entre 50,000/ μL y 400,000/ μL durante el periodo de tratamiento de 6 meses de duración fue 8 veces mayor en los pacientes tratados con Eltrombopag que en los pacientes tratados con placebo (cociente de posibilidades (CP) u *odds ratio* [OR]: 8.2 [IC del 99% 3.59, 18.73] $p = <0.001$). Los valores medianos de los recuentos plaquetarios se mantuvieron por encima de los 50,000/ μL en todas las visitas durante la terapia, iniciando en el día 15, en el grupo tratado con Eltrombopag; en contraste, los valores medianos de los recuentos plaquetarios en el grupo placebo permanecieron por debajo de 30,000/ μL a lo largo del estudio.

En la línea basal, 77% de los pacientes en el grupo placebo y 73% de los pacientes en el grupo tratados con Eltrombopag reportaron algún tipo de hemorragia (Grados 1-4 de acuerdo a criterios de la OMS); en la línea basal, se reportaron casos de hemorragia clínicamente significativa (Grados 2-4) en el 28% y 22% de los pacientes en los grupos tratados con placebo y Eltrombopag, respectivamente. La proporción de pacientes que presentaron algún tipo

de hemorragia (Grados 1-4) y hemorragias clínicamente significativas (Grados 2-4) se vio reducida con respecto a la línea basal en aproximadamente 50% a lo largo del periodo de tratamiento de 6 meses de duración, en los pacientes tratados con Eltrombopag. Al realizar una comparación con el grupo placebo, la probabilidad de desarrollar cualquier hemorragia (Grados 1-4) y la probabilidad de desarrollar hemorragia clínicamente significativa (Grados 2-4) fueron 76% y 65% más bajas en los pacientes tratados con **REVOLADE®**, en comparación con los tratados con placebo ($p < 0.001$).

La terapia con Eltrombopag permitió que un número significativamente mayor de pacientes pudieran reducir o suspender las terapias basales para la PTI, en comparación con el placebo (59% vs. 32%, $p < 0.016$).

Un número significativamente menor de pacientes tratados con Eltrombopag requirió tratamiento de rescate, en comparación con los pacientes tratados con placebo [18% vs 40%, $p = 0.001$].

Cuatro pacientes tratados con placebo y 14 pacientes tratados con Eltrombopag tuvieron cuando menos 1 exposición hemostática (definida como un diagnóstico o procedimiento quirúrgico invasivo) durante el estudio. Hubo menos pacientes tratados con Eltrombopag (29%) que requirieron tratamiento de rescate para mantener su exposición hemostática, en comparación con los pacientes tratados con placebo (50%).

En términos de mejoras de la calidad de vida relacionada con la salud, se observaron mejoras estadísticamente significativas con respecto a la línea basal en el grupo tratado con Eltrombopag en fatiga, incluyendo severidad e impacto en las inquietudes y actividades diarias afectadas por la trombocitopenia [cuantificadas por la sub-escala de vitalidad del SF36 la motivación e inventario de energía y el extracto de 6 ítems de la subescala de trombocitopenia del FACIT-Th]. Al comparar el grupo tratado con Eltrombopag con el grupo placebo, se observaron mejoras estadísticamente significativas en las inquietudes y actividades afectadas por la trombocitopenia, específicamente en cuanto a motivación, energía y fatiga, así como en el papel físico y emocional y en la salud mental en general. La probabilidad de lograr una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud durante la terapia fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con Eltrombopag, en comparación con el grupo placebo.

TRA100773B

En TRA100773B el criterio principal de valoración de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como los pacientes que experimentaron un incremento en sus recuentos plaquetarios a $> 50,000/\mu\text{L}$ en el día 43, con respecto a un valor de conteo de plaquetas basal $< 30,000/\mu\text{L}$; los pacientes retirados prematuramente debido a que desarrollaron un recuento plaquetario $> 200,000/\mu\text{L}$ fueron considerados como respondedores; aquellos que suspendieron el estudio por otra razón fueron considerados como no respondedores independientemente de su recuento plaquetario. En total 114 pacientes con PTI tratadas previamente fueron distribuidos aleatoriamente en el estudio en un esquema 2:1 con 76 distribuidos a recibir Eltrombopag y 38 distribuidos aleatoriamente para recibir placebo.

Cincuenta y nueve por ciento de los pacientes tratados con Eltrombopag respondió, en comparación con el 16% de los pacientes tratados con placebo. La probabilidad de responder fue 9 veces mayor en los pacientes tratados con Eltrombopag que en los tratados con placebo (CP: 9.6 [IC del 95%: 3.31, 27.86] $p < 0.001$). En la línea basal, 61% de los pacientes en tratados con Eltrombopag y 66% de los tratados con placebo reportaron algún tipo de hemorragia (Grados 1-4). En el día 43, 39% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Eltrombopag había presentado hemorragias, en comparación con 60% del grupo placebo. Los análisis realizados a lo largo del periodo de tratamiento que utilizaron un modelo de mediciones repetidas para datos binarios confirmaron que una proporción menor de pacientes tratados con Eltrombopag presentaron hemorragias (Grados 1-4) en cualquier punto de tiempo durante su ciclo de tratamiento (Día 8 hasta Día 43), en comparación con los pacientes en el grupo placebo (CP=0.49, IC del 95%= [0.26, 0.89], $p = 0.021$). Dos pacientes tratados con placebo y uno tratado con Eltrombopag tuvieron cuando menos una exposición hemostática durante el estudio.

Tanto en el estudio RAISE como en el TRA100773B la respuesta a **REVOLADE®** en relación con el placebo fue similar, independientemente del uso de medicamentos para la PTI, estatus de esplenectomía y recuento plaquetario basal ($\leq 15,000/\mu\text{L}$, $> 15,000/\mu\text{L}$) en la distribución aleatoria.

