

Ref.: MT597071/14

Reg. I.S.P. N° F-19657/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**REVOLADE**

Eltrombopag olamina

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Comprimidos de 25 mg**

25 mg de Eltrombopag olamina

Cada comprimido recubierto contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag como ácido libre.

Los comprimidos de 25 mg son ~~redondos, biconvexos, de color blanco, recubiertos y grabados con 'GS NX3' y '25' en un lado~~ **(colocar características del comprimido según lo autorizado en el registro sanitario)**

**Comprimido de 50 mg**

50 mg de eltrombopag olamina

Cada comprimido recubierto contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag como ácido libre

Los comprimidos de 50 mg son ~~redondos, biconvexos, de color café, recubiertos y grabados con 'GS UFU' y '50' en un lado~~ **(colocar características del comprimido según lo autorizado en el registro sanitario)**

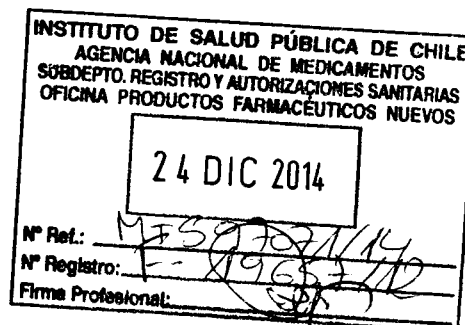
**PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

**INDICACIONES**

Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopenica idiopática (PTI) crónica, que han tenido una respuesta insuficiente a corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía. Debe ser empleado solamente en pacientes con PTI, cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica aumenta el riesgo de sangramiento. No debe ser empleado para intentar la normalización del recuento plaquetario.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

REVOLADE está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón.
- Optimizar la terapia basada en interferón.

~~REVOLADE está indicado para el tratamiento de citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG) quienes han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.~~

**Tratamiento de pacientes con anemia aplásica grave quienes han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.****DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

Los regímenes posológicos con REVOLADE deben ser individualizados en base al recuento plaquetario del paciente.

En la mayoría de los pacientes, los incrementos mensurables en el recuento plaquetario toman 1-2 semanas (véanse *Estudios clínicos*).

REVOLADE debe tomarse cuando menos cuatro horas antes o después de cualquier producto tales como antiácidos, productos lácteos ~~diarios~~, o suplementos minerales que contienen cationes polivalentes (p.ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (véase *Interacciones, Farmacocinética – Absorción*).

REVOLADE puede tomarse con alimentos conteniendo poco (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio (véase *Interacciones, Farmacocinética*).

**Adultos*****Trombocitopenia Inmune Crónica (idiopática)***

Use la dosis más baja de REVOLADE para lograr y mantener un recuento plaquetario  $\geq 50.000/\mu\text{L}$ . Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use REVOLADE para normalizar el recuento plaquetario. En estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 a 2 semanas después de iniciar REVOLADE, y disminuyó dentro de 1 a 2 semanas después de la discontinuación.

**Régimen de dosificación inicial**

La dosis inicial recomendada de REVOLADE consiste en 50 mg administrados una vez al día. **Para pacientes con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwanesees, Coreanos o Tailandeses) REVOLADE debe iniciarse a una dosis**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

reducida de 25 mg una vez al día (véase *Farmacología Clínica, Poblaciones Especiales*).

### Vigilancia y ajuste de las dosis

Después de iniciar el tratamiento con REVOLADE, ajuste la dosis para alcanzar y mantener un recuento plaquetario  $\geq 50.000/\mu\text{L}$ , según sea necesario, para reducir el riesgo de hemorragia. No exceda una dosis de 75 mg al día.

Se deben vigilar con regularidad las pruebas de hematología clínica y función hepática a lo largo de la terapia con REVOLADE, modificando la dosis de REVOLADE con base en los recuentos plaquetarios, tal como se describe en la Tabla 1. Durante la terapia con REVOLADE, se deben evaluar semanalmente los hemogramas completos (HCs), incluyendo recuento plaquetario y análisis de sangre periférica, hasta que se haya alcanzado un recuento plaquetario estable ( $\geq 50.000/\mu\text{L}$  durante cuando menos 4 semanas). Posteriormente, se deberán obtener mensualmente HCs que incluyan recuentos plaquetarios y análisis de sangre periférica.

De acuerdo a lo que se indique clínicamente, se debe utilizar el menor régimen posológico efectivo para mantener los recuentos plaquetarios.

**Tabla 1 Ajustes posológicos de REVOLADE en pacientes con PTI**

Recuento plaquetario	Ajuste posológico o respuesta
< 50.000/ $\mu\text{L}$ después de al menos 2 semanas de terapia	Incremente la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día.
$\geq 200.000/\mu\text{L}$ a $\leq 400.000/\mu\text{L}$	Disminuya la dosis diaria en 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de éste y cualquier ajuste posológico subsiguiente.
> 400.000/ $\mu\text{L}$	Suspenda la administración de REVOLADE; incremente la frecuencia de la vigilancia plaquetaria a dos veces por semana.  Una vez que el recuento plaquetario sea < 150.000/ $\mu\text{L}$ , reinicie la terapia a una dosis diaria más baja

Después de cualquier ajuste posológico en REVOLADE, se deben vigilar los recuentos plaquetarios cuando menos semanalmente durante 2 ó 3 semanas. Espere cuando menos 2 semanas para ver el efecto de cualquier ajuste posológico en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar otro ajuste posológico. **En pacientes con cualquier tipo de**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

***cirrosis hepática (por ejemplo, insuficiencia hepática), espere tres semanas antes de aumentar la dosis (véase Poblaciones, Advertencias y Precauciones).***

El ajuste posológico estándar, ya sea decremento o incremento, sería de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pocos pacientes se podría requerir la combinación de distintas potencias de tabletas administradas en días diferentes.

**Discontinuación**

Se deberá suspender el tratamiento con REVOLADE si el recuento plaquetario no aumenta a un nivel suficiente para evitar una hemorragia clínicamente importante después de cuatro semanas de tratamiento con REVOLADE a una dosis de 75 mg una vez al día.

**Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica (VHC)**

Revolade puede causar Hepatotoxicidad. Utilizado en combinación con interferon y Ribavirina en pacientes con Hepatitis Crónica C, puede incrementar el riesgo de descompensación Hepática. Monitoree el recuento plaquetario cada semana durante el tratamiento antiviral hasta alcanzar un recuento plaquetario estable. De ahí en adelante mensualmente debe obtenerse un hemograma, incluyendo recuento plaquetario y frotis de sangre periférica.

Cuando se administre REVOLADE en combinación con terapia antiviral deberá tener en cuenta la información para prescribir completa de los respectivos productos medicinales co-administrados para una mejor comprensión de los detalles de la administración.

Use la dosis más baja de REVOLADE para lograr y mantener el recuento plaquetario requerido para iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use REVOLADE para normalizar el recuento plaquetario. En los estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 semana de iniciar REVOLADE.

**Régimen de dosificación inicial**

Inicie REVOLADE a dosis de 25 mg una vez al día. ~~No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con VHC con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwaneses, Coreanos o Tailandeses), o pacientes con insuficiencia hepática leve.~~

**Vigilancia y ajuste de las dosis**

Ajuste la dosis de REVOLADE en aumentos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario para alcanzar el recuento plaquetario requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase *Tabla 2*). Monitoree el recuento plaquetario cada semana antes de iniciar el tratamiento antiviral.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Durante el tratamiento antiviral ajuste la dosis de REVOLADE según sea necesario para evitar la reducción de la dosis de peginterferón. Monitoree el recuento plaquetario cada semana durante el tratamiento antiviral hasta alcanzar un recuento plaquetario estable. De ahí en adelante mensualmente debe obtenerse un hemograma, incluyendo recuento plaquetario y frotis de sangre periférica.

