

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

Revolade

Hemostático sistémico.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene una cantidad de eltrombopag olamina equivalente a: 25 mg, o 50 mg, de eltrombopag ácido libre.

Colocar características de los comprimidos recubiertos, de acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario)

Polvo para suspensión oral

Cada sobre de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral.

Colocar características de polvo para suspensión oral, de acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario)

Principio activo

Eltrombopag

Excipientes

(Colocar listado cualitativo, según fórmula autorizada en el registro sanitario)

Comprimidos

Polvo para suspensión oral

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

INDICACIONES

Revolade está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos a partir de 1 año de edad, con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica, que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo corticoides, inmunoglobulinas).—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.

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 pacientes con anemia aplásica severa quienes han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del recuento de plaquetas del paciente.

En la mayoría de los pacientes, los incrementos mensurables en el recuento plaquetario toman 1-2 semanas.

Revolade debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOCINÉTICA – ABSORCIÓN).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio (véanse los apartados INTERACCIONES y FARMACOCINÉTICA).

Púrpura Trombocitopénica inmunitaria (idiopática) crónica

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar el Revolade para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos de 1 a 5 años con PTI y de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade será de 25 mg en días alternos (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 1. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día. #
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ a $\leq 400.000/\mu\text{l}$	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μl	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

	Una vez que el recuento de plaquetas sea $<150.000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*
--	---

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

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

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

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Hay que esperar al menos dos semanas para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se esperará tres semanas antes de aumentar la dosis (véanse los apartados POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos y el polvo para suspensión oral, deberá vigilarse el recuento de plaquetas cada semana durante dos semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

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

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (HCV)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, se debe consultar los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información general para la prescripción.

Se utilizará la dosis más baja de Revolade necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar Revolade para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Adultos**Esquema posológico inicial**

La dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Supervisión y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar reducir la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se obtendrá un recuento sanguíneo completo mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 200.000/ μ l a \leq 400.000/ μ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400.000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el HCV de genotipo 1, 4 o 6 que no alcancen una respuesta virológica en la semana 12, se debe valorar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si después de 24 semanas de tratamiento sigue siendo detectable el ARN del HCV, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Niños

No se han establecido la eficacia y la seguridad del Revolade en niños con infección crónica por el HCV.

Anemia aplásica severa (AAS)

Adultos

Esquema posológico inicial

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade será de 25 mg una vez al día (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa severa

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ μl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200.000/\mu\text{l}$ a $\leq 400.000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400.000/ μl	Suspender temporalmente la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150.000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400.000/ μl después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade	Suspender el tratamiento con Revolade.

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

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas $> 50.000/\mu\text{l}$, una cifra de hemoglobina $> 10 \text{ g/dl}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $> 1 \times 10^9/\text{l}$ durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

permanecen estables, se suspenderá la administración de eltrombopag y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30.000/ μ l, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0,5 x 10⁹/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se suspenderá la administración de Revolade. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Niños

No se han establecido la eficacia y la seguridad del Revolade en niños con AAS

Otras poblaciones (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes \geq 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Disfunción hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación \geq 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

PRECAUCIONES, FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con PTI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática o con anemia aplásica severa es de 25 mg una vez al día (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se han establecido la eficacia y la seguridad del Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatoiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con Revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si aumentan los valores de ALT (≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

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

La administración de Revolade a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI o AAS y disfunción hepática, el tratamiento con el Revolade debe comenzar con una dosis más baja (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron Revolade para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del Revolade (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

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

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

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

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

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con Revolade presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

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

Hemorragia después de suspender el tratamiento con Revolade

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con Revolade. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con Revolade no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas

En los estudios toxicológicos de Revolade en roedores se observaron cataratas (véase el apartado INFORMACIÓN PRECLÍNICA). Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

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

REACCIONES ADVERSAS

Datos procedentes de ensayos clínicos

La eficacia y la seguridad del Revolade se han demostrado en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (TRA102537 RAISE y TRA100773B) en adultos con PTI crónica previamente tratada. En el estudio RAISE se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con Revolade (n = 135) y con placebo (n = 62). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de seis meses. En el TRA100773B se aleatorizó a 114 pacientes que recibieron un placebo (n = 38) o el trombopag (n = 76) durante un máximo de 42 días.

La eficacia y la seguridad de Revolade se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica previamente tratada. El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron Revolade (n = 63) o un placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres partes, de cohortes escalonadas, sin enmascaramiento y con doble enmascaramiento. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron Revolade (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

El ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y el ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron dos estudios multicéntricos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble enmascaramiento durante la segunda parte del ENABLE 1 (n = 449 con Revolade y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con Revolade y n = 252 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n = 955 con Revolade y n = 484 con placebo).

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa se evaluó en un ensayo de un solo grupo y sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de seis meses y 7 pacientes (16%) durante más de un año.

La gran mayoría de las reacciones adversas asociadas al Revolade fueron de intensidad leve o moderada y aparición rápida, y en raras ocasiones limitaron el tratamiento.

A continuación se citan las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia. Se emplearon las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuente	≥ 1 de cada 10 pacientes
Frecuente	≥ 1 de cada 100 pacientes y < 1 de cada 10 pacientes
Infrecuente	≥ 1 de cada 1.000 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes
Rara	≥ 1 de cada 10.000 pacientes y < 1 de cada 1000 pacientes

A continuación se presentan las reacciones adversas que se han identificado en pacientes tratados con Revolade.