Estudios abiertos no controlados
TRA108057 (REPEAT)

TRA108057 fue un estudio abierto y con dosis repetidas que evaluó los perfiles de seguridad y eficacia, así como la consistencia de la respuesta después de una dosificación repetida, intermitente y a corto plazo de Eltrombopag administrada durante 3 ciclos terapéuticos en adultos con PTI tratada previamente. Se definió que un ciclo era terapéutico de hasta 6 semanas, seguido por un periodo de lavado (descanso terapéutico) de hasta 4 semanas. La duración de los periodos de terapia y fuera de terapia se definió por el recuento de plaquetas del paciente. Los pacientes debían interrumpir el tratamiento para el ciclo si alcanzaban un recuento de plaquetas $> 200,000 / \mu\text{L}$ o cuando llegaban a la semana 6. Los pacientes debían comenzar el próximo ciclo cuando sus recuentos de plaquetas caían por debajo de $20,000 / \mu\text{L}$, o cuando alcanzaban la semana 4 del periodo de no terapia. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzo un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{L}$ y cuando menos 2 veces el valor basal en el ciclo 2 ó 3 dada esta respuesta en el ciclo 1.

Tabla 4. Pacientes evaluables y que respondieron en TRA108057

	Eltrombopag 50 mg (n=66)
Evaluables en el ciclo 1, n	65
Respondedores en el ciclo 1, n (%)	52 (80)
Evaluables en el ciclo 2 ó 3, n	52
Respondedores en el ciclo 1, y en el ciclo 2 ó 3, n (%)	45 (87)
Proporción	0.87
IC del 95% para la proporción (Métodos Exactos)	(0.74, 0.94)

De los 52 pacientes que respondieron en el ciclo 1, 33 (63%) alcanzaron un recuento plaquetario de $\geq 50,000/\mu\text{L}$ y cuando menos 2 veces el valor basal en el día 8 en el ciclo 1; en el día 15, 37 (79%) de 47 pacientes evaluables alcanzaron este nivel de respuesta.

En cada ciclo, se demostró una reducción en la incidencia de cualquier tipo de hemorragia (grado 1-4 por criterios OMS) y de hemorragia clínicamente significativa (grado 2-4 por criterios OMS) durante las fases de tratamiento. En la visita basal del ciclo 1, 50% y 19% de los pacientes reportaron algún tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, respectivamente. En la visita del día 43 del ciclo 1, la proporción de hemorragia en los pacientes se vio reducida; 12% y 0% de los pacientes reportaron algún tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, respectivamente. Se encontraron resultados similares durante los ciclos terapéuticos subsecuentes.

Ocho pacientes manejaron exitosamente 10 exposiciones hemostáticas, sin necesidad de terapia adicional para elevar los recuentos plaquetarios y sin ninguna hemorragia inesperada.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

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

TRA105325 EXTEND

TRA105325 fue un estudio de extensión abierto que ha evaluado los perfiles de seguridad y eficacia de Eltrombopag en pacientes con PTI con al menos 6 meses desde el diagnóstico que fueron reclutados previamente en algún estudio de Eltrombopag. En este estudio se permitió que los pacientes modificaran su dosis de medicamento del estudio y que redujeran o eliminaran la administración de medicamentos concomitantes para PTI.

Se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI: 218 siguieron el tratamiento durante 1 año, 180 durante 2 años, 107 durante 3 años, 75 durante 4 años, 34 durante 5 años y 18 durante 6 años de terapia. Antes de la administración del eltrombopag, la mediana del recuento inicial de plaquetas era de 19,000/ μ L, mientras que después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio fue de 85,000/ μ L, 85,000/ μ L, 105,000/ μ L, 64,000/ μ L, 75,000/ μ L, 119,000/ μ L y 76,000/ μ L, respectivamente. La mediana de la dosis diaria de eltrombopag después de seis meses de tratamiento fue de 50 mg (n=74).

En el momento inicial, el 59% y el 18% de los pacientes, respectivamente, habían tenido hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) y hemorragias de importancia clínica (grado 2 en la clasificación de hemorragias de la OMS, que indica una hemorragia de importancia clínica). En la mayoría de las evaluaciones efectuadas durante un año, el porcentaje de pacientes con hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica disminuyó cerca de un 50% con respecto al momento inicial.

Ciento un pacientes estaban tomando medicamentos de PTI al inicio del estudio al ingresar al estudio EXTEND, y 39 pacientes pudieron suspender permanentemente o lograr una reducción sostenida de al menos un medicamento de PTI de referencia sin necesidad de medicación de rescate. Esta suspensión o reducción se mantuvo durante al menos 24 semanas en el 65% de estos pacientes. El 61% de los pacientes suspendió por completo al menos uno de los medicamentos que recibían para la PTI en el momento inicial y el 55% suspendió permanentemente todos ellos sin necesidad de tratamiento de rescate posterior.

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

CETB115J2411 (TAPER)

CETB115J2411 fue un estudio de un solo brazo de fase II que incluyó pacientes con PTI tratados con **REVOLADE®** después del fallo del tratamiento de primera línea con corticoesteroides independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Un total de 105 pacientes fueron aceptados y empezaron tratamiento con **REVOLADE®** 50 mg una vez al día (25 mg al día para pacientes con ascendencia del este y sureste de Asia, excepto para pacientes japoneses residiendo en Japón que recibieron 12.5 mg al día). La dosis de **REVOLADE®** se ajustó durante el periodo de tratamiento según el recuento plaquetario individual comparado con las metas de un recuento plaquetario de $\geq 100,000/\mu\text{L}$.