No exceder la dosis de 100 mg de REVOLADE una vez al día.

Para instrucciones de dosificación específicas de peginterferón alfa o ribavirina, refiérase a la respectiva información para prescripción.

**Tabla 2 Ajustes de dosis de REVOLADE en pacientes con VHC durante tratamiento antiviral**

Recuento plaquetario	Ajuste de dosis o respuesta
< 50.000/ $\mu$ L después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento	Aumente la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq 200.000/\mu$ L a $\leq 400.000/\mu$ L	Disminuya la dosis en 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de éste y cualquier otro ajuste de dosis subsecuente.
> 400.000/ $\mu$ L	Suspenda REVOLADE; aumente la frecuencia del monitoreo plaquetario a dos veces a la semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150.000/ $\mu$ L, reinicie el tratamiento a la dosis diaria más baja*.

\* Para pacientes recibiendo 25 mg de REVOLADE una vez al día, debe considerarse para reiniciar la dosis de 12,5 mg una vez al día o alternativamente a la dosis de 25 mg día por medio.

### Discontinuación

En pacientes con VHC genotipo 1/4/6 en pacientes que no hayan logrado respuesta virológica a la semana 12, independientemente de la decisión de continuar el tratamiento con interferón, debe considerarse la discontinuación de REVOLADE. Si el ARN-VHC permanece detectable después de 24 semanas de tratamiento, debe discontinuarse el tratamiento con REVOLADE.

Debe terminarse el tratamiento con REVOLADE cuando se discontinúe la terapia antiviral. En caso de respuesta excesiva del recuento plaquetario, tal y como se señala en la Tabla 2, o anomalías importantes en las pruebas de funcionamiento hepático puede

Ref.: MT597071/14

Reg. I.S.P. N° F-19657/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

requerirse discontinuarse el tratamiento con REVOLADE (véase *Advertencias y Precauciones*).

**Anemia Aplásica Grave (AAG)**

**Régimen de dosificación inicial**

Iniciar REVOLADE a la dosis de 50 mg una vez al día. Para pacientes con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwaneses, Coreanos o Tailandeses) REVOLADE debe iniciarse a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.

**Monitoreo y ajuste de dosis**

La respuesta hematológica requiere ajuste de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tomar hasta 16 semanas después de iniciar REVOLADE (véase Estudios Clínicos). Ajuste la dosis de REVOLADE con aumentos de 50 mg cada 2 semanas tanto como sea necesario hasta lograr un recuento plaquetario objetivo de  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . No exceda la dosis de 150 mg al día. Monitoree clínicamente y con pruebas de laboratorio la hematología y la función hepática regularmente durante el tratamiento con REVOLADE y modifique el régimen de dosificación de REVOLADE basándose en recuentos plaquetarios tal como se indica en la Tabla 3.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

**Tabla 3 Ajustes de dosis de REVOLADE en pacientes con anemia aplásica grave**

Recuento plaquetario	Ajuste de dosis o respuesta
< 50.000/ $\mu$ L después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento	Aumente la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. Para pacientes con ancestros del este asiático o aquellos con insuficiencia hepática tomando 25 mg una vez al día, aumente la dosis a 50 mg/ día previamente a iniciar los aumentos de 50 mg de la dosis.
$\geq$ 200.000/ $\mu$ L a $\leq$ 400.000/ $\mu$ L en cualquier momento	Disminuya la dosis diaria en 50 mg. Espere 2 semanas para evaluar la respuesta a éste y a cualquier ajuste subsecuente.
> 400.000/ $\mu$ L	Suspenda REVOLADE durante un mínimo de una semana.  Una vez que el recuento plaquetario sea < 150.000/ $\mu$ L, reinicie el tratamiento pero reduciendo 50 mg la dosis.
> 400.000/ $\mu$ L después de 2 semanas de tratamiento a la dosis más baja de REVOLADE	Discontinúe REVOLADE

Ajustando dosis en respondedores de las tres líneas celulares (leucocitos, eritrocitos, y plaquetas)

Una vez que el recuento plaquetario sea > 50.000/ $\mu$ L, la hemoglobina sea > 10 g/dL en ausencia de transfusión de glóbulos rojos, y un recuento absoluto de neutrófilos >  $1 \times 10^9/L$  durante más de 8 semanas, la dosis de REVOLADE debe reducirse hasta un 50 %. Si los recuentos permanecen estables después de 8 semanas a las dosis reducidas, entonces discontinúe REVOLADE y monitoree los recuentos sanguíneos. Si los recuentos plaquetarios disminuyen a < 30.000/ $\mu$ L, la hemoglobina a < 9 g/dL o los neutrófilos absolutos a <  $0,5 \times 10^9/L$ , REVOLADE puede reiniciarse a la dosis previa.

#### Discontinuación

Si no ha ocurrido respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con REVOLADE, discontinúe el tratamiento. Considere la discontinuación de REVOLADE si se observan nuevas anormalidades citológicas (véase Reacciones Adversas). Excesivas respuestas en el recuento plaquetario (como se señaló en la Tabla 3) o alteraciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

importantes en las pruebas hepáticas también requiere de la discontinuación de REVOLADE (vease Advertencias y Precauciones).

**Poblaciones*****Personas de edad avanzada***

Existen datos limitados sobre el uso de REVOLADE en pacientes de 65 años de edad y mayores. En los estudios clínicos de REVOLADE, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad de REVOLADE entre sujetos de cuando menos 65 años de edad y sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas reportadas, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no es posible descartar que se produzca mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad. (Véase *Farmacología clínica, poblaciones especiales*)

***Insuficiencia hepática***

Debe tenerse precaución cuando se administre REVOLADE a pacientes con PTI con insuficiencia hepática (puntuación  $\geq 5$  de la escala Child-Pugh) (véase *Advertencias y Precauciones*).

Si se considera necesario el uso de REVOLADE para pacientes con PTI con insuficiencia hepática la dosis inicial debe ser 25 mg una vez al día. Después del inicio de REVOLADE en pacientes con insuficiencia hepática espere 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Los pacientes ~~trombocitopénicos~~ con insuficiencia hepática por VHC crónica y pacientes con anemia aplásica grave con insuficiencia hepática deben iniciar REVOLADE a dosis de 25 mg una vez al día (véase *Farmacología clínica, poblaciones especiales*).

- ***Niños***

No se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de REVOLADE en niños.

***Pacientes de Asia Oriental***

En pacientes ~~con PTI~~ de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos, o Tailandeses), incluyendo aquellos con insuficiencia hepática, ~~se podría contemplar el inicio de una terapia con~~ REVOLADE debe iniciarse a una dosis ~~reducida~~ de 25 mg administrados una vez al día (véase *Farmacología clínica, poblaciones especiales*).

~~Inicie REVOLADE a la dosis de 25 mg una vez en pacientes trombocitopénicos con ascendencia del este asiático con VHC crónica (véase *Farmacología clínica, poblaciones especiales*).~~



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

Se debe seguir vigilando el recuento plaquetario de los pacientes y seguir los criterios estándar para una modificación adicional de la dosis.

~~Para pacientes con ascendencia del este asiático con PTI o VHC con insuficiencia hepática inicie REVOLADE a la dosis de 25 mg una vez al día (véase Farmacología clínica, poblaciones especiales).~~

**CONTRAINDICACIONES**

No se conocen contraindicaciones asociadas con REVOLADE.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

**Vigilancia hepática:** La administración de REVOLADE puede ocasionar anomalías hepato biliares de laboratorio. En estudios clínicos con PTI crónica realizados con REVOLADE, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT) y bilirrubina indirecta (véase *Reacciones Adversas*).

