

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 o naranja, recubiertos y grabados con 'GS NX3' y '25' en un lado.

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 azul o café, recubiertos y grabados con 'GS UFU' y '50' en un lado.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

~~REVOLADE está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica tratada previamente, a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias.~~

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
20 OCT 2009	
Nº Ref.	4848/09
Nº Registro.	F-17797/09
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Dosis y Administración

Los regímenes posológicos con REVOLADE deben ser individualizados en base al recuento plaquetario del paciente. Utilice el régimen posológico eficaz más bajo para mantener los recuentos plaquetarios, según este indicado clínicamente.

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

Adultos

La dosis inicial recomendada de REVOLADE consiste en 50 mg administrados una vez al día. Si después de 2 a 3 semanas de la terapia inicial, los recuentos plaquetarios están por debajo de los niveles clínicamente indicados (p.ej., 50.000/ μ L), se puede incrementar la dosis a un máximo de 75 mg administrados una vez al día.

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

Se recomienda una reducción en la dosis para recuentos plaquetarios entre 200.000 – 400.000/ μ L.

Se debe suspender la administración de REVOLADE si los recuentos plaquetarios experimentan un incremento a $> 400.000/\mu$ L. Una vez que el recuento plaquetario sea $< 150.000/\mu$ L, reinicie la terapia a una dosis diaria reducida.

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

REVOLADE debe tomarse cuando menos cuatro horas antes de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o complementos minerales que contengan cationes polivalentes (p.ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (*véanse Interacciones, Farmacocinética – Absorción*).

REVOLADE puede tomarse con alimentos que contengan poco (< 50 mg) o, preferiblemente, nada de calcio (*véanse Interacciones, Farmacocinética*).

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
--

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.

Niños

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

Pacientes de Asia Oriental

En pacientes de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses o coreanos), se podría contemplar el inicio de una terapia con REVOLADE a una dosis reducida de 25 mg administrados una vez al día (*véase Farmacología Clínica*). Se debe seguir vigilando el recuento plaquetario de los pacientes y seguir los criterios estándar para una modificación adicional de la dosis.

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.

Vigilancia hepática: La administración de REVOLADE puede ocasionar anomalías hepatobiliares de laboratorio y hepatotoxicidad. En estudios clínicos 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 un deterioro de la función hepática. En dos estudios 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.

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. 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. Suspenda la administración de REVOLADE si se producen incrementos en las concentraciones de ALAT ($\geq 3X$ el límite superior del valor normal [ULN]) y:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
--

- sean progresivos, 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.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: Se pueden presentar eventos tromboembólicos en pacientes con PTI. Tenga precaución al administrar REVOLADE a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (p.ej., Factor V Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido, etc.) **Siga las recomendaciones de dosificación para alcanzar y mantener un recuento plaquetario de $\geq 50 \times 10^9/L$**

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, **ya que después de la discontinuación de Revolade, puede producirse trombocitopenia más severa que la existente al inicio del tratamiento.**

Neoplasias y progresión de neoplasias

La estimulación del receptor de tromboopoyetina en la superficie de las células hematopoyéticas puede aumentar el riesgo de neoplasias hematológicas. En los estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados con Revolade por un máximo de 6 semanas y no se reportaron neoplasias hematológicas en ese período.

En el estudio de extensión, se reportó un caso de neoplasia hematológica (linfoma no Hodgkin). Revolade no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia debida a causas diferentes (p. ej. Mielodisplasia o quimioterapia) a la PTI.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: Los agonistas de los receptores de tromboopoyetina (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 (CBC) 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.

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~~ **Se debe efectuar un examen ocular previo a la administración de Revolade, y posteriormente** una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

Fotosensibilidad: En estudios preclínicos con REVOLADE, los datos *in vitro* sugieren que puede existir un riesgo de desarrollo de fotosensibilidad; sin embargo, no hay indicios de fototoxicidad cutánea u ocular *in vivo*. No se han realizado estudios para evaluar la respuesta cutánea a la radiación ultravioleta (UV) y a la radiación visible en seres humanos tratados con REVOLADE. Como medida de precaución, los pacientes que reciban tratamiento con REVOLADE deben evitar la exposición directa y significativa a la luz solar y/o radiación UV, o utilizar ropa protectora, filtros solares y lentes de sol.

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 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-∞} 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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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*).

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. 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).

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

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:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
--

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.

Infecciones e infestaciones

Comunes Faringitis
Infección urinaria

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes Náuseas
Diarrea

Comunes Boca seca
Vómito, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Comunes Incremento en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (ASAT)
Incremento en las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALAT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes Alopecia
Exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes Dolor de espalda
Dolor torácico musculoesquelético
Dolor musculoesquelético
Mialgia

Otros trastornos comunes reportados son: menorragia, catarata, equinosis, trombocitopenia, hemorragia conjuntival y parestesia.