De los 126 pacientes que fueron considerados para el estudio TAPER, 105 pacientes recibieron al menos una dosis de **REVOLADE®** 70 pacientes (66.7%) completaron el tratamiento y 35 pacientes (33.3%) abandonaron el tratamiento antes.

Análisis primario de resultados sobre respuesta sostenida al tratamiento

Pacientes que alcanzaron metas de recuento plaquetario de $\geq 100,000/\mu\text{L}$ y mantuvieron un recuento plaquetario de $\geq 70,000$ por 2 meses, fueron elegidos para disminuir la dosis de **REVOLADE®** y posterior suspensión. Para considerar que se consiguió una respuesta sostenida al tratamiento, el paciente debía mantener un recuento plaquetario de $\geq 30,000/\mu\text{L}$, en ausencia de eventos adversos de sangrado o alguna terapia de rescate durante el periodo de reducción gradual del tratamiento y posterior suspensión del tratamiento hasta 12 meses después.

La duración recomendada para la reducción gradual de la dosis se recomendaron reducciones de la dosis de 25 mg cada 2 semanas, si el recuento plaquetario se mantenía estable, seguidas de una administración de 25 mg en días alternados por 2 semanas hasta la suspensión del tratamiento.

La duración de la reducción gradual fue individualizada en función de la dosis inicial y la respuesta del paciente. La disminución fue hecha en pequeños decrementos de dosis de 12.5 mg cada dos semanas para pacientes con ascendencia del este y sureste de Asia. En caso de recaída (definida como un recuento plaquetario $< 30,000/\mu\text{L}$) durante el periodo de 12 meses del tratamiento, se le ofrecía al paciente un nuevo ciclo de **REVOLADE®** a la dosis inicial apropiada.

El estudio cumplió el objetivo principal al demostrar que **REVOLADE®** fue capaz de inducir una respuesta sostenida de tratamiento, en la ausencia de eventos de sangrado o uso de terapias de rescate, para el mes 12 en 32 pacientes de 105 dentro del estudio (30.5%; $p < 0.0001$; 95% CI: 21.9, 40.2).

Ochenta y nueve pacientes (84.8%) consiguieron una respuesta completa (recuento plaquetario $\geq 100\,000/\mu\text{L}$) y 65 pacientes (61.9%) mantuvieron la respuesta completa por al menos dos meses con un recuento plaquetario $< 70\,000/\mu\text{L}$. Hubo 44 pacientes (41.9%) a los que se les pudo retirar gradualmente **REVOLADE®** hasta la suspensión de tratamiento manteniendo un recuento plaquetario $\geq 30\,000/\mu\text{L}$ en la ausencia de eventos de sangrado o alguna terapia de rescate (tabla 5).

La mediana de la duración de la respuesta sostenida al tratamiento después de la suspensión hasta el doceavo mes fue de 33.3 semanas (min-máx: 4-51).

El análisis global seguridad es consistente con los datos reportados previamente, y la evaluación de los riesgos y beneficios se mantuvo sin cambios para el uso de eltrombopag en pacientes con PTI.

Tabla 5. Proporción de pacientes con respuesta sostenida sin tratamiento en el mes 12 (análisis completo) en TAPER

	Pacientes totales N=105		Prueba de significación	
	n (%)	95% IC	Valor-p	Rechazar H0
Paso 1: Pacientes que alcanzaron recuento plaquetario $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ al menos una vez.	89 (84.8)	(76.4, 91.0)		
Paso 2: Pacientes que mantuvieron recuento plaquetario estable por 2 meses después de alcanzar $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ (ningún recuento inferior a $70\,000/\mu\text{L}$)	65 (61.9)	(51.9, 71.2)		
Paso 3: Pacientes que fueron capaces de disminuir el tratamiento y posteriormente suspenderlo, manteniendo recuento plaquetario $\geq 30\,000/\mu\text{L}$ en ausencia de eventos de sangrado o alguna terapia de rescate	44 (41.9)	(32.3, 51.9)		
Paso 4: Pacientes con respuesta sostenida a la suspensión del tratamiento hasta el mes 12, manteniendo recuento plaquetario $\geq 30\,000/\mu\text{L}$ in la ausencia de eventos de sangrado o alguna terapia de rescate.	32 (30.5)	(21.9, 40.2)	$< 0.0001^*$	Si

N: Número total de pacientes en el grupo tratado. Es el denominador para el cálculo del porcentaje (%).

n: Número de pacientes que están en la categoría correspondiente.

El 95% de IC correspondiente a la distribución de frecuencias, se calculó usando el método exacto de Clopper-Pearson.

La prueba de Clopper Pearson es usado para evaluar si la proporción de respondedores es mayor al 15%.

Se indican los valores IC y valores p.

** Indica significancia estadística (unilateral) al nivel 0.05.*

Resultados del análisis de la respuesta temprana al tratamiento por tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PTI.

Se llevó a cabo un análisis ad-hoc con los datos de $n=105$ por tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PTI para evaluar la respuesta temprana del tratamiento con **REVOLADE®** a través de cuatro diferentes categorías de duración

de PTI (PTI de reciente diagnóstico <3 meses, PTI persistente de 3 pero <6 meses, PTI persistente de 6 a < 12 meses, PTI crónico mayor a 12 meses).

En el 49% de los pacientes ($n=51$) tuvieron una duración de PTI <3 meses, el 20% de los pacientes ($n=21$) de 3 a <6 meses, el 17% de los pacientes ($n=18$) de 6 a < 12 meses y el 14% de los pacientes ($n=15$) >12 meses.