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en PTI crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5,7 % y 4,0 % de los pacientes tratados con REVOLADE y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con REVOLADE y placebo respectivamente. La administración de REVOLADE en combinación con terapia con peginterferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total  $\geq 1,5$  x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con REVOLADE y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALAT, ASAT y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con REVOLADE, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubinemia se encuentra elevada, cuantifique bilirrubina directa e indirecta. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas repitiendo las pruebas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspense la administración de REVOLADE si se producen incrementos en las concentraciones de ALAT ( $\geq 3X$  el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas  $\geq 3$  X la basal antes del tratamiento y:

- sean progresivos, o
- sean persistentes durante  $\geq 4$  semanas, o,
- estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o
- estén acompañados por síntomas clínicos de lesión hepática o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar REVOLADE a pacientes con enfermedades hepáticas.

En PTI crónica y AAG utilice una dosis inicial más baja de REVOLADE cuando lo administre a pacientes con (insuficiencia hepática) (véase *Dosis y Administración*).

***Descompensación hepática (Uso con interferón):***

Revolade puede causar Hepatotoxicidad. Utilizado en combinación con Interferon  $\gamma$  y co Ribavirina en pacientes con Hepatitis C, puede incrementar el riesgo de descompensación Hepática. Monitoree el recuento plaquetario cada semana durante el tratamiento antiviral hasta alcanzar un recuento plaquetario estable. De ahí en adelante mensualmente debe obtenerse un hemograma, incluyendo recuento plaquetario y frotis de sangre periférica.

Los pacientes VHC crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC donde REVOLADE fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con REVOLADE (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina ( $< 3,5$  g/dL) o valor basal  $\geq 10$  del Modelo para Enfermedad Hepática en Estadio Final (End-Stage Liver Disease - MELD por sus siglas en Inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. REVOLADE debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

**Complicaciones trombóticas/tromboembólicas:** Los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos realizados con REVOLADE en PTI, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre REVOLADE a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., Factor V de Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). El recuento de plaquetas debe monitorearse estrechamente y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de REVOLADE si excede los niveles objetivo (véase *Dosis y Administración*).

En estudios de PTI, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos en 17 de 446 sujetos (3,8 %). Los eventos tromboembólicos (TEE por sus siglas en inglés) incluyeron: embolismo que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de PRIND (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse REVOLADE en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación  $\geq 5$  de la escala Child-Pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre REVOLADE a pacientes con insuficiencia hepática (véase *Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con REVOLADE experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEEs. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con REVOLADE versus  $< 1$  % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEEs se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica ( $n = 288$ , **población de seguridad**) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de REVOLADE una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron REVOLADE experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200.000  $\mu$ L.

REVOLADE no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

**Hemorragia después de suspender la administración de REVOLADE:** Después de suspender el tratamiento con REVOLADE, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas (véase *Estudios Clínicos*), lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con REVOLADE.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg*****Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular:***

Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo REVOLADE, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con REVOLADE, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de REVOLADE, realice un hemograma completo (FGBC) con fórmula leucocitaria (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine la citología de sangre periférica en búsqueda de nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de lágrima (dacriocitos) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con REVOLADE y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

***Neoplasias y progresión de las Neoplasias:*** Existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del TPO-R son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los síndromes mielodisplásicos (del inglés, MDS). A lo largo de los estudios clínicos realizados en ~~ITP~~ PTI (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y REVOLADE. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de REVOLADE con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

***Cataratas:*** Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de REVOLADE realizados en roedores (véase *Información No Clínica*). Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo.

Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1.439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de REVOLADE y 5 % del grupo placebo.

**INTERACCIONES**

***Rosuvastatina:*** En estudios *in vitro* se demostró que el eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino un inhibidor de este transportador. En estudios *in vitro* también se demostró que el eltrombopag es un sustrato y un inhibidor de la proteína resistente a cáncer de mama (BCRP). Cuando se administró REVOLADE y rosuvastatina de manera concomitante en un estudio clínico de interacciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

medicamentosas (véase *Farmacocinética*), hubo un incremento en el nivel de exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administre REVOLADE de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis de rosuvastatina y emprender una vigilancia cuidadosa. En estudios clínicos realizados con REVOLADE, se recomendó una reducción de 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y REVOLADE. La administración concomitante de REVOLADE y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe realizarse con precaución.

*Cationes polivalentes (quelación):* El eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc (véase *Farmacocinética*). Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como complementos minerales, deben ser administrados con una diferencia de cuando menos cuatro horas de la dosificación con REVOLADE, a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de eltrombopag (véase *Dosis y Administración*).

*Interacción con alimentos:* La administración de una dosis única de 50 mg de REVOLADE con un desayuno estándar, alto en contenido de calorías y grasas que incluyó productos lácteos, redujo el  $AUC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag en un 59 % (IC del 90 %: 54 %, 64 %) y la  $C_{max}$  en un 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %). Los alimentos con bajo contenido de calcio [ $<50$  mg de calcio], incluyendo fruta, jamón de carne magra, carne de res, jugo de frutas no fortificado (sin adición de calcio, magnesio, hierro), leche de soya no fortificada y cereales no fortificados, no afectaron significativamente el nivel de exposición plasmática al eltrombopag, independientemente de su contenido de calorías y grasas (véase *Dosis y Administración*).

*Lopinavir/ritonavir:* La co-administración de REVOLADE con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) 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 LPV/RTV 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción de eltrombopag en plasma,  $AUC_{(0-\infty)}$  en un 17 % (90 % IC: 6,6 %, 26,6 %). Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se co-administre REVOLADE con LPV/RTV. Debe monitorearse estrechamente el recuento de plaquetas para asegurar un manejo médico apropiado de la dosis de REVOLADE cuando el tratamiento con lopinavir/ritonavir se inicie o se descontinúe.

**Embarazo y Lactancia**

El eltrombopag no fue teratogénico cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero ocasionó una baja incidencia de costillas cervicales (una variación fetal) y una reducción en el peso corporal del feto a dosis tóxicas para las madres (véase *Información No Clínica*).

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de REVOLADE en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de REVOLADE en el embarazo humano.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

REVOLADE debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Se desconoce si el eltrombopag se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de REVOLADE en madres lactantes, a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo para el lactante.

**Efectos en la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria**

No se han realizado estudios para investigar el efecto que produce REVOLADE en la capacidad para conducir u operar maquinaria. A partir del perfil farmacológico del eltrombopag, no se prevé un efecto perjudicial en dichas actividades. Al contemplar la capacidad del paciente para desempeñar tareas que requieran discernimiento y habilidades motoras y cognitivas, se deben tener presentes el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de REVOLADE.

**REACCIONES ADVERSAS**

Los perfiles de seguridad y eficacia de REVOLADE han sido demostrados en dos estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (TRA102537 RAISE y TRA100773B), realizados en adultos con PTI crónica tratada previamente. En el estudio RAISE, 197 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, REVOLADE (n=135) a placebo (n=62). Los sujetos recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 meses. En el estudio TRA100773B, 114 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y tratados durante un periodo de hasta 42 días con placebo (n=38) o bien, con REVOLADE (n=76).

ENABLE 1 (TPL103922 N=716) y ENABLE 2 (TPL108390 N=805) fueron estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos que evaluaron la eficacia y seguridad de REVOLADE en sujetos trombocitopénicos con infección VHC quienes, por otro lado, se consideraron elegibles para iniciar el tratamiento antiviral (*véase Estudios Clínicos*)

En los estudios de VHC se evaluó la seguridad en todos los sujetos randomizados quienes participaron en doble ciego en la Parte 2 del ENABLE 1 (REVOLADE tratamiento N=449, placebo N=232) y ENABLE 2 (REVOLADE tratamiento N=506, placebo N=252). Los sujetos fueron analizados de acuerdo al tratamiento recibido (población total evaluada en doble ciego para seguridad, REVOLADE N=955 y placebo N=484).