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre PTI (adultos)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes	Faringitis, infección urinaria
------------	--------------------------------

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Frecuentes	Sequedad de boca, vómitos

Trastornos hepato biliares

Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa
Infrecuentes	Lesión hepática inducida por el medicamento (farmacógena)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes	Alopecia, exantema
------------	--------------------

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, mialgia
------------	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre PTI - sujetos pediátricos (de 1 a 17 años de edad)

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, dolor de dientes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Frecuentes	Tos, dolor bucofaringeo, rinorrea
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fiebre
Reacciones adversas identificadas – Población de los estudios sobre hepatitis C (eltrombopag en combinación con tratamiento antiviral con interferón)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Falta de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Frecuentes	Lesión hepática farmacológica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio, fiebre, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal

Reacciones adversas identificadas – población de los estudios sobre anemia aplásica severa

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes	Tos, disnea, dolor bucofaríngeo, rinorrea
----------------	---

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
----------------	-----------------------------------

Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes	Aumento de las transaminasas
----------------	------------------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Equimosis
Frecuentes	Exantema

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
----------------	---

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

Muy frecuentes	Mareos, cansancio, neutropenia febril, fiebre
----------------	---

En el ensayo sin enmascaramiento con un solo grupo de pacientes con AAS se efectuaron aspirados de médula ósea para detectar posibles anomalías citogenéticas. Se notificaron anomalías citogenéticas nuevas en siete pacientes, cinco de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Datos posteriores a la comercialización del producto

Desde la aprobación del Revolade se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la comercialización del producto

Trastornos vasculares Raras	Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo De frecuencia desconocida	Cambio de color de la piel*

* En pacientes tratados con eltrombopag, se observó un cambio de color de la piel (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa.

INTERACCIONES

Rosuvastatina: En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, pero actúa como inhibidor del mismo. También se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La coadministración de eltrombopag y rosuvastatina en un estudio de interacciones farmacológicas (véase el apartado FARMACOCINÉTICA) produjo un aumento de la exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administra junto con eltrombopag, hay que plantearse la reducción de la dosis de rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con eltrombopag se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Ciclosporina: también se ha demostrado en estudios *in vitro* que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP, véase el apartado FARMACOCINÉTICA) se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Al coadministrar el eltrombopag con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos.

Cationes polivalentes (quelación): el eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). Para evitar una reducción significativa de la absorción del eltrombopag, este debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos y los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Interacciones con alimentos: la administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $AUC_{(0-inf)}$ un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). También se observó una disminución significativa del $AUC_{(0-inf)}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmáticas al administrar una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con alto contenido de calcio. La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, de modo que el $AUC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Lopinavir/ritonavir: la coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. En un estudio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del AUC_(0-inf) del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con LPV/RTV debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de eltrombopag.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto de Revolade sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas. En vista de su farmacología, se prevé que el Revolade no producirá un efecto negativo sobre dichas actividades. Cuando se valore la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio o habilidades motoras o cognitivas, deben tenerse en cuenta al estado clínico del paciente y el perfil toxicológico del Revolade.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el AUC no afectó la fecundidad de machos y hembras (véase el apartado INFORMACIÓN PRECLÍNICA).

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre (véase el apartado INFORMACIÓN PRECLÍNICA).

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

En los ensayos clínicos hubo un caso de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 mg de Revolade. Los eventos adversos notificados fueron exantema leve, bradicardia transitoria, cansancio y aumento de las aminotransferasas. Las enzimas hepáticas, medidas entre los días 2 y 18 después de la ingestión, alcanzaron un máximo de 1,6 x LSN en el caso de la AST, 3,9 x LSN en el caso de la ALT y 2,4 x LSN en el caso de la bilirrubina total. El recuento de plaquetas el día 18 después de la ingestión fue de 672.000/ μ l y la cifra máxima fue de 929.000/ μ l. Todos los eventos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

Tratamiento

Si se produce una sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar en exceso y dar lugar a complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para que formen quelatos con el eltrombopag y limiten su absorción. Es necesario hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. El tratamiento con Revolade se reanudará de acuerdo con las recomendaciones relativas a la posología y la forma de administración (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Revolade no se excreta de forma significativa por vía renal y tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas; por consiguiente, no cabe esperar que la hemodiálisis acelere eficazmente su eliminación.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La trombopoyetina (TPO) es la principal citocina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y la producción de plaquetas, y es el ligando endógeno del receptor de trombopoyetina (TPOr). El eltrombopag interacciona con el dominio transmembranario del TPOr humano y activa sistemas de transducción de señales que son parecidos, pero no idénticos, a los de la TPO endógena y que inducen la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y las células progenitoras de la médula ósea.

Efectos farmacodinámicos

El efecto del eltrombopag sobre la agregación plaquetaria es distinto del de la TPO. A diferencia de esta última, el tratamiento de plaquetas humanas normales con eltrombopag no favorece la agregación inducida por el difosfato de adenosina (ADP) ni induce la expresión de la selectina P. El eltrombopag no antagoniza la agregación plaquetaria inducida por el ADP o el colágeno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Farmacocinética

La Tabla 4 muestra los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag tras su administración a pacientes adultos con PTI.

Tabla 4 Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en adultos con púrpura trombocitopénica idiopática

Esquema posológico del eltrombopag	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
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)

En un análisis de farmacocinética poblacional, los datos de la concentración plasmática del eltrombopag en función del tiempo recogidos de 590 pacientes con infección por el HCV inscritos en los estudios de fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con los datos de pacientes con infección por el HCV incluidos en el estudio de fase II TPL102357 y datos de adultos sanos. En la Tabla 5 se presentan, por cada dosis estudiada, valores estimados de la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-\tau)}$ plasmáticas del eltrombopag de los pacientes con infección por el HCV incluidos en los estudios de fase III. En los pacientes con infección por el HCV, la exposición al eltrombopag fue más alta tras la administración de una dosis dada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Tabla 5 Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en pacientes con hepatitis C crónica

Dosis de eltrombopag (una vez al día)	N	C _{máx} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.h/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)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El AUC_(0-τ) y la C_{máx} se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

Absorción y biodisponibilidad

El eltrombopag se absorbe y alcanza un pico de concentración entre 2 y 6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como los derivados lácteos y los suplementos minerales, reduce significativamente la exposición al eltrombopag (véanse los apartados POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES). En un estudio de biodisponibilidad relativa efectuado en adultos, el eltrombopag en polvo para suspensión oral dio lugar a un AUC_(0-inf) plasmática un 22% mayor que la obtenida con la formulación en comprimidos. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del eltrombopag tras la administración oral a seres humanos. La absorción oral del material relacionado con el fármaco tras la administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag en solución, calculada a partir de la excreción urinaria y la eliminación fecal de metabolitos, es como mínimo del 52%.