Hasta la fecha límite para la inclusión de datos (22 de octubre de 2021), los pacientes habían estado expuestos a **REVOLADE®** durante una mediana (porcentajes del 25 al 75) con una duración de 6.2 meses (2.3-12.0). La mediana (porcentajes del 25 al 75) de la cifra de plaquetas al inicio fue de 16 000/ μ L (7800-28 000/ μ L).

La respuesta del recuento plaquetario, definida como un recuento plaquetario $\geq 50\,000/\mu$ L al menos una vez en la semana 9 sin necesidad de terapia de rescate se alcanzó en el 84% (IC del 95%: 71%, 93%) de los pacientes con diagnóstico reciente (PTI de duración <3 meses), 91% (IC del 95%: 70%, 99%) y el 94% (IC del 95%: 73%, 100%) de los pacientes con PTI persistente (es decir con diagnóstico de PTI de entre 3 a <6 meses y de 6 a $\leq$ 12 meses respectivamente) y en el 87% (IC del 95%: 60%, 98%) de los pacientes con PTI crónica.

La tasa de respuesta completa, definida como el recuento plaquetario $\geq 100\,000/\mu$ L al menos una vez en la semana 9 sin terapia de rescate, fue del 75% (IC del 95%: 60%; 86%) en los pacientes con diagnóstico reciente de PTI (duración de la PTI <3 meses), del 76% (IC del 95%: 53%; 92%) y del 72% (IC del 95%: 47%; 90%) en los pacientes con PTI persistente (duración de la PTI de entre 3 a <6 meses y de entre 6 a $\leq$ 12 meses, respectivamente) y del 87% (IC del 95%: 60%; 98%) en pacientes con PTI crónica.

La tasa de respuesta duradera de la cifra de plaquetas, definida como una cifra de plaquetas $\geq 50\,000/\mu$ L en al menos 6 de 8 evaluaciones consecutivas sin tratamiento de rescate durante los primeros 6 meses del estudio, fue del 71% (IC del 95%: 56%; 83%) en los pacientes con PTI de diagnóstico reciente, del 81% (IC del 95%: 58%; 95%) y del 72% (IC del 95%: 47%; 90%) en los pacientes con PTI persistente (duración de la TPI de entre 3 a <6 meses y de entre 6 a $\leq$ 12 meses) y del 80% (IC del 95%: 52%; 96%) en los pacientes con PTI crónica. Con los criterios de la escala de sangrado de OMS, la proporción de pacientes con PTI recientemente diagnosticados y PTI crónica sin sangrado a la cuarta semana vario del rango de 88% a 95% comparado al 37% al 57% base, para pacientes con PTI crónica fue de 93% comparado al 73% de base.

La seguridad de **REVOLADE®** fue consistente a lo largo de todas las categorías de PTI y hubo concordancia con su perfil toxicológico conocido.

Estudios doble ciego controlados por placebo

TRA115450 (PETIT2)

El criterio principal de valoración fue la respuesta sostenida, definida como el porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu$ L durante al menos seis de ocho semanas (en ausencia de tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 del periodo de aleatorización con doble ciego. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI o no podían continuar con otros tratamientos para la PTI por motivos médicos y tenían una cifra de plaquetas < 30000/ μ L. Se asignaron aleatoriamente 92 pacientes, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, que recibieron tratamiento con eltrombopag ($n = 63$) o placebo ($n = 29$). La dosis de eltrombopag podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo del eltrombopag (40%) que en el grupo del placebo (3%) (cociente de posibilidades [CP]: 18.0 [IC del 95%: 2.3, 140.9], $p < 0,001$), un resultado que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 6).

Tabla 6. Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI al menos 12 meses después del diagnóstico

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

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (al menos una cifra de plaquetas $> 50\,000/\mu\text{l}$ durante las primeras 12 semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate) fue significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag (75%) que en el grupo del placebo (21%) (Cociente de posibilidades [CP]: 11.7 [IC del 95%: 4.0, 34.5], $p < 0.001$). El porcentaje de pacientes con respuesta al eltrombopag en la fase abierta de 24 semanas (80%) fue similar al observado durante la parte aleatorizada del ensayo.

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo del eltrombopag que en el grupo del placebo (19% [12/63] frente a 24% [7/29], $p = 0.032$).

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

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

TRA108062 (PETIT)

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban un recuento de plaquetas $\geq 50,000/\mu\text{l}$ en al menos una ocasión entre las semanas 1 y 6 del periodo aleatorizado. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI y tenían una cifra de plaquetas $< 30,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Durante el periodo aleatorizado del estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, y recibieron tratamiento con eltrombopag ($n = 45$) o con un placebo ($n = 22$). La dosis de eltrombopag podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo del eltrombopag (62%) que en el grupo del placebo (32%) (Cociente de posibilidades [CP]: 4.3 [IC del 95%: 1.4, 13.3] $p = 0.011$). En la Tabla 7 se recoge la respuesta en cuanto al recuento de plaquetas en las tres cohortes de edad.

Tabla 7. Tasas de respuesta del recuento de plaquetas en pacientes pediátricos con PTI al menos 6 meses después del diagnóstico (estudio PETIT)

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

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (recuento de plaquetas > 50,000/ μ l en al menos el 60% de las evaluaciones efectuadas entre las semanas 2 y 6) fue significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag (36%) que en el grupo del placebo (0%) (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 5.8, [IC del 95%: 1.2, 28.9], $p = 0.002$).

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo del eltrombopag que en el grupo del placebo (13% [6/45] y 50% [11/22], respectivamente, $p = 0.002$).

En el momento inicial, el 77.7 % de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 81.8 % de los del grupo del placebo notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS). En la semana 6, el porcentaje de pacientes que notificaron hemorragia de cualquier grado en el grupo del eltrombopag disminuyó hasta el 22.2 %. En comparación, en la semana 6 notificaron hemorragia de cualquier grado el 72.7% de los pacientes del grupo del placebo.