La seguridad de REVOLADE en anemia aplásica grave se evaluó en un estudio de un brazo y abierto (N=43) en el que 11 pacientes (26 %) fueron tratados durante > 6 meses y 7 pacientes (16 %) fueron tratados durante > 1 año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con REVOLADE fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clases de sistemas de órganos según el MedDRA y por frecuencia de incidencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000

A continuación se presentan las reacciones adversas identificadas en sujetos tratados con REVOLADE.

**En la población de los estudios de PTI****Infecciones e infestaciones**

<i>Comunes</i>	Faringitis Infección urinaria
----------------	----------------------------------

~~En la población de los estudios de PTI~~

**Trastornos gastrointestinales**

<i>Muy comunes</i>	Náuseas Diarrea
<i>Comunes</i>	Boca seca Vómito.

**Trastornos hepatobiliares**

<i>Comunes</i>	Incremento en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (ASAT) Incremento en las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALAT)
----------------	--

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

<i>Comunes</i>	Alopecia Exantema
----------------	----------------------

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

<i>Comunes</i>	Dolor de espalda Dolor torácico musculoesquelético Dolor musculoesquelético Mialgia
----------------	--

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

**Poblacion del estudio VHC (REVOLADE en combinación con tratamiento anti-viral con interferón).**

**Trastornos en sangre y sistema linfático**

*Muy común* Anemia

**Trastornos del metabolismo y nutrición**

*Muy común* Disminución del apetito

**Trastornos Psiquiátricos**

*Muy común* Insomnio

**Trastornos del sistema nervioso**

*Muy común* Cefalea

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

*Muy común* Tos

**Trastornos Gastrointestinales**

*Muy común* Náusea  
Diarrea

**Trastornos Hepatobiliares**

*Común* Hiperbilirrubinemia

**Trastornos de piel y tejido subcutáneo**

*Muy común* Prurito  
Alopecia

**Trastornos musculo-esquelético y del tejido conectivo**

*Muy común* Mialgia

**Trastornos generales y otras condiciones administrativas**

*Muy común* Fatiga  
Pirexia  
Calambres  
Astenia  
Edema periférico  
Sintomatología similar a la influenza

**Estudio de la población con AAG**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

**Trastornos del sistema nervioso**

Muy Común            Cefalea

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

Muy Común            Tos  
                              Disnea  
                              Dolor orofaríngeo  
                              Rinorrea

**Trastornos gastrointestinales**

Muy Común            Dolor abdominal  
                              Diarrea  
                              Náusea

**Trastornos hepato-biliares**

Muy Común            Aumento de transaminasas

**Trastornos de piel y tejidos subcutáneos**

Muy Común            Equimosis

**Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo**

Muy Común            Artralgia  
                              Espasmos musculares  
                              Dolor en extremidades

**Trastornos generales y otras condiciones**

Muy Común            Mareo  
                              Fatiga  
                              Neutropenia febril  
                              Pirexia

En el estudio de un brazo, y abierto en AAG, los pacientes fueron evaluados mediante aspirado de médula ósea para buscar anomalías citológicas. En siete pacientes se reportó una nueva anomalía citológica, incluyendo 5 pacientes que presentaron cambios en el cromosoma 7.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

**Datos Posteriores a la Comercialización**

~~Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización.~~

Durante el uso post-aprobación de eltrombopag se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estas incluyen reportes de casos espontáneos así como eventos adversos serios de registros, estudios de investigación patrocinados, estudios clínicos farmacológicos y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

**Trastornos vasculares**

Raros            Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda

**SOBREDOSIS****Síntomas y Signos**

En los estudios clínicos, hubo un reporte de sobredosis donde el sujeto ingirió 5.000 mg de REVOLADE. 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 ingestión alcanzaron un máximo de 1,6 x ULN en ASAT, 3,9 x ULN en ALAT, y 2,4 x ULN en bilirrubina total. Los recuentos plaquetarios fueron de 672.000/ $\mu$ L en el día 18 posterior a la ingestión, y el recuento plaquetario máximo fue de 929.000/ $\mu$ L.

Todos los eventos se resolvieron sin secuela alguna después del tratamiento.

**Tratamiento**

En caso de una sobredosis, los recuentos plaquetarios podrían aumentar de manera excesiva, dando como resultado complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de una sobredosis, contemple la administración oral de alguna preparación que contenga cationes metálicos, como preparaciones de calcio, aluminio o magnesio, a fin de quelar el eltrombopag y limitar así el nivel de absorción. Vigile estrechamente los recuentos plaquetarios. Reinicie el tratamiento con REVOLADE de conformidad con las recomendaciones posológicas y de administración (*véase Dosis y Administración*).

Como el 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinamia

##### **Mecanismo de Acción**

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-R). El eltrombopag interactúa con el dominio transmembranoso del TPO-R humano e inicia cascadas de señalización similares, mas no idénticas, a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo así la proliferación y diferenciación de los megacariocitos a partir de las células precursoras de la médula ósea.

##### **Efectos Farmacodinámicos**

REVOLADE difiere de la TPO con respecto a los efectos en la agregación plaquetaria. A diferencia de la TPO, el tratamiento con REVOLADE de 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

En la Tabla 3 1 se presentan los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag después de la administración de REVOLADE a pacientes con PTI.

**Tabla 3 1 Medias Geométricas de los Parámetros Farmacocinéticos de Eltrombopag Plasmático en Estado Estacionario (IC del 95 %) en Adultos con Púrpura Trombocitopénica Idiopática**

Régimen de REVOLADE	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$ABC_{(0-\tau)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )
50 mg una vez al día (n=34)	8,01 (6,73 - 9,53)	108 (88-134)
75 mg una vez al día (n=26)	12,7 (11,0 - 14,5)	168 (143-198)

Los datos concentración-tiempo de eltrombopag plasmático colectado en 590 sujetos con VHC enrolados en estudios Fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con datos de sujetos con VHC enrolados en el estudio Fase II TPL102357 y una población de pacientes adultos sanos para un análisis PK. Se presentan  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-\tau)}$

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

de eltrombopag plasmático estimados para pacientes con VHC enrolados en los estudios Fase III para cada dosis estudiada en la Tabla 4 2. Se observó una exposición mayor al eltrombopag en pacientes con VHC a una dosis dada de REVOLADE.

**Tabla 4 2. Medias Geométricas de los Parámetros Farmacocinéticos de Eltrombopag Plasmático en Estado Estacionario (IC del 95 %) en Pacientes con VHC Crónica**

REVOLADE Dosis (una vez al día)	N	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{(0-\tau)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
25 mg	330	6,40 (5,97; 6,86)	118 (109; 128)
50 mg	119	9,08 (7,96; 10,35)	166 (143; 192)
75 mg	45	16,71 (14,26; 19,58)	301 (250; 363)
100 mg	96	19,19 (16,81; 21,91)	354 (304; 411)

Datos presentados como medias geométricas (IC del 95%).  $AUC_{(0-\tau)}$  y  $C_{max}$  basados en población post-hoc PK estimados a la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

### **Absorción y Biodisponibilidad**

El 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 al eltrombopag (véanse *Dosis y Administración, Interacciones*). Aún no se establece la biodisponibilidad oral absoluta del 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**

El eltrombopag exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas humanas (> 99,9 %). El eltrombopag es sustrato de la BCRP, pero no es sustrato de la P-glicoproteína o el OATP1B1.