Distribución

El grado de unión del eltrombopag a proteínas plasmáticas humanas es muy elevado (> 99,9%). El eltrombopag es sustrato de la BCRP, pero no de la glucoproteína P ni del OATP1B1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Metabolismo

El eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio con eltrombopag radiactivo efectuado en seres humanos, alrededor del 64% del AUC_(0-inf) plasmática del carbono radiactivo correspondió al eltrombopag. También se detectaron metabolitos menores producidos por glucuronidación y oxidación, cada uno de los cuales representó menos del 10% de la radiactividad plasmática. Se ha calculado, a partir de un estudio con eltrombopag radiactivo en seres humanos, que alrededor del 20% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. Según los estudios *in vitro*, las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo son la CYP1A2 y la CYP2C8, las responsables de la glucuronidación son la uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) y la UGT1A3, y las vías de hidrólisis dependerían de las bacterias intestinales.

Eliminación

El eltrombopag absorbido se metaboliza ampliamente. La principal vía de excreción del eltrombopag es a través de las heces (59%), y el 31% de la dosis se recupera en la orina en forma de metabolitos. El compuesto original inalterado (eltrombopag) no se detecta en la orina. La cantidad de eltrombopag inalterado que se detecta en heces representa alrededor del 20% de la dosis. La vida media de eliminación plasmática del eltrombopag es de aproximadamente 21 a 32 horas.

Interacciones farmacocinéticas

Según un estudio en seres humanos con eltrombopag radiactivo, la glucuronidación tiene una función poco importante en el metabolismo del eltrombopag. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación del eltrombopag. El eltrombopag actuó *in vitro* como inhibidor de diversas formas del sistema de la UGT. Dado que la contribución de cada forma de la UGT a la glucuronidación del eltrombopag y de los fármacos coadministrados es escasa, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica.

Según un estudio en seres humanos con eltrombopag radiactivo, alrededor del 21% de la dosis de eltrombopag podría sufrir metabolismo oxidativo. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables de la oxidación del eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos en los que se utilizaron paclitaxel y diclofenaco como sustratos de prueba, el eltrombopag (hasta 100 µM) no actuó *in vitro* como inhibidor de las formas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema CYP450 y sí como inhibidor de la CYP2C8 y la CYP2C9, con una CI₅₀ de 24,8 µM (11 µg/ml) y 20,2 µM (8,9 µg/ml), respectivamente. La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día durante siete días a 24 varones sanos no dio lugar a inhibición ni inducción del metabolismo de los sustratos de prueba de las formas 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) y 3A4 (midazolam) en seres humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos de CYP450, ya sean inductores o inhibidores.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el eltrombopag actúa como inhibidor del transportador OATP1B1 con una CI_{50} de 2,7 μ M (1,2 μ g/ml) y del transportador BCRP con una CI_{50} de 2,7 μ M (1,2 μ g/ml). La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día durante cinco días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y la BCRP), a 39 adultos sanos aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el $AUC_{(0-inf)}$ un 55% (IC del 90%: 42%, 69%) (véase el apartado INTERACCIONES).

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de la BCRP) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-inf)}$ del eltrombopag un 25% (IC del 90%: 15%, 35%) y un 18% (IC del 90%: 8%, 28%), respectivamente. La coadministración de 600 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-inf)}$ del eltrombopag un 39% (IC del 90%: : 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente.

La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el $AUC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 70% (IC del 90%: 62%, 76%) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $AUC_{(0-inf)}$ un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Sin embargo, los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg) no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con un alto contenido de calcio y un contenido moderado de grasas y calorías redujo el $AUC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag un 75% (IC del 90%: 71%, 88%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 79% (IC del 90%: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas después de una comida con alto contenido de calcio redujo el $AUC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 48% (IC del 90%: 40%, 54%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio redujo el $AUC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 14% (IC del 90%: 2%, 25%) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Poblaciones especiales de pacientes

Disfunción renal

Se ha estudiado la farmacocinética del eltrombopag tras su administración a adultos con disfunción renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{(0-inf)}$ del eltrombopag descendió un 32% (IC del 90%: disminución del 63%, aumento del 26%) en pacientes con disfunción renal leve, un 36% (IC del 90%: disminución del 66%, aumento del 19%) en pacientes con disfunción renal moderada y un 60% (IC del 90%: disminución del 18%, disminución del 80%) en pacientes con disfunción renal severa, en comparación con voluntarios sanos. En los pacientes con disfunción renal se observó una tendencia a la disminución de la exposición plasmática al eltrombopag, aunque hubo una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción renal y los voluntarios sanos.

Disfunción hepática

Se ha estudiado la farmacocinética del eltrombopag tras su administración a adultos con cirrosis hepática (disfunción hepática). Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{(0-inf)}$ del eltrombopag aumentó un 41% (IC del 90%: disminución del 13%, aumento del 128%) en pacientes con disfunción hepática leve, un 93% (IC del 90%: 19%, 213%) en pacientes con disfunción hepática moderada y un 80% (IC del 90%: 11%, 192%) en pacientes con disfunción hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción hepática y los voluntarios sanos.

La influencia de la disfunción hepática en la farmacocinética del eltrombopag tras la administración de dosis repetidas se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con hepatopatía crónica. De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del $AUC_{(0-\tau)}$ del eltrombopag fueron mayores en los pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) que en los voluntarios sanos y aumentaron conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con disfunción hepática leve presentaron valores del $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag entre un 87% y un 110% más altos; estos valores fueron entre un 141% y un 240% mayores en los pacientes con disfunción hepática moderada.