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

Estudios de pacientes con anemia aplásica grave sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

CETB115AUS01T

En un ensayo de cohortes secuenciales, unicéntrico, de un solo grupo y sin enmascaramiento se evaluó el empleo de **REVOLADE®** administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica grave que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Los múltiples cohortes diferían en el día de inicio y la duración del tratamiento con **REVOLADE®** y en la instauración de una pauta de dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) en el caso de pacientes que presentaron respuesta hematológica en el mes 6. Recibieron **REVOLADE®** 153 pacientes en cohortes secuenciales:

- **REVOLADE®** entre el día 14 (D14) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (pauta del cohorte 1 del ensayo, $n = 30$).

- **REVOLADE®** entre el D14 y el mes 3 (M3) en combinación con h-ATG y ciclosporina (la pauta del cohorte 2 del ensayo, n = 31); en el mes 6, la mitad de los pacientes que presentaron respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).
- **REVOLADE®** entre el día 1 (D1) y el M6 en combinación con h-ATG y ciclosporina (la pauta del cohorte 3 del ensayo, n = 92); en el mes 6, todos los pacientes que presentaron respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).

La dosis inicial de **REVOLADE®** fue de 150 mg administrados una vez al día para los pacientes adultos y los pediátricos de 12 a 17 años (dosis reducida de 75 mg en los pacientes asiáticos orientales / sudorientales); de 75 mg una vez al día para los pacientes de 6 a 11 años (dosis reducida de 37,5 mg en los pacientes asiáticos orientales/ sudorientales); y de 2,5 mg/kg una vez al día para los pacientes de 2 a 5 años (dosis reducida de 1,25 mg/kg en los pacientes asiáticos orientales/ sudorientales). La dosis de **REVOLADE®** se redujo en caso de que la cifra de plaquetas superara las 200 000/ μ l y se interrumpió y posteriormente se redujo en caso de que superara las 400 000/ μ l .

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

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

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

La eficacia de **REVOLADE®** en combinación con h-ATG y ciclosporina se estableció tomando como base la respuesta hematológica completa en el mes 6. Se consideró que existía respuesta completa si los parámetros hematológicos cumplían los tres criterios siguientes en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: CAN > 1000 / μ l, cifra de plaquetas $> 100\ 000$ / μ l y hemoglobina > 10 g/dl. Se consideró que existía respuesta parcial si el hemograma había dejado de cumplir los criterios normalizados de pancitopenia severa en pacientes con anemia aplásica grave, es decir, si se cumplían al menos dos de los siguientes valores en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: CAN > 500 / μ l, cifra de plaquetas $> 20\ 000$ / μ l o cifra de reticulocitos $> 60\ 000$ / μ l.

Tabla 8. Resultados de eficacia en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior.

	REVOLADE® D1-M6 + h-ATG + Ciclosporina
	N=92
Mes 3, n^a	88
Respuesta global, n (%)	66 (75.0)

[IC del 95%]	[64.6 , 83.6]
Respuesta completa, n (%)	24 (27.3)
[IC del 95%]	[18.3, 37.8]
Mes 6, n^a	87
Respuesta global, n (%)	69 (79.3)
[IC del 95%]	[69.3: 87.3]
Respuesta completa, n (%)	38 (43.7)
[IC del 95%]	[33.1, 54.7]
Mediana de duración de la respuesta global, n^b	70
Meses (IC del 95%)	24.3 (21.4, NC)
Mediana de duración de la respuesta completa, n^b	46
Meses (IC del 95%)	24.3 (23.0, NC)
^a Para el cálculo del porcentaje se usó como denominador la cantidad de pacientes en los que se llegó a hacer la evaluación del mes 3 o del mes 6 o que se retiraron antes. ^b Número de respondedores en cualquier momento. NC = No se puede calcular.	

Las tasas de respuesta hematológica global y completa al cabo de 1 año (N = 78) son del 56.4% y del 38.5% y al cabo de 2 años (N = 62) son del 38.7% y el 30.6%, respectivamente.

Pacientes pediátricos

En el ensayo de cohortes secuenciales, de un solo grupo, participaron 36 pacientes de 2 a 17 años. En los 36 pacientes a los que se llegó a evaluar al mes 6 o que se retiraron antes, la tasa de respuesta completa a los 6 meses fue del 30.6% (0/2 en pacientes de 2 a 5 años, 1/12 en pacientes de 6 a 11 años y 10/22 en pacientes de 12 a 17 años) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 72. 2% (2/2 en pacientes de 2 a 5 años, 7/12 en pacientes de 6 a 11 años y 17/22 en pacientes de 12 a 17 años). En los 25 pacientes evaluables de la cohorte tratada con **REVOLADE®** entre el D1 y el M6, la tasa de respuesta completa en el mes 6 fue del 28% (7/25) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 68.0%.

Estudio en pacientes con anemia aplásica grave, refractaria

CETB115AUS28T

Se ha estudiado el eltrombopag en un ensayo unicéntrico sin enmascaramiento y de un solo grupo en el que participaron 43 pacientes con anemia aplásica grave que habían presentado una respuesta insuficiente por lo menos a una terapia de inmunosupresión previa y que tenían un recuento de plaquetas $\leq 30,000/\mu\text{l}$.

La dosis inicial de eltrombopag fue de 50 mg una vez al día durante dos semanas, y posteriormente se aumentó durante periodos de dos semanas hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día. El criterio principal de valoración fue la respuesta hematológica después de 12 semanas de tratamiento con eltrombopag.

Eltrombopag se interrumpió después de 16 semanas si no se observó respuesta hematológica o independencia de la transfusión. Los pacientes que respondieron continuaron la terapia en una fase de extensión del estudio.