### **Metabolismo**

El eltrombopag es metabolizado principalmente a través de la descomposición, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatona o cisteína. En un estudio radiomarcado en humanos, el eltrombopag representó aproximadamente el 64 % del  $AUC_{0-\infty}$  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. Los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

estudios *in vitro* identificaron a las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables del metabolismo oxidativo, a las isoenzimas UGT1A1, UGT1A3 y uridina-difosfato-glucuronil-transferasa como las responsables de la glucuronidación, y a las bacterias presentes en las vías gastrointestinales inferiores como las posibles responsables de las rutas de descomposición.

**Eliminación**

El eltrombopag absorbido experimenta un amplio metabolismo. La ruta principal de excreción del eltrombopag son las 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. El eltrombopag inalterado que se excreta en las heces representa aproximadamente un 20 % de la dosis. La vida media de eliminación plasmática del eltrombopag es de aproximadamente 21-32 horas.

**Interacciones Farmacocinéticas**

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 del eltrombopag. El 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 del 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 del eltrombopag. En estudios que utilizaron microsomas hepáticos humanos, el eltrombopag (hasta 100  $\mu\text{M}$ ) demostró que no 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  $\text{CI}_{50}$  de 24,8  $\mu\text{M}$  (11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y 20,2  $\mu\text{M}$  (8,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), respectivamente. La administración de 75 mg de REVOLADE, una vez al día durante 7 días a 24 sujetos varones sanos, no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos en investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) o 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones clínicamente significativas al administrar concomitantemente REVOLADE y sustratos, inductores o inhibidores del CYP450.

Los estudios *in vitro* demuestran que el eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1, con un valor de  $\text{CI}_{50}$  de 2,7  $\mu\text{M}$  (1,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), y un inhibidor del transportador de la BCRP, con un valor de  $\text{CI}_{50}$  de 2,7  $\mu\text{M}$  (1,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). La administración de 75 mg de REVOLADE, una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg del sustrato del OATP1B1 y la BCRP, rosuvastatina, a 39 sujetos adultos sanos, incrementó la  $\text{C}_{\text{max}}$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

plasmática de rosuvastatina en 103 % (IC del 90 %: 82 %, 126 %) y el  $ABC_{0-\infty}$  en 55 % (IC del 90 %: 42 %, 69 %) (Véase *Interacciones*).

La administración de una dosis única de 75 mg de REVOLADE con un antiácido que contenga cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el  $ABC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag en 70 % (IC del 90 %: 64 %, 76 %) y la  $C_{max}$  en 70 % (IC del 90 %: 62 %, 76 %) (Véanse *Dosis y Administración, Interacciones*).

La administración de una dosis única de 50 mg de REVOLADE con un desayuno estándar, alto en contenido de calorías y grasas que incluyó productos lácteos, redujo el  $ABC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag en 59 % (IC del 90 %: 54 %, 64 %) y la  $C_{max}$  en 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %); mientras que los alimentos con bajo contenido de calcio [ $<50$  mg de calcio] no afectaron significativamente el nivel de exposición plasmática al eltrombopag, independientemente de su contenido de calorías y grasas (véanse *Dosis y Administración, Interacciones*).

***Poblaciones de Pacientes Especiales******Insuficiencia Renal***

El perfil farmacocinético del eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de REVOLADE a pacientes adultos con insuficiencia renal. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el  $ABC_{0-\infty}$  de eltrombopag experimentó una reducción de 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 %, reducción de 80 %) en pacientes con insuficiencia renal severa, 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. Los pacientes con una función renal deteriorada deben utilizar REVOLADE con precaución y ser vigilados estrechamente.

***Insuficiencia Hepática***

El perfil farmacocinético del eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de REVOLADE a sujetos adultos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática). Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el  $ABC_{0-\infty}$  de eltrombopag experimentó un aumento de 41 % (IC del 90 %: reducción de 13 %, incremento de 128 %) en sujetos con insuficiencia hepática leve de 93% (IC del 90 %: 19 %, 213 %) en *sujetos* con insuficiencia hepática moderada, y de 80 % (IC del 90 %: 11 %, 192 %) en *sujetos* con insuficiencia hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslape significativo en los niveles de exposición entre *sujetos* con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

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  $AUC_{(0-\infty)}$  de eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el  $AUC_{(0-\infty)}$  aumentó con una mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plasmáticos de  $AUC_{(0-\infty)}$  de eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de  $AUC_{(0-\infty)}$  de eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Debe usarse REVOLADE con precaución y monitoreo estrecho a los pacientes con PTI con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) (véase *Advertencias y Precauciones*). Para pacientes con PTI crónica y con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, inicie REVOLADE a una dosis reducida de 25 mg una vez al día (véase *Dosis y Administración*).

Se condujo un análisis similar en 28 adultos sanos y 635 pacientes con VHC. Una mayoría de pacientes tuvieron puntuación Child Pugh de 5-6. Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, los pacientes con VHC tuvieron valores plasmáticos  $AUC_{(0-\infty)}$  más altos de Eltrombopag comparados con sujetos sanos, y una  $AUC_{(0-\infty)}$  aumentados con puntuaciones más altas Child Pugh, los pacientes con VHC e insuficiencia hepática leve tuvieron aproximadamente 100-144 % niveles plasmáticos  $AUC_{(0-\infty)}$  más altos de eltrombopag comparados con sujetos sanos. Para pacientes con VHC inicie REVOLADE a dosis de 25 mg una vez al día (véase *Dosis y Administración*).

#### Raza

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del 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 de origen asiático oriental (es decir, japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) tuvieron valores de  $ABC_{0-\infty}$  plasmática de eltrombopag aproximadamente 87 % mayores que los observados en pacientes no asiáticos orientales, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales (véase *Dosis y Administración*).

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 asiáticos orientales y 69 del sureste asiático). Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, pacientes asiáticos orientales y del sureste asiático tuvieron farmacocinética similar de eltrombopag. En promedio, pacientes asiáticos orientales y del sureste asiático tuvieron niveles plasmáticos de  $AUC_{(0-\infty)}$  aproximadamente 55 % más altos de eltrombopag comparados con pacientes de otras razas quienes fueron predominantemente caucásicos (véase *Dosis y Administración*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

*Género*

La influencia del género en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes femeninos con PTI tuvieron valores de  $AUC_{0-\tau}$  plasmática de eltrombopag aproximadamente 50 % mayores que los observados en pacientes varones, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

Se evaluó la influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag mediante el análisis de 635 pacientes con VHC (260 mujeres). Basados en modelos estimados, las pacientes con VHC del sexo femenino tuvieron niveles plasmáticos de  $AUC_{(0-\tau)}$  de eltrombopag aproximadamente 41 % comparado con pacientes del sexo masculino.

*Población de edad avanzada*

Se evaluó la diferente farmacocinética de eltrombopag por la edad usando análisis farmacocinéticos poblacionales en 28 sujetos sanos y 635 pacientes con VHC de 19 a 74 años de edad. Basados en modelos estimados, los pacientes de edad avanzada (> 60 años) tuvieron niveles plasmáticos  $AUC_{(0-\tau)}$  de eltrombopag aproximadamente 36 % más altos comparados con pacientes más jóvenes (véase *Dosis y Administración*).

**Estudios Clínicos****Estudios en trombocitopenia inmune (idiopática) crónica (PTI)**

Los perfiles de seguridad y eficacia de REVOLADE han sido demostrados en dos estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (**TRA102537 RAISE y TRA100773B**) y dos estudios abiertos (**REPEAT TRA108057 y EXTEND TRA105325**) en pacientes adultos con PTI crónica tratada previamente.