También se llevó a cabo un análisis parecido en 28 adultos sanos y 635 pacientes con infección por el HCV. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 5 o 6 en la escala de Child-Pugh. Según las estimaciones de este análisis de farmacocinética poblacional, los valores del $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag fueron mayores en los pacientes con infección por el HCV que en los voluntarios sanos y aumentaron conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh; en comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con infección por el HCV y disfunción hepática leve presentaron un $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag entre un 100% y un 144% mayor. La dosis inicial de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

eltrombopag en pacientes con infección por el HCV debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Raza

La influencia de la ascendencia asiática oriental en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos orientales). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag en los pacientes con PTI de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) fueron aproximadamente un 87% mayores en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

La influencia de la ascendencia asiática oriental en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con infección por el HCV (145 asiáticos orientales y 69 asiáticos sudorientales). Según las estimaciones de dicho análisis, la farmacocinética del eltrombopag es similar entre las poblaciones del este o del sudeste asiático. Los valores del $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag fueron de media un 55% mayores en los pacientes del este y sudeste asiáticos en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Sexo biológico

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

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con infección por el HCV (260 mujeres). Según las estimaciones del modelo, los valores del $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag fueron alrededor de un 41% mayores en las mujeres que en los varones.

Población geriátrica

La influencia de la edad en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 voluntarios sanos y 635 pacientes con infección por el HCV de edades comprendidas entre los 19 y los 74 años. De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag en las personas de edad avanzada (> 60 años) fueron aproximadamente un 36% mayores en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

comparación con el grupo más joven (véase el apartado POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La farmacocinética del eltrombopag en 168 pacientes pediátricos con PTI tratados con eltrombopag una vez al día se evaluó en dos estudios, el TRA108062/PETIT y el TRA115450/PETIT-2. La depuración plasmática aparente del eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentó conforme lo hacía el peso corporal. La CL/F plasmática del eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática oriental y un 20% menor en las niñas. La biodisponibilidad estimada del polvo para suspensión oral en los niños fue un 29% más baja que la de los comprimidos.

En la Tabla 6 se recogen los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI.

Tabla 6 Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI (esquema posológico de 50 mg una vez al día)

Edad	C _{máx} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)
12 a 17 años (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 a 11 años (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 a 5 años (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios en la trombocitopenia inmunitaria (idiopática) crónica

Adultos

La eficacia y la seguridad de Revolade se han demostrado en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo (**TRA102537 RAISE** y **TRA100773B**) y dos estudios sin enmascaramiento (**REPEAT TRA108057** y **EXTEND TRA105325**) en adultos con PTI crónica previamente tratada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

Estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo

TRAI02537: el criterio principal de valoración del estudio RAISE fue la probabilidad [*odds*] de alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ y $\leq 400.000/\mu\text{l}$, durante el periodo de tratamiento de seis meses, en los pacientes tratados con eltrombopag en comparación con un placebo. Se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con eltrombopag ($n = 135$) y con placebo ($n = 62$). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de esplenectomía, el uso de medicamentos para la PTI en el momento inicial y el recuento inicial de plaquetas. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de seis meses, tiempo durante el cual se ajustó la dosis de eltrombopag en función del recuento de plaquetas. Además, se permitió la suspensión gradual de los medicamentos concomitantes para la PTI y los pacientes podían recibir medicación de rescate conforme a las normas asistenciales locales.

La probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas entre $50.000/\mu\text{l}$ y $400.000/\mu\text{l}$ durante el periodo de tratamiento de seis meses fue ocho veces mayor en los pacientes tratados con eltrombopag que en los tratados con placebo (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 8,2 [IC del 99%: 3,59, 18,73] $p < 0,001$). En el grupo del eltrombopag, la mediana del recuento de plaquetas se mantuvo por encima de $50.000/\mu\text{l}$ en todas las visitas a partir del día 15; en el grupo del placebo, por el contrario, permaneció por debajo de $30.000/\mu\text{l}$ durante todo el estudio.

En el momento inicial, notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) el 77% de los pacientes del grupo del placebo y el 73% de los del grupo de Revolade, y hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4 de la OMS) el 28% de los pacientes del grupo del placebo y el 22% de los del grupo del Revolade. El porcentaje de pacientes tratados con Revolade que presentaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4) y hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4) se redujo aproximadamente un 50% a lo largo del periodo de tratamiento de 6 meses respecto al momento inicial. En comparación con el grupo del placebo, la probabilidad de hemorragia de cualquier grado (grados 1 a 4) y de hemorragia de importancia clínica (grados 2 a 4) fue un 76% y un 65% menor, respectivamente, en los pacientes tratados con Revolade en comparación con los tratados con placebo ($p < 0,001$).

El tratamiento con Revolade permitió la disminución o retirada del tratamiento inicial para la PTI en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en comparación con el placebo (59% y 32%, respectivamente; $p < 0,016$).

El porcentaje de pacientes tratados con Revolade que necesitaron tratamiento de rescate fue significativamente menor que en el grupo del placebo (19% y 40%, respectivamente; $p = 0,001$).

Cuatro pacientes del grupo del placebo y 14 del grupo de Revolade tuvieron al menos un desafío hemostático (definido como un procedimiento invasivo diagnóstico o quirúrgico) durante el estudio. El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate para

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

controlar el desafío hemostático fue menor entre los tratados con Revolade (29%) que entre los que recibieron placebo (50%).