La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento de 20,000/ μ L del recuento de plaquetas con respecto al valor inicial o recuento de plaquetas estable y supresión de la dependencia transfusional durante un mínimo de ocho semanas; 2) aumento de la hemoglobina > 1.5 g/dL (para pacientes con hemoglobina pretratamiento < 9 g / dL), o reducción del volumen en las transfusiones de eritrocitos de al menos 4 unidades durante ocho semanas consecutivas; 3) aumento del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) del 100% (para pacientes con Pretratamiento RAN $< 500/\mu$ L) o un incremento de RAN 500/ μ L.

La mediana de edad de la población tratada era de 45 años (edad mínima 17 años y máxima 77 años) y el 56% de los pacientes eran varones. En el momento inicial, la mediana del recuento de plaquetas era de 20,000/ μ L, la mediana de la hemoglobina, de 8.4 g/dL y la mediana del recuento absoluto de neutrófilos, de 580/ μ 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 con anterioridad al menos dos tratamientos inmunosupresores. Tres pacientes presentaban anomalías citogenéticas basales.

Un total de 17 pacientes (40%) cumplieron los criterios de respuesta hematológica en al menos 1 linaje en la evaluación de respuesta primaria (IC del 95%: 25; 56).

Se observaron respuestas multilineales en 4/17 respondedores (24%) en la evaluación de respuesta inicial y en 9/17 respondedores (53%) en la última evaluación.

De los cinco pacientes que cumplieron los criterios de "hematopoyesis de tres linajes" especificados durante al menos ocho semanas y disminuyeron frente a **REVOLADE®**, los cinco pacientes han mantenido hematopoyesis de tres linajes desde que suspendieron el tratamiento durante un período medio de seguimiento de 20.6 meses (rango de 5.7 a 22.5 meses).

La mayoría de los respondedores cumplieron los criterios de respuesta plaquetaria (65%), seguidos de los criterios de respuesta de neutrófilos y hemoglobina (47% y 18% respectivamente). Los 15 respondedores que tenían al menos 2 evaluaciones de respuesta fueron evaluables para la evaluación de la duración de la respuesta y tuvieron una duración media de respuesta de 12.0 meses.

Nueve de los 17 respondedores tuvieron una mejor respuesta de múltiples linajes. De los 14 pacientes que ingresaron a la extensión, siete mejoraron en más de un linaje después de la continuación del tratamiento: cinco pacientes con respuesta uni-linaje mejoraron a respuesta de múltiples linajes (bi-o tri linaje) y dos pacientes con respuesta bi-linaje mejoraron la respuesta a trilineaje. Tres de los cuatro respondedores de bi-linaje también tuvieron mejoras significativas en la hemoglobina (> 1.5 g / dL); sin embargo, como su hemoglobina basal estaba por encima de 9 g / dL, no se cuenta que tengan una respuesta Bi o trilineaje .

El período sin transfusiones de plaquetas más largo en respondedores varió de 8 a 1,190 días con una mediana de aproximadamente 287 días. El período sin transfusión de glóbulos rojos más largo en los respondedores varió de 15 a 1,190 días con una mediana de aproximadamente 266 días. De los cinco pacientes que cumplieron con el protocolo

de criterios de "hematopoyesis de tres linajes" especificados durante al menos ocho semanas y que habían disminuido y retirado el **REVOLADE®**, todos ellos, los cinco pacientes han mantenido hematopoyesis de tres linajes desde que interrumpieron el tratamiento durante un período medio de seguimiento de 20.6 meses (rango de 5.7 a 22.5 meses).

VI.- CONTRAINDICACIONES

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

VII.- PRECAUCIONES GENERALES

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

Hepatotoxicidad

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

Datos clínicos

En estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI tratados con **REVOLADE®** se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparados contra placebo fase III en adultos con PTI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4.0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparados contra placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal ($3 \times \text{LSN}$) en el 4.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

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

En un ensayo clínico abierto, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa que recibieron Eltrombopag junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $> 1.5 \times \text{LSN}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de AAG refractario de monoterapia de fase II con un solo brazo, se informó, ALT o AST concurrentes $> 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $> 1.5 \times \text{LSN}$ en el 5% de los pacientes. La bilirrubina total $> 1.5 \times \text{ULN}$ se produjo en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la Dosis

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, en pacientes con PTI y AAG refractaria, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1 (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Lo que puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, deben evaluarse los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de

control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT $\geq 3 \times$ LSN en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times$ LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo.
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas clínicos de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

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

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

Lesión hepática grave

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

Descompensación hepática (administración junto con interferón): durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3.5 g/L) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

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

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

En los estudios en adultos con PTI se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETT) en 42 de 763 pacientes (5.5%). Estos ETT consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se identificaron casos de ETT a partir de ensayos clínicos en AAG refractaria, sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Dado que la dosis autorizada más alta se administra a los pacientes con indicación de AAG (150 mg / día) y debido a la naturaleza de la reacción, es de esperar que se produzcan ETT en la población de este paciente.

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

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

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

Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender la administración de Eltrombopag

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

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPOr) puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. La efectividad y la seguridad de **REVOLADE®** no se han establecido para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD. **REVOLADE®** no debe utilizarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD.

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

Cataratas

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

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

Se recomienda la monitorización rutinaria de los pacientes por cataratas.

Interferencia con las pruebas serológicas

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

VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de los riesgos

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

Datos de animales

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

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo**Anticoncepción**

Según los estudios de reproducción animal, **REVOLADE®** puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (*ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA*). Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en menos del 1% de tasa de embarazo) al usar **REVOLADE®** durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de suspender el tratamiento con **REVOLADE®**.