<p>FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL</p>
--

Datos Posteriores a la Comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización.

Sobredosis

Síntomas y Signos

En los estudios clínicos, hubo un reporte de sobredosis donde el sujeto ingirió 5000 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/ μ L en el día 18 posterior a la ingestión, y el recuento plaquetario máximo fue de 929.000/ μ L. El paciente también experimentó rash, bradicardia, elevación de ALT/AST y fatiga. El recuento plaquetario aumentado y la elevación de ALT/AST persistió por 3 semanas. Después de 2 meses de seguimiento, todos los eventos se resolvieron sin secuelas 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.

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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

Tabla 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} (µg/ml)	ABC_(0-τ) (µg.hr/ml)
50 mg una vez al día (n=34)	8.01 (6.73, 9.53)	408 <u>91,9</u> (88, 134) <u>(73,6 - 115)</u>
75 mg una vez al día (n=26)	12.7 (11.0, 14.5)	168 <u>146</u> (143, 198) <u>(122-176)</u>

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 %.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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-glucoproteína 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-∞} 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 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 µM) 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
--

las isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9, de acuerdo a lo cuantificado al utilizar paclitaxel y diclofenac como sustratos en investigación, con valores de CI_{50} de 24.8 μ M (11 μ g/ml) y 20.2 μ M (8.9 μ g/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 CI_{50} de 2.7 μ M (1.2 μ g/ml), y un inhibidor del transportador de la BCRP, con un valor de CI_{50} de 2.7 μ M (1.2 μ g/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 C_{max} 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
--

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 pacientes adultos con insuficiencia hepática. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el $ABC_{0-\infty}$ de eltrombopag experimentó ~~una~~ **reducción un aumento** de 41 % (IC del 90 %: reducción de 13 %, incremento de 128 %) en pacientes con insuficiencia hepática leve, ~~de 93 % (IC del 90 %: 19 %, 213 %) en~~ **pacientes con insuficiencia hepática moderada, y de 80 % (IC del 90 %: 11 %, 192 %) en** ~~pacientes con insuficiencia hepática severa, y 80 % a 93 % más alto en pacientes con~~ **insuficiencia hepática moderada a severa, en comparación con sujetos sanos.** 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 insuficiencia hepática deben utilizar REVOLADE con precaución y ser vigilados estrechamente.

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 $ABC_{0-\tau}$ 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*).

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.

Estudios Clínicos

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 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/ μL y 400,000/ μL 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/ μL 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/ μL 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 mejorías de la calidad de vida relacionada con la salud, se observaron mejorías 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 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 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.

	REVOLADE 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 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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/ μ 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/ μ l, 67,000/ μ l y 92,500/ μ l, respectivamente. La dosis diaria mediana de REVOLADE después de 6 meses de terapia fue de 50 mg (n = 74).

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.

Datos Preclínicos de Seguridad

El 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 ABC, respectivamente). 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_{max}). 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.

El eltrombopag no fue teratogénico en ratas ni conejos. El eltrombopag no afectó la fertilidad de las hembras, el desarrollo embrionario temprano ni el desarrollo embrionario fetal en ratas que recibieron dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo al ABC). Tampoco hubo efecto alguno en el desarrollo embrionario fetal en conejas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

analizada (0.5 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo al ABC). Sin embargo, a una dosis tóxica para las madres de 60 mg/kg/día (6 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo al ABC) 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 embriofetal, y una reducción en los pesos corporales de los fetos en ambos estudios. El 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 humanos, de acuerdo al ABC).

El 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 hasta 10 veces el nivel de exposición clínica en humanos de acuerdo al ABC, 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 de acuerdo al ABC, respectivamente. Se desconoce la pertinencia clínica de estos hallazgos (véase *Advertencias y Precauciones*).

Se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en roedores, las cuales fueron dependientes de la dosis y el tiempo. A un nivel de exposición ≥ 6 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo al ABC, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas, y en ratas después de 28 semanas de dosificación. A un nivel de exposición ≥ 4 veces el nivel de exposición clínica en humanos, de acuerdo al ABC, 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, de acuerdo al ABC. Se desconoce la pertinencia clínica de estos hallazgos (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 humanos, de acuerdo al ABC. 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 humanos de acuerdo al ABC, respectivamente. Se desconoce la pertinencia clínica de estos hallazgos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Núcleo de la comprimido:

Estearato de magnesio
Manitol
Celulosa microcristalina
Povidona
Glicolato sódico de almidón

Recubrimiento de la comprimido:

Hipromelosa
Macrogol 400 (polietilenglicol 400)
Dióxido de titanio (E171)
Polisorbato 80
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

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.

Presentaciones de Venta:

Cada envase de REVOLADE contiene 14, 28 u 84 comprimidos recubiertos en blíster de doble hoja de aluminio.

Número de versión: GDS02/IP101

Fecha de emisión: 06 de octubre de 2008

GlaxoSmithKline