En lo que a la calidad de vida relacionada con la salud se refiere, en el grupo de Revolade se observó una mejoría estadísticamente significativa con respecto al momento inicial en el cansancio, lo que incluye la severidad, las consecuencias sobre las actividades cotidianas afectadas por la trombocitopenia y la preocupación (determinadas mediante la subescala de vitalidad del SF36, el inventario de motivación y energía y el extracto de seis elementos de la subescala de trombocitopenia FACIT-Th). Al comparar el grupo del Revolade con el grupo del placebo, se observó una mejoría estadísticamente significativa en las actividades afectadas por la trombocitopenia y las preocupaciones relacionadas específicamente con la motivación, la energía y el cansancio, así como en el rol físico y emocional y en la salud mental en general. La probabilidad de conseguir durante el tratamiento una mejoría importante en la calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Revolade que en los que recibieron placebo.

TRA100773B: el criterio principal de valoración del estudio TRA100773B fue el porcentaje de pacientes con respuesta, definida como un aumento del recuento de plaquetas hasta una cifra $\geq 50.000/\mu\text{l}$ el día 43 desde una cifra inicial $< 30.000/\mu\text{l}$; los pacientes que se retiraron prematuramente por presentar un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$ se consideraron con respuesta, mientras que los que lo hicieron por cualquier otro motivo se consideraron sin respuesta independientemente del recuento de plaquetas. En el estudio se aleatorizó en una proporción de 2:1 a un total 114 pacientes con PTI crónica previamente tratada; se asignaron 76 al grupo del Revolade y 38 al grupo del placebo.

Presentaron respuesta el 59% de los pacientes tratados con Revolade y el 16% de los que recibieron placebo. La probabilidad de responder fue nueve veces mayor en los pacientes tratados con Revolade que en los pacientes del grupo del placebo (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 9,6 [IC del 95%: 3,31, 27,86] $p < 0,001$). En el momento inicial notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4) el 61% de los pacientes del grupo del Revolade y el 66% de los del grupo del placebo. El día 43 habían presentado hemorragias el 39% de los pacientes del grupo del Revolade y el 60% de los del grupo del placebo. El análisis que abarcó todo el periodo de tratamiento mediante un modelo de medidas repetidas para datos binarios confirmó que el porcentaje de pacientes que habían presentado una hemorragia (grados 1 a 4) en algún momento a lo largo del tratamiento (desde el día 8 hasta el día 43) fue menor en el grupo del Revolade que en el grupo del placebo (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 0,49, [IC del 95%: 0,26, 0,89] $p = 0,021$).

En los estudios RAISE y TRA100773B, la respuesta al Revolade en comparación con el placebo fue similar, independientemente del tratamiento empleado para la PTI, la presencia o no de esplenectomía y el recuento inicial de plaquetas ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) en el momento de la aleatorización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Estudios sin enmascaramiento

TRA108057: el REPEAT fue un estudio sin enmascaramiento y de dosis repetidas en el que se evaluaron la eficacia, la seguridad y el mantenimiento de la respuesta tras la administración a corto plazo, intermitente y repetida de Revolade durante tres ciclos de tratamiento en adultos con PTI crónica previamente tratada. Un ciclo se definió como un periodo de tratamiento de hasta seis semanas seguido de un periodo sin tratamiento de hasta cuatro semanas. El criterio principal de valoración del estudio REPEAT fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ y al menos el doble de la cifra inicial en el ciclo 2 o 3, una vez conseguida la respuesta en el ciclo 1.

	50 mg de Revolade (n=66)
Evaluables en el ciclo 1, n	65
Con respuesta en el ciclo 1, n (%)	52 (80)
Evaluables en el ciclo 2 o 3, n	52
Con respuesta en el ciclo 1 y en el ciclo 2 o 3, n (%)	45 (87)
Proporción	0,87
IC del 95% de la proporción (métodos exactos)	(0,74, 0,94)

De los 52 pacientes que presentaron respuesta en el ciclo 1, 33 pacientes (63%) habían alcanzado un recuento de plaquetas $\geq 50.000 \mu\text{l}$ y al menos el doble de la cifra inicial el día 8 del ciclo 1; 37 (79%) de 47 pacientes evaluables alcanzaron este grado de respuesta el día 15.

Se observó una disminución de las hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) y de las hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4 de la OMS) durante la fase de tratamiento de cada los ciclo. En la visita inicial del ciclo 1, notificaron hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica el 50% y el 19% de los pacientes, respectivamente. En la visita del día 43 del ciclo 1, el porcentaje de pacientes con hemorragias había disminuido; el 12% y el 0% de los pacientes notificaron hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica, respectivamente. Durante los ciclos de tratamiento posteriores se observaron resultados parecidos.

Ocho pacientes superaron satisfactoriamente diez desafíos hemostáticos sin necesidad de tratamiento adicional para aumentar el recuento de plaquetas y sin hemorragia imprevista.

TRA105325: el EXTEND fue un estudio de ampliación sin enmascaramiento en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia del eltrombopag en pacientes con PTI crónica que habían participado antes en un ensayo con eltrombopag. En este estudio se permitió modificar la dosis del fármaco del estudio de cada paciente y disminuir o eliminar la comedición para la PTI.

Se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI: 218 siguieron el tratamiento durante 1 año, 180 durante 2 años, 107 durante 3 meses, 75 durante 4 años, 34 durante 5 años y 18 durante 6 meses. Antes de la administración del eltrombopag, la mediana del recuento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

inicial de plaquetas era de 19.000/ μ l, mientras que después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio fue de 85.000/ μ l, 85.000/ μ l, 105.000/ μ l, 64.000/ μ l, 75.000/ μ l, 119.000/ μ l y 76.000/ μ l, respectivamente. La mediana de la dosis diaria de eltrombopag después de seis meses de tratamiento fue de 50 mg (n = 74).

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

En el 70% de los pacientes a los que se disminuyó la medicación inicial para la PTI, esta se suspendió permanentemente o se mantuvo la reducción y no hubo necesidad de tratamiento de rescate posterior. Esta suspensión o reducción se mantuvo durante al menos 24 semanas en el 65% de estos pacientes. El 61% de los pacientes suspendió por completo al menos uno de los medicamentos que recibían para la PTI en el momento inicial y el 55% suspendió permanentemente todos ellos sin necesidad de tratamiento de rescate posterior.