*Estudios Doble Ciegos Controlados con Placebos*

**TRA102537:** En el estudio RAISE, 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 sujetos que recibieron REVOLADE, en comparación con placebo. Ciento noventa y siete (197) sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, REVOLADE (n=135) a placebo (n=62), y fueron estratificados con base en el estatus de esplenectomía, uso basal de medicamentos para tratar el PTI y recuento plaquetario basal. Los sujetos recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 meses, durante el cual la dosis de REVOLADE pudo



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

ser ajustada de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales. Además, se pudo suspender gradualmente el tratamiento de los sujetos con medicamentos concomitantes para el PTI y recibieron tratamientos de rescate, de conformidad con el estándar local de cuidados.

La probabilidad de alcanzar un recuento plaquetario entre 50.000/ $\mu$ l y 400.000/ $\mu$ l durante el periodo de tratamiento de 6 meses de duración fue 8 veces mayor en los sujetos tratados con REVOLADE que en los sujetos tratados con placebo (Cociente de probabilidad: 8,2 [IC del 99 %: 3,59; 18,73]  $p = < 0,001$ ). Los valores medianos de los recuentos plaquetarios se mantuvieron por encima de 50.000/ $\mu$ L en todas las visitas durante la terapia, iniciando en el Día 15, en el grupo tratado con REVOLADE; en contraste, los valores medianos de los recuentos plaquetarios en el grupo placebo permanecieron por debajo de 30.000/ $\mu$ L a lo largo del estudio.

En la línea basal, 77 % de los sujetos en el grupo placebo y 73 % de los sujetos en el grupo tratado con REVOLADE reportaron algún tipo de hemorragia (Grados 1-4 de acuerdo con la WHO); en la línea basal, se reportaron casos de hemorragia clínicamente significativa (Grados 2-4 de acuerdo con la WHO) en 28 % y 22 % de los sujetos en los grupos tratados con placebo y REVOLADE, respectivamente. La proporción de sujetos que presentaron algún tipo de hemorragia (Grados 1-4) y hemorragia clínicamente significativa (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 sujetos tratados con REVOLADE. 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 sujetos tratados con REVOLADE, en comparación con los tratados con placebo ( $p < 0,001$ ).

La terapia con REVOLADE permitió que un número significativamente mayor de sujetos pudiera reducir o suspender las terapias basales para el PTI, en comparación con el placebo (59 % vs. 32 %;  $p < 0,016$ ).

Un número significativamente menor de sujetos tratados con REVOLADE requirió tratamiento de rescate, en comparación con los sujetos tratados con placebo [19 % vs. 40 %;  $p = 0,001$ ].

Cuatro sujetos tratados con placebo y 14 sujetos tratados con REVOLADE tuvieron cuando menos un requerimiento de hemostasia (definida como un procedimiento diagnóstico o quirúrgico invasivo) durante el estudio. Hubo menos sujetos tratados con REVOLADE (29 %) que requirieron tratamiento de rescate para manejar su requerimiento de hemostasia, en comparación con los sujetos 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 REVOLADE en fatiga, incluyendo severidad e impacto en las inquietudes y actividades diarias afectadas por la trombocitopenia [cuantificadas por la subescala de vitalidad del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

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 REVOLADE con el grupo placebo, se observaron mejorías 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 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 REVOLADE, en comparación con el grupo placebo.

*TRA100773B*: En el estudio 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  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  en el Día 43, con respecto a un valor 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 sujetos con PTI crónica tratada previamente fueron distribuidos aleatoriamente en el estudio en un esquema 2: 1, con 76 distribuidos aleatoriamente para recibir REVOLADE y 38 distribuidos aleatoriamente para recibir placebo.

Cincuenta y nueve por ciento de los sujetos tratados con REVOLADE respondió, en comparación con 16 % de los sujetos tratados con placebo. La probabilidad de responder fue 9 veces mayor en los sujetos tratados con REVOLADE que en los tratados con placebo (Cociente de probabilidad: 9,6 [IC del 95 %: 3,31; 27,86]  $p < 0,001$ ). En la línea basal, 61 % de los sujetos en el grupo tratado con REVOLADE y 66 % de los sujetos en el grupo placebo reportaron algún tipo de hemorragia (Grado 1-4). En el Día 43, 39 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con REVOLADE había presentado hemorragias, en comparación con 60 % en el 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 sujetos tratados con REVOLADE presentaron hemorragias (Grado 1-4) en cualquier punto de tiempo durante su ciclo de tratamiento (Día 8 hasta Día 43), en comparación con los sujetos en el grupo placebo (Cociente de probabilidad=0,49; IC del 95 % = [0,26; 0,89],  $p = 0,021$ ). Dos sujetos tratados con placebo y uno tratado con REVOLADE 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 el 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*

*TRA108057*: REPEAT 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

dosificación repetida, intermitente y a corto plazo, de REVOLADE administrado durante 3 ciclos terapéuticos en adultos con PTI crónica tratada previamente. Se definió que un ciclo era un periodo terapéutico de hasta 6 semanas, seguido por un periodo de lavado (descanso terapéutico) de hasta 4 semanas. El criterio principal de valoración en el estudio REPEAT fue la proporción de sujetos que alcanzaron un recuento plaquetario  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  y cuando menos 2x el valor basal en el Ciclo 2 ó 3, dada esta respuesta en el Ciclo 1.

	<b>REVOLADE 50 mg (N=66)</b>
<b>Evaluables en el Ciclo 1, n</b>	<b>65</b>
Respondedores en el Ciclo 1, n (%)	52 (80)
<b>Evaluables en el Ciclo 2 ó 3, n</b>	<b>52</b>
<b>Respondedores en el Ciclo 1 y en el Ciclo 2 ó 3, n(%)</b>	<b>45 (87)</b>
<b>Proporción</b>	<b>0,87</b>
<b>IC del 95 % para la Proporción (Métodos Exactos)</b>	<b>(0,74; 0,94)</b>

De los 52 sujetos que respondieron en el Ciclo 1, 33 (63 %) alcanzaron un recuento plaquetario de  $\geq 50.000 \mu\text{L}$  y cuando menos 2x el valor basal en el Día 8 en el Ciclo 1; en el Día 15, 37 (79 %) de 47 sujetos evaluables alcanzaron este nivel de respuesta.

En cada ciclo, se demostró una reducción en la incidencia de cualquier tipo de hemorragia (Grado 1-4 de acuerdo con la WHO) y de hemorragia clínicamente significativa (Grado 2-4 de acuerdo con la WHO) durante las fases de tratamiento. En la visita basal del Ciclo 1, 50 % y 19 % de los sujetos reportaron algún tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, respectivamente. En la Visita del Día 43 del Ciclo 1, la proporción de hemorragias en los sujetos se vio reducida; 12 % y 0 % de los sujetos reportaron algún tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, respectivamente. Se encontraron resultados similares durante los ciclos terapéuticos subsiguientes.

Ocho sujetos manejaron exitosamente 10 requerimientos de hemostasia, sin necesidad de terapia adicional para elevar los recuentos plaquetarios y sin ninguna hemorragia inesperada.

*TRA105325*: EXTEND es un estudio de extensión abierto que ha evaluado los perfiles de seguridad y eficacia de REVOLADE en sujetos con PTI crónica que fueron reclutados previamente en algún estudio de REVOLADE. En este estudio, se permitió que los sujetos modificaran su dosis de medicamento del estudio y que redujeran o eliminaran la administración de medicamentos concomitantes para el PTI.

REVOLADE fue administrado a 207 pacientes; 104 completaron 3 meses de tratamiento, 74 completaron 6 meses y 27 pacientes completaron 1 año de terapia. El valor mediano del recuento plaquetario basal fue  $18.000/\mu\text{L}$  antes de la administración de REVOLADE. Los valores medianos de los recuentos plaquetarios a los 3, 6, y 9 meses en el estudio fueron  $86.000/\mu\text{L}$ ,  $67.000/\mu\text{L}$  y  $92.500/\mu\text{L}$ , respectivamente. La dosis diaria mediana de REVOLADE después de 6 meses de terapia fue de 50 mg (n = 74).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

En la línea basal, 59 % de los sujetos presentó algún tipo de hemorragia (Grados 1–4 para hemorragia de acuerdo con la WHO) y 18 % presentó hemorragia clínicamente significativa. La proporción de sujetos con cualquier tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, se vio reducida con respecto a la línea basal en aproximadamente 50 %, en la mayoría de las evaluaciones de hasta un año.