Esterilidad

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

IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad****Trombocitopenia inmune en pacientes adultos**

La seguridad de Eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratada (N=763) se evaluó con los datos obtenidos mediante estudios combinados, controlados con placebo y doble ciego TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los que (N= 403) pacientes fueron expuestos a **REVOLADE®** y (N=179) a placebo, y con los datos procedentes de los estudios abiertos finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas a medicamentos para la población de estudio de PTI en adultos (N=763) se muestran en la tabla 9.

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

Trombocitopenia inmune en pacientes pediátricos

La seguridad de eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos estudios (N=171) (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos fases, una doble ciego y otra abierta. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres fases de cohortes escalonadas, abierta y doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos en los estudios sobre PTI (Tabla 9) pueden manifestarse también en la población pediátrica con PTI. En la Tabla 10 se muestran las reacciones adversas a medicamentos que se producen adicionalmente en la población pediátrica de estudio de PTI (N=171).

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

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

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: ESTUDIOS CLÍNICOS*) se evaluó la seguridad de **REVOLADE®** administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica grave que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento en este estudio,

y 92 fueron incluidos en la cohorte en el que se instauró simultáneamente el tratamiento con **REVOLADE®**, h-ATG y la ciclosporina en la dosis e indicaciones recomendadas (la indicación de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de **REVOLADE®** una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y la ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a **REVOLADE®** en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83.7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92) se muestran en la Tabla 11.

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

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

La seguridad del eltrombopag en la anemia aplásica grave se evaluó en un estudio de un solo grupo abierto (N = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de seis meses y 7 pacientes (16%) durante más de un año (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAG (N=43) se muestra en la Tabla 12.

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

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

Resumen tabulado de reacciones de ensayos clínicos

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

Tabla 9. Reacciones adversas de medicamentos en la población de estudio de PTI en adultos (N=763)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4.2	Común
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12.6	Muy común
Náusea	11.1	Muy común
Vómito	7.3	Común
Boca seca	0.9	Poco común
Trastornos oculares		
Cataratas	5.0	Común
Trastornos hepato biliares		
Incremento de las concentraciones de alanina aminotransferasa	10.5	Muy común
Hiperbilirrubinemia	1.8	Común

Incremento de las concentraciones de aspartato aminotransferasa	9.7	Común
Daño hepático inducido por fármacos	0.1	Poco común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	3.0	Común
Exantema	7.5	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10.5	Muy común
Dolor musculoesquelético (incl. Dolor torácico musculoesquelético)	3.7	Común
Mialgia	4.2	Común
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5.5	Común
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1.2	Común

Tabla 10. Reacciones adversas adicionales de medicamentos en la población pediátrica del estudio de PTI Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) (N=171)

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

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

Tabla 11. Reacciones adversas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92)

REVOLADE® en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4.3	Común

Diarrea	3.3	Común
Dolor abdominal	3.3	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7.6	Común
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5.4	Común
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	29.3	Muy común
Aspartato-aminotransferasa elevada	17.4	Muy común
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17.4	Muy común

En la cohorte tratada con **REVOLADE®** entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15.2% y el 2.2% para la AST, del 26.4% y el 4.3% para la ALT y del 12.1% y el 1.1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de **REVOLADE®** en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAG sin terapia inmunosupresora previa se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos). El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6.1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con **REVOLADE®** entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6.1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento con **REVOLADE®**.

Tabla 12. Reacciones adversas a medicamentos en la población del estudio AAG (N=43)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20.9	Muy común
Mareo	14.0	Muy común
Trastornos oculares		
Cataratas	2.3	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	23.3	Muy común
Tos	14.0	Muy común

Rinorrea	11.6	Muy común
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	32.6	Muy común
Diarrea	20.9	Muy común
Dolor abdominal	11.6	Muy común
Trastornos hepato biliares		
Incremento en la concentración de trasaminasas	11.6	Muy común
Hiperbilirrubinemia	4.7	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	7.0	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	11.6	Muy común
Dolor en extremidades	18.6	Muy común
Espasmos musculares	11.6	Muy Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Cansancio	30.2	Muy común
Pirexia	14.0	Muy común

En el estudio abierto de un solo brazo en pacientes con AAG se efectuaron aspirados de médula ósea para detectar posibles anomalías citogenéticas. Se notificaron anomalías citogenéticas nuevas en ocho pacientes, cinco de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la aprobación de eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia, que, por lo tanto, se clasifica como no conocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA.

Tabla 13. Reacciones adversas a los medicamentos identificadas durante el uso posterior a la aprobación

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Decoloración de la piel *

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

X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Efectos de otros medicamentos sobre REVOLADE®

Ciclosporina

Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) la administración de una dosis única de eltrombopag **REVOLADE®** 50 mg con 200 mg de ciclosporina disminuyó la C_{max} y el ABC (inf) de eltrombopag en un 25% (90% CI: 15%, 35%) y 18% (90% CI: 8%, 28%), respectivamente. La administración conjunta de 600 mg de ciclosporina disminuyó la C_{max} y el ABC (inf) de eltrombopag en un 39% (90%

CI: 30%, 47%) y 24% (90% CI: 14%, 32%), respectivamente. Se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Al coadministrar el eltrombopag con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos plaquetarios.

Cationes polivalentes (quelación)

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

Lopinavir/ritonavir

La co-administración de **REVOLADE®** con lopinavir/ritonavir pueden causar una disminución en la concentración de Eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la co-administración de dosis única de **REVOLADE®** 100 mg con dosis repetidas de 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción de Eltrombopag en plasma, $ABC_{(0-inf)}$ en un 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con lopinavir/ritonavir debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de eltrombopag.