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

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

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

TR115450 (PETIT2): el criterio principal de valoración fue la respuesta sostenida, definida como el porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag, en comparación con el placebo, que alcanzaron un recuento de plaquetas \geq 50.000/ μ l durante al menos seis de ocho semanas (en ausencia de tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 del periodo aleatorizado con doble enmascaramiento. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI o no podían continuar con otros tratamientos para la PTI por motivos médicos y tenían una cifra de plaquetas $<$ 30.000/ μ l. Se asignaron aleatoriamente 92 pacientes, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, que recibieron tratamiento con eltrombopag (n = 63) o un placebo (n = 29).

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo del eltrombopag (40%) que en el grupo del placebo (3%) (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 18,0 [IC del 90%: 2,3, 140,9], $p < 0,001$), un resultado que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 7).

Tabla 7 Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI crónica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

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

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (al menos una cifra de plaquetas $> 50.000/\mu\text{l}$ durante las primeras 12 semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate) fue significativamente mayor en el grupo tratado con Revolade (75%) que en el grupo del placebo (21%) (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 11,7, [IC del 95%: 4,0, 34,5], $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con respuesta al Revolade en el periodo sin enmascaramiento de 24 semanas (80%) fue similar al observado durante la parte aleatorizada del ensayo.

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo del Revolade que en el grupo del placebo (19% [12/63] frente a 24% [7/29], $p = 0,032$).

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

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

TRAI08062 (PETIT): El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en al menos una ocasión entre las semanas 1 y 6 del periodo aleatorizado. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI y tenían una cifra de plaquetas $< 30.000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Durante el periodo aleatorizado del estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, y recibieron tratamiento con Revolade ($n = 45$) o con un placebo ($n = 22$). La dosis de Revolade podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo del Revolade (62%) que en el grupo del placebo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

(32%) (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 4,3 [IC del 95%: 1,4, 13,3] $p = 0,011$). En la Tabla 8 se recoge la respuesta en cuanto al recuento de plaquetas en las tres cohortes de edad.

Tabla 8 Tasas de respuesta del recuento de plaquetas en pacientes pediátricos con PTI crónica

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

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (recuento de plaquetas $> 50.000/\mu\text{l}$ en al menos el 60% de las evaluaciones efectuadas entre las semanas 2 y 6) fue significativamente mayor en el grupo tratado con Revolade (36%) que en el grupo del placebo (0%) (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 5,8, [IC del 95%: 1,2, 28,9], $p = 0,002$).

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo de Revolade que en el grupo del placebo (13% [6/45] y 50% [11/22], respectivamente, $p = 0,002$).

En el momento inicial, el 82% de los pacientes del grupo de Revolade y el 78% de los del grupo del placebo notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS). En la semana 6, el porcentaje de pacientes que notificaron hemorragia de cualquier grado en el grupo del eltrombopag disminuyó hasta el 22%. En comparación, en la semana 6 notificaron hemorragia de cualquier grado el 73% de los pacientes del grupo del placebo.

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

Estudios en la trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

La eficacia y la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por el HCV se evaluaron en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo. El tratamiento antiviral administrado consistió en peginterferón alfa-2a más ribavirina en el estudio ENABLE 1 y peginterferón alfa-2b más ribavirina en el ENABLE 2. En los dos estudios se incluyeron pacientes con un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

recuento de plaquetas $< 75.000/\mu\text{l}$, estratificados en función del recuento de plaquetas ($< 50.000/\mu\text{l}$ y $\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $< 75.000/\mu\text{l}$), la concentración de ARN del HCV en el momento de la selección (< 800.000 UI/ml y ≥ 800.000 UI/ml) y el genotipo del HCV (genotipo 2 o 3 y genotipo 1, 4 o 6).

Los estudios constaron de dos fases: la fase previa al tratamiento antiviral y la fase de tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron Revolade sin enmascaramiento para aumentar el recuento de plaquetas hasta $\geq 90.000/\mu\text{l}$ en el ENABLE 1 y hasta $\geq 100.000/\mu\text{l}$ en el ENABLE 2. La dosis inicial de Revolade fue de 25 mg una vez al día durante dos semanas y, posteriormente, se aumentó en incrementos de 25 mg durante periodos de dos a tres semanas hasta alcanzar el recuento de plaquetas exigido para la segunda fase del estudio. La duración máxima del tratamiento con Revolade sin enmascaramiento fue de nueve semanas. Si se alcanzaba un recuento suficiente de plaquetas, los pacientes se distribuían aleatoriamente, en una proporción de 2:1, entre el grupo de tratamiento con la misma dosis de Revolade que la que estaban recibiendo al final de la fase previa al tratamiento y el grupo del placebo. Se administró Revolade en combinación con antivirales durante un periodo máximo de 48 semanas, conforme a la información general para la prescripción correspondiente.

El criterio principal de valoración de los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes en los que el ARN del HCV fue indetectable 24 semanas después de finalizar el periodo de tratamiento programado. Aproximadamente el 70% de los pacientes presentaban infección por el genotipo 1, 4 o 6 y el 30%, por el genotipo 2 o 3. Alrededor del 30% de los pacientes habían recibido tratamiento contra el HCV con anterioridad, principalmente interferón pegilado más ribavirina. La mediana del recuento de plaquetas inicial (alrededor de $60.000/\mu\text{l}$) era similar entre todos los grupos de tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 90.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) o $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) fue de dos semanas.