Setenta por ciento de los sujetos que redujeron la administración de algún medicamento basal, suspendió permanentemente el tratamiento o logró una reducción sostenida de su tratamiento basal con algún medicamento para el PTI, y no requirió ningún tratamiento de rescate posteriormente. Sesenta y cinco por ciento de estos sujetos mantuvo esta suspensión o reducción durante cuando menos 24 semanas. Sesenta y un por ciento de los sujetos suspendió completamente cuando menos un medicamento basal para el PTI, y 55 % de los sujetos suspendió permanentemente todos los medicamentos basales para el PTI, sin necesidad de tratamiento de rescate subsiguiente.

Veinticuatro sujetos experimentaron cuando menos una exposición hemostática durante el estudio. Ningún sujeto experimentó complicaciones hemorrágicas inesperadas en relación con el procedimiento practicado durante el estudio.

**Estudios en hepatitis crónica C asociada a trombocitopenia**

Se evaluó la eficacia y seguridad de REVOLADE en el tratamiento de la trombocitopenia en sujetos con infección VHC en dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo. En el ENABLE 1 se utilizó peginterferon alfa-2a más ribavirina para el tratamiento antiviral y en el ENABLE 2 se utilizó peginterferon alfa-2b más ribavirina. En los dos estudios, los sujetos con un recuento plaquetario de  $< 75.000/\mu\text{L}$  fueron enrolados y estratificados de acuerdo a su cuenta plaquetaria ( $< 50.000/\mu\text{L}$  y  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  a  $< 75.000/\mu\text{L}$ ), presencia de ARN VHC ( $< 800.000$  IU/mL y  $\geq 800.000$  IU/mL), y genotipo VHC (genotipo 2/3, y genotipo 1/4/6).

Los estudios consistieron en dos fases – una fase de pre-tratamiento antiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase de pre-tratamiento antiviral, los sujetos recibieron REVOLADE en forma abierta para aumentar el recuento plaquetario a  $\geq 90.000/\mu\text{L}$  en ENABLE 1 y  $\geq 100.000/\mu\text{L}$  para ENABLE 2. REVOLADE se administró a una dosis inicial de 25 mg una vez al día durante 2 semanas y aumentaron en incrementos de 25 mg durante periodos de 2 a 3 semanas hasta alcanzar el recuento plaquetario requerida para la fase 2 del estudio. El tiempo máximo en el que los sujetos pudieron recibir REVOLADE en forma abierta fue de 9 semanas. Si se lograba el recuento plaquetario suficiente, los sujetos se randomizaron (2:1) a la misma dosis de REVOLADE al final de la fase pre-tratamiento o a placebo. REVOLADE se administró en combinación con el tratamiento antiviral de acuerdo a su respectiva información de prescripción hasta por 48 semanas.

El objetivo primario de eficacia para los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de sujetos sin ARN-VHC detectable a las 24 semanas después de haber completado periodo de tratamiento planeado. Aproximadamente el 70 %

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

de los sujetos fueron genotipo 1/4/6 y 30 % fueron genotipo 2/3. Aproximadamente 30 % de los sujetos había recibido previamente tratamiento para VHC, interferón pegylado mas ribavirina principalmente. La mediana basal del recuento plaquetario (aproximadamente 60.000/ $\mu$ L) fue similar entre todos los grupos de tratamiento. La mediana del tiempo para lograr el recuento plaquetario objetivo  $\geq 90.000/\mu\text{L}$  (ENABLE 1) o  $\geq 100.000/\mu\text{L}$  (ENABLE 2) fue de 2 semanas.

En los dos estudios VHC, una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con REVOLADE lograron RVS comparados con aquellos tratados con placebo (véase *Tabla 3*). Significativamente menos sujetos tratados con REVOLADE tuvieron reducción de dosis comparados con placebo. La proporción de sujetos sin reducción de dosis antiviral fue 45 % para REVOLADE comparado con 27 % para placebo. Significativamente menos sujetos tratados con REVOLADE discontinuaron el tratamiento antiviral prematuramente comparado con placebo (45 % vs. 60 %,  $p = < 0,0001$ ). La mayoría de los sujetos tratados con REVOLADE (76 %) tuvieron un recuento plaquetario mínimo  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  comparados con 19 % con placebo. Una mayor proporción de sujetos en el grupo placebo (20 %) tuvieron caídas del recuento plaquetario mínimo por debajo de 25.000/ $\mu\text{L}$  durante el tratamiento comparado con el grupo con REVOLADE (3 %). En el grupo REVOLADE, los índices RVS en sujetos con alta carga viral ( $> 800.000$ ) fueron 18 % comparado con 8 % en el grupo placebo. Cuando fueron tratados con REVOLADE, significativamente más sujetos alcanzaron posteriormente los objetivos antivirales de respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica temprana completa (RVTc), respuesta de fin de tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al seguimiento en la semana 12 (RVS12) .

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

Tabla 5: Respuesta Viroológica en ENABLE 1 y ENABLE 2

	ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE <sup>b</sup>	
<b>Fase de pre tratamiento antiviral</b>	N = 715		N = 805	
% lograron el recuento plaquetario objetivo e iniciaron la terapia antiviral <sup>c</sup>	95 %		94 %	
	<b>Revolade</b>	<b>Placebo</b>	<b>Revolade</b>	<b>Placebo</b>
	<b>n = 450</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 506</b>	<b>n = 253</b>
<b>Fase Tratamiento Antiviral</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>RVS general <sup>d</sup></b>	23	14	19	13
VHC Genotipo 2,3	35	24	34	25
VHC Genotipo 1,4,6	18	10	13	7
<b>RVT general <sup>d</sup></b>	66	50	62	41
VHC Genotipo 2,3	84	67	83	56
VHC Genotipo 1,4,6	58	41	53	34

- a **Revolade** dado en combinación con peginterferon alfa-2a (180 mcg una vez a la semana por 48 semanas para los genotipos 1 ó 4; 24 semanas para los genotipos 2 ó 3) mas ribavirina (800 a 1200 mg al día divididos en 2 dosis orales)
- b **Revolade** dado en combinación con peginterferon alfa-2b (1,5 mcg/kg una vez a la semana por 48 semanas para genotipo 1; 24 semanas para genotipo 2 ó 3) plus ribavirina (800 a 1400 mg oralmente)
- c El recuento plaquetario objetivo fue  $\geq 90.000/\mu\text{L}$  para ENABLE 1 y  $\geq 100.000/\mu\text{L}$  para ENABLE 2.
- d El valor  $P < 0,05$  para **Revolade** versus placebo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

**Anemia Aplásica Grave**

REVOLADE fue estudiado en un estudio de un brazo, en un sólo centro, abierto con 43 pacientes con anemia aplásica grave quienes tuvieron una respuesta insuficiente a cuando menos un tratamiento inmunosupresor previo y tenían un recuento plaquetario  $\leq 30.000/\mu\text{l}$ .

REVOLADE fue administrado a una dosis inicial de 50 mg una vez al día por 2 semanas, posteriormente aumentada hasta dosis máximas de 150 mg una vez al día. El objetivo primario fue la respuesta hematológica evaluada después de 12 semanas de tratamiento con REVOLADE.