Inhibidores de la proteasa del VHC

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

Efectos de REVOLADE® sobre otros medicamentos

Rosuvastatina

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

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

Sustratos del citocromo P450

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

Inhibidores de la proteasa del VHC

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

Interacción con alimentos o líquidos

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

XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En general, estos hallazgos fueron leves (Grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios controlados con placebo, se reportaron como eventos adversos el incremento en las concentraciones de ALT en 5.7% y 4.0% de los pacientes tratados con **REVOLADE®** y placebo, respectivamente.

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

Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta

Se identificaron casos aislados de daño hepático severo en ensayos clínicos. La elevación de los valores de laboratorio de hígado se produjo aproximadamente tres meses después del inicio de **REVOLADE®**. En todos los casos, el evento se resolvió después de la interrupción de **REVOLADE®**. No se identificaron casos de ensayos clínicos en AAG refractario, sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Dado que la dosis autorizada más alta se administra a los pacientes en la indicación de AAG (150 mg / día) y debido a la naturaleza de la reacción, se puede esperar una lesión hepática inducida por fármacos en la población de este paciente.

XII.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.**Farmacología de seguridad y toxicidad de dosis repetidas**

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a seis veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, se observaron cataratas en ratones después de seis semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en

ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con cuatro veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI. A dosis no toleradas en ratas juveniles predestete dosificadas entre los días 4 y 32 (que equivalían aproximadamente a un humano de 2 años al final del período de dosificación), se observaron opacidades oculares (histología no realizada) a 9 veces el máximo exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a 75 mg / día, basado en el ABC. Sin embargo, no se observaron cataratas en ratas jóvenes que recibieron dosis toleradas a 5 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI, según el ABC. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición dos veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbilidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de dos años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja fue 1.2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron cuatro y dos veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

El eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la $C_{m\acute{a}x}$ y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Toxicidad reproductiva

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

Estudios de animales juveniles

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

XIII. - DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: **Oral**

Método de administración.

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

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

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

Trombocitopenia inmune

La dosis más baja de eltrombopag debe ser usada para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50,000/\mu\text{L}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. Eltrombopag no debe usarse para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

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

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

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

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y se debe modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 14. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50,000/\mu\text{L}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá una biometría hemática mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 14. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI (Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años)

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50,000/ μL después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día [#]
$\geq 200,000/\mu\text{L}$ a $\leq 400,000/\mu\text{L}$	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400,000/ μL	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150,000/ μL , reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

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

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

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

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

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

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

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave

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

No se debe sobrepasar la dosis inicial de **REVOLADE®**.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

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

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

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

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

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

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

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

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

Tabla 15. Posología de la terapia de inmunosupresión estándar administrando REVOLADE® de acuerdo con el estudio pivotal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina* (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C_{min} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	<u>Pacientes de 12 años en adelante:</u> 3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).

	Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95: 3 mg/kg (según el peso corporal normalizado) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). <u>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:</u> 6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). <u>Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u> 6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).
Ciclosporina (dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)	<u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u> Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.
<i>* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.</i> <i># Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.</i>	

Supervisión y ajuste de la dosis de REVOLADE®

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

La pauta posológica de **REVOLADE®** /Promacta se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 16

En la Tabla 17 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de **REVOLADE®** para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 16. Ajuste de la dosis de REVOLADE® en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave.

Numero de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuestas
---------------------	---------------------------------

> 200 000/μl a ≤ 400 000/μl	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en ≥ 50 000/μl. En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
> 400 000/μl	Suspender el tratamiento con REVOLADE® durante una semana. Cuando el número de plaquetas sea < 200 000/μl, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*
* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade/Promacta una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.	

Tabla 17. Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de función hepática	<u>Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) > 6 × LSN:</u> Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 5 × límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con REVOLADE® con la misma dosis. <u>Aumento de la ALT > 6 × LSN después de la reanudación de REVOLADE® (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</u> Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días. <u>Si la ALT se mantiene en > 6 × LSN al repetir los análisis sanguíneos:</u> Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 5 × LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior. <u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT > 6 × LSN:</u> Reducir la dosis diaria de REVOLADE® en 25 mg hasta que la ALT sea < 5 × LSN. No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).
Eventos tromboembólicos	Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con REVOLADE®: Suspender el tratamiento, pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número

	disminuya a menos de 20 000/ μ l o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.
--	--

Suspensión del tratamiento

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

También se debe suspender el tratamiento con **REVOLADE®** si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 16) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 17).

Anemia aplásica grave

Adultos

Esquema posológico inicial

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

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

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con eltrombopag (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 50,000/\mu$ l. La dosis diaria de 150 mg no debe ser excedida. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 18.

Tabla 18. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50,000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental/sudoriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200,000/\mu$ l a $\leq 400,000/\mu$ l en cualquier momento	Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400,000/ μ l	Suspender temporalmente la administración de eltrombopag al menos una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150,000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400,000/ μ l después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de eltrombopag	Suspender definitivamente el tratamiento con eltrombopag.

Disminución gradual de la dosis en caso de respuesta en las tres series (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas > 50,000/ μ l, una cifra de hemoglobina es > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es > $1 \times 10^9/l$ durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, la administración de eltrombopag se debe descontinuar y monitorear con biometrías

hemáticas. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30,000/ μ l, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de $0.5 \times 10^9/l$, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

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

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES (todas las indicaciones)

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT $> 5 \times$ LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con **REVOLADE®** y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

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

XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

Tratamiento

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

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

XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

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

XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperaturas inferiores a 30° y en lugar seco.

XVII.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se recomienda durante el embarazo y lactancia.

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

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

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

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:
NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

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

Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3,
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de
México, México.

®Marca Registrada

CDS: 15-Sep-2022

NPI: Ene. 2023

TN. N/A