En los dos estudios, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS fue significativamente mayor en el grupo de Revolade que en el grupo del placebo (véase la Tabla 9). Hubo significativamente menos pacientes a los que se redujo la dosis de los antivirales entre los tratados con Revolade que entre los que recibieron el placebo. El porcentaje de pacientes a los que no se redujo la dosis de los antivirales fue del 45% en el grupo de Revolade y del 27% en el grupo del placebo. El porcentaje de pacientes tratados con Revolade que suspendieron prematuramente el tratamiento antiviral fue significativamente más bajo en comparación con el grupo del placebo (45% y 60%, respectivamente, $p \leq 0,0001$). El recuento mínimo de plaquetas fue $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en la mayoría de los pacientes que recibieron Revolade (76%) y en el 19% de los pacientes del grupo del placebo. El porcentaje de pacientes con un recuento mínimo de plaquetas por debajo de $25.000/\mu\text{l}$ durante el tratamiento fue mayor en el grupo del placebo (20%) que en el grupo de Revolade (3%). La tasa de RVS en pacientes con una carga viral elevada (> 800.000) fue del 18% en el grupo de Revolade y del 8% en el grupo del placebo. Hubo significativamente más pacientes que alcanzaron los objetivos antivirales posteriores de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica temprana completa (RVTC), respuesta al final del tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al cabo de 12 semanas de seguimiento (RVS12) en el grupo de Revolade.

Tabla 9 Respuesta virológica en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2

	ENABLE 1 ^a		b	
Fase previa al tratamiento antiviral	N = 715		N = 805	
% de pacientes que alcanzaron el objetivo del recuento de plaquetas y comenzaron el tratamiento antiviral ^c	95%		94%	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
Fase de tratamiento antiviral	%	%	%	%
RVS total^d	23	14	19	13
HCV de genotipo 2 o 3	35	24	34	25
HCV de genotipo 1, 4 o 6	18	10	13	7
RVT total^d	66	50	62	41
HCV de genotipo 2 o 3	84	67	83	56
HCV de genotipo 1, 4 o 6	58	41	53	34

a Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2a (180 µg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1 y 4, y 24 semanas para los genotipos 2 y 3) más ribavirina (800 a 1200 mg al día por vía oral divididos en dos tomas).

b Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg una vez a la semana durante 48 semanas para el genotipo 1, y 24 semanas para los genotipos 2 y 3) más ribavirina (800 a 1400 mg por vía oral).

c El objetivo en cuanto al recuento de plaquetas fue $\geq 90.000/\mu\text{l}$ en el ENABLE 1 y $\geq 100.000/\mu\text{l}$ en el ENABLE 2.

d Valor $p < 0,05$ para el Eltrombopag en comparación con el placebo

Anemia aplásica severa

Se ha estudiado Revolade en un ensayo unicéntrico sin enmascaramiento y de un solo grupo en el que participaron 43 pacientes con anemia aplásica severa que habían presentado una respuesta insuficiente por lo menos a un tratamiento inmunodepresor previo y que tenían un recuento de plaquetas $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento de 20.000/ μ l del recuento de plaquetas con respecto al valor inicial o recuento de plaquetas estable y supresión de la dependencia transfusional durante un mínimo de ocho semanas; 2) aumento de la hemoglobina $> 1,5$ g/dl o reducción ≥ 4 unidades en las transfusiones de eritrocitos durante ocho semanas consecutivas; 3) aumento del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) del 100% o $RAN > 0,5 \times 10^9/l$.

El tratamiento con Revolade se suspendía si no se observaba respuesta hematológica o supresión de la dependencia transfusional después de 16 semanas de tratamiento. Los pacientes que presentaron respuesta continuaron el tratamiento en la fase de ampliación del estudio.

La mediana de edad de la población tratada era de 45 años (edad mínima 17 años y máxima 77 años) y el 56% de los pacientes eran varones. En el momento inicial, la mediana del recuento de plaquetas era de 20.000/ μ l, la mediana de la hemoglobina, de 8,4 g/dl y la mediana del recuento absoluto de neutrófilos, de $0,58 \times 10^9/l$. El 86% de los pacientes eran dependientes de transfusiones de eritrocitos y el 91% lo eran de transfusiones de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido con anterioridad al menos dos tratamientos inmunodepresores. Tres pacientes presentaban anomalías citogenéticas en el momento inicial.

La tasa de respuestas hematológicas fue del 40% (17/43 pacientes; IC del 95%: 25, 56).

Se observó respuesta en dos o tres series celulares en 4 de 17 pacientes con respuesta (24%) en la primera evaluación de la respuesta y en 8 de 17 (47%) en la última evaluación. El periodo más largo sin transfusión de plaquetas en los pacientes con respuesta osciló entre 8 y 1096 días, con una mediana de aproximadamente 200 días. El periodo más largo sin transfusión de eritrocitos en los pacientes con respuesta osciló entre 15 y 1082 días, con una mediana de aproximadamente 208 días. En los cuatro pacientes a los que se suspendió gradualmente el tratamiento con Revolade debido a la respuesta en las tres series, la respuesta se mantuvo durante una mediana de seguimiento de 8 meses (7,2 a 10,6 meses).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

El Revolade no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Revolade no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la $C_{m\acute{a}x}$ y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y a siete veces la exposición clínica humana determinada mediante la $C_{m\acute{a}x}$ y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, el eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Revolade no fue teratógeno en ratas ni conejos. El eltrombopag no afectó la fecundidad en hembras ni el desarrollo embrionario y embriofetal en ratas en dosis de hasta 20 mg/kg/día (dos veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a una dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Tampoco influyó en el desarrollo embriofetal en conejos en dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta examinada (entre 0,3 y 0,5 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Sin embargo, el tratamiento con eltrombopag en una dosis tóxica para la madre de 60 mg/kg/día (seis veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a una dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y tres veces la exposición clínica humana correspondiente a una dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV) en ratas se asoció a muertes embrionarias (aumento de abortos previos y posteriores a la implantación) en el estudio de fecundidad en hembras, a la aparición de costillas cervicales (una malformación fetal de causa no teratógena) con una incidencia baja en el estudio de desarrollo embriofetal, y a una disminución del peso fetal en los dos estudios. El eltrombopag no afectó la fecundidad de los machos en ratas que recibieron dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta examinada (tres veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV).