Se definió la respuesta hematológica mediante uno o más de los criterios siguientes:

- 1) Aumento en el recuento plaquetario de  $20.000/\mu\text{l}$  por arriba de la línea basal o estabilización del recuento plaquetario sin depender de transfusión durante un mínimo de 8 semanas
- 2) Aumento de la hemoglobina de  $> 1,5\text{g/dL}$ , o una reducción de  $\geq 4$  unidades de transfusión de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas
- 3) Aumento en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 100 % o un aumento del RAN  $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$ .

REVOLADE fue discontinuado después de 16 semanas si no había respuesta hematológica o se requería transfusión. Los pacientes que respondieron continuaron el tratamiento en una fase de extensión del estudio.

La población tratada tuvo una edad media de 45 años (rango de 17 a 77 años) y 56 % de los pacientes fueron del sexo masculino. La mediana del recuento plaquetario medio fue  $20.000/\mu\text{l}$ , la hemoglobina fue  $8,4 \text{ g/dL}$ , el RAN fue  $0,58 \times 10^9/\text{L}$ . Ochenta y seis por ciento de los pacientes eran dependientes de transfusión de glóbulos rojos, y 91 % eran dependientes de transfusión de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84 %) habían recibido al menos 2 terapias inmunosupresoras. Tres pacientes tuvieron anomalías citológicas en la basal.

La tasa de respuesta hematológica fue 40 % (17/43 pacientes; 95 % IC 25; 56)

Se observaron respuestas bi- o tri-lineares en 4/17 respondedores (24 %) a la evaluación inicial de respuesta y en 8/17 respondedores (47 %) en la última evaluación. El período más largo libre de transfusiones de plaquetas en respondedores varió de 8 a 1.096 días con una mediana de aproximadamente 200 días. El período más largo libre de transfusiones de glóbulos rojos en respondedores varió de 15 a 1.082 días con una mediana de aproximadamente 208 días. Cuatro pacientes que dejaron el tratamiento con REVOLADE debido a una respuesta tri-linear mantenida durante un periodo de seguimiento medio de hasta 8 meses (7,2; 10,6 meses).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

**Datos Preclínicos de Seguridad**

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día, ni en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (niveles de exposición hasta 4 y 5 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo al AUC en pacientes con PTI a 75mg/día y 2 veces el nivel de exposición clínica en humanos de acuerdo al AUC en pacientes con VHC a 100 mg/día). El eltrombopag no fue mutagénico ni clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana ni en dos ensayos *in vivo* realizados en ratas (micronúcleo y síntesis de DNA no programada, 10 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo a la C<sub>max</sub> en pacientes con PTI a 75mg/día y 7 veces la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día). En el estudio de linfoma de ratón realizado *in vitro*, el eltrombopag fue marginalmente positivo (incremento < 3 veces en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que REVOLADE no posee un riesgo genotóxico para los seres humanos.

Eltrombopag no fue teratogénico en ratas ni conejos. El eltrombopag no afectó la fertilidad de las hembras, el desarrollo embrionario temprano ni el desarrollo embrionofetal en ratas que recibieron dosis de hasta 20 mg/Kg/día (2 veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y equivalente a la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC). Tampoco hubo efecto alguno en el desarrollo embrionofetal en conejas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta analizada (0,3 a 0,5 veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y equivalente a la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC). Sin embargo, a una dosis tóxica para las madres de 60 mg/kg/día (6 veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y equivalente a la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC) en ratas, el tratamiento con eltrombopag fue asociado con letalidad embrionaria (incremento en la pérdida preimplantación y postimplantación) en el estudio de fertilidad de las hembras, una baja incidencia de costillas cervicales (una variación fetal no teratogénica) en el estudio de desarrollo embrionofetal, y una reducción en los pesos corporales de los fetos en ambos estudios. REVOLADE debe ser usado durante el embarazo solamente si los beneficios esperados justifican el riesgo potencial al feto (véase *Embarazo y lactancia*). Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina en ratas que recibieron dosis de hasta 40 mg/Kg/día, la dosis más alta analizada (3 veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC).

Eltrombopag es fototóxico y fotoclastogénico *in vitro*. Sin embargo, los efectos fotoclastogénicos *in vitro* sólo fueron observados a concentraciones medicamentosas que fueron citotóxicas ( $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ ) en presencia de un elevado nivel de exposición a luz UV (30 MED, dosis eritematosa mínima). No hubo indicios de fototoxicidad cutánea *in vivo* en ratones, a niveles de exposición de 10 veces el nivel de exposición clínica en humanos en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2- 5 veces la exposición clínica en humanos en pacientes



**Ref.: MT597071/14**

**Reg. I.S.P. N° F-19657/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

con VHC a 100 mg/día de acuerdo al AUC, ni de toxicidad foto-ocular en ratones o ratas, a niveles de exposición de hasta 11 y 6,0 veces el nivel de exposición clínica en humanos en pacientes con PTI a 75 mg/día y 5 y 3 veces la exposición clínica en humanos en pacientes VHC a 100 mg/día de acuerdo al AUC, respectivamente. Además, un estudio de farmacología clínica realizado en 36 sujetos no mostró indicios de incremento alguno en la fotosensibilidad tras la administración de 75 mg de REVOLADE, una vez al día durante seis días. Esto fue cuantificado a través del índice de fototoxicidad retardada.

Se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en roedores, las cuales fueron dependientes de la dosis y el tiempo. A un nivel de exposición  $\geq 6$  veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2- 3 veces la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas, y en ratas después de 28 semanas de dosificación. A un nivel de exposición  $\geq 4$  veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas, y en ratas después de 39 semanas de dosificación. No se han observado cataratas en perros después de 52 semanas de dosificación a un nivel de exposición de 2 veces el nivel de exposición clínica en humanos en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC. (*Véase Advertencias y Precauciones*).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a niveles de exposición que fueron asociados generalmente con morbilidad y mortalidad. También se observó toxicidad tubular en un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años de duración en ratones que recibieron dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos severos a dosis más bajas y estuvieron caracterizados por un espectro de cambios regenerativos. El nivel de exposición a la dosis más baja fue 1,2 veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2 0,6 veces la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día, de acuerdo al AUC. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas, ni en perros después de 52 semanas, a niveles de exposición de 4 y 2 veces el nivel de exposición clínica en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica en humanos en pacientes con VHC a 100 mg/día de acuerdo al AUC, respectivamente.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **Lista de Excipientes**

#### **Núcleo del comprimido:**

~~Estearato de magnesio~~

~~Manitol~~

~~Celulosa microcristalina~~

~~Povidona K30~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT597071/14

Reg. I.S.P. N° F-19657/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

---

~~Almidón glicolato sódico~~

(Colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula vigente del registro sanitario)

**Recubrimiento de la comprimido:**

~~Hipromelosa~~

~~Macrogol 400 (polietilenglicol 400)~~

~~Dióxido de titanio~~

~~Polisorbato 80 (solo para comprimidos de 25 mg)~~

~~Óxido de hierro rojo (solo para comprimidos de 50 mg)~~

~~Óxido de hierro amarillo (solo para comprimidos de 50 mg)~~

~~(Colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula vigente del registro sanitario)~~

(Colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula vigente del registro sanitario)

**Incompatibilidades**

No se conocen incompatibilidades

**Vida Útil.**

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

**Precauciones Especiales de Almacenamiento**

~~Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C.~~ (Según lo autorizado en el registro sanitario)

**Presentaciones de Venta:**

Cada envase de REVOLADE contiene ~~28~~ **X** comprimidos recubiertos en ~~blíster de doble hoja de aluminio~~ (colocar tipo de envase según lo autorizado en el registro sanitario).

**Instrucciones de Uso/Manejo**

No hay requisitos especiales

Número de versión: GDS0609/IP10507

GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**