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a seis veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y a tres veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV, se observaron cataratas en ratones después de seis semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con cuatro veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y dos veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición dos veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbimortalidad. También se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

detectó toxicidad tubular en un estudio de dos años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja dosis fue 1,2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 0,6 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron cuatro y dos veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces superiores y equivalentes a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Ven envase secundario.

El eltrombopag no debe utilizarse después de la fecha de caducidad marcada en el envase.

El eltrombopag debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Polvo para suspensión oral

Seguir atentamente los procedimientos de manipulación. Evitar el contacto directo con el medicamento. En caso de contacto, lavar la zona afectada inmediatamente con agua y jabón.

La suspensión oral debe usarse de inmediato después de la reconstitución con agua, aunque puede conservarse durante 30 minutos como máximo.

Llenar el frasco mezclador suministrado con 20 ml de agua y añadir el contenido del número de sobres prescrito (en función de la dosis recomendada). Cerrar el frasco con el tapón roscado con un orificio para la jeringa y agitar suavemente durante 20 segundos. Para evitar la formación de espuma, el frasco no debe agitarse enérgicamente. Administrar al paciente todo el contenido del frasco, utilizando para ello la jeringa para uso oral suministrada. Quedará algo de medicamento en el frasco mezclador, por lo que deberá enjuagarse como se indica a continuación para que el paciente reciba toda la dosis prescrita. Añadir al frasco mezclador otros 10 ml de agua. Una vez mezclado con suavidad, administrar al paciente todo el contenido del frasco, utilizando para ello la jeringa para uso oral suministrada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Instrucciones detalladas

Polvo para suspensión oral:

Lea todas las instrucciones y siga los pasos que se indican a continuación para preparar una dosis de eltrombopag y administrársela al niño.

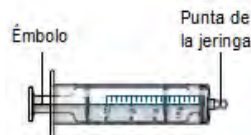
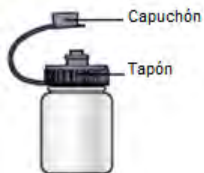
El polvo de eltrombopag debe mezclarse únicamente con agua.

El medicamento debe administrarse al niño inmediatamente después de mezclar el polvo con agua. En el caso de que no se administre antes de 30 minutos, será necesario preparar una nueva dosis. Deseche la mezcla que no haya usado a la basura doméstica (no la vierta por el desagüe).

Evite que el medicamento entre en contacto con la piel. En caso de contacto, lave la zona afectada inmediatamente con agua y jabón. Si aparece una reacción cutánea o tiene alguna duda, consulte al médico. En caso de que se derrame polvo o líquido, siga las instrucciones de limpieza (paso 15).

Cada kit de eltrombopag en polvo para suspensión oral contiene los suministros siguientes:

Eltrombopag polvo para suspensión (30 sobres de aluminio)	oral	Frasco mezclador reutilizable (1) (el frasco mezclador puede quedar manchado)	Jeringa para uso oral de 20 ml reutilizable (1)
---	------	---	--



Para administrar una sola dosis de eltrombopag necesitará lo siguiente:





- El número prescrito de sobres (suministrados en el kit).
- Un frasco mezclador reutilizable con tapón y capuchón (suministrados en el kit).
- Una jeringa para uso oral reutilizable (suministrada en el kit).
- Un vaso o taza limpio, lleno de agua potable (no suministrados en el kit).
- Tijeras para cortar el sobre (no suministradas en el kit).

Si tiene alguna pregunta sobre cómo mezclar el eltrombopag o cómo administrárselo al niño, o si se ha dañado o perdido alguno de los suministros del kit, consulte al farmacéutico.

Mezcle el polvo de eltrombopag con agua como se indica a continuación (NOTA: compruebe que el frasco, el tapón, el capuchón y la jeringa para uso oral estén secos antes de usarlos):

Cómo preparar una dosis de eltrombopag en polvo para suspensión oral

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

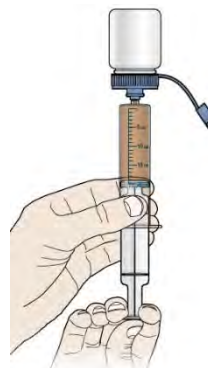
Paso 1. Desenrosque el tapón del frasco mezclador.	
<p>Paso 2. Llene la jeringa para uso oral con 20 ml de agua potable del vaso o taza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empiece con el émbolo introducido hasta el fondo de la jeringa para uso oral. • Introduzca por completo el extremo de la jeringa en el agua y tire del émbolo hasta que el anillo negro de este coincida con la marca de 20 ml que hay en el cilindro de la jeringa para uso oral. 	
<p>Paso 3. Vacíe el agua en el vaso mezclador abierto, empujando lentamente el émbolo hasta llegar al fondo de la jeringa para uso oral.</p>	
Paso 4. Tome un sobre y dé unos golpecitos en la parte superior para que el contenido caiga al fondo.	
<p>Paso 5. Corte la parte superior del sobre con unas tijeras y vacíe todo el contenido en el frasco mezclador.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procure no derramar el polvo fuera del frasco. 	
Paso 6. Si se ha recetado más de un sobre, repita los pasos 4 y 5 hasta que el frasco mezclador contenga el polvo del número de sobres prescrito.	
Paso 7. Enrosque el tapón en el frasco. Compruebe que el capuchón está puesto en el tapón.	
<p>Paso 8. Agite el frasco con suavidad durante al menos 20 segundos para que el agua y el polvo se mezclen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No agite el frasco con fuerza para que no se forme espuma. 	
Cómo administrar una dosis de eltrombopag en polvo para suspensión oral	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

Paso 9. Compruebe que el émbolo esté totalmente introducido en la jeringa para uso oral. Retire el capuchón del tapón del frasco mezclador e introduzca la punta de la jeringa para uso oral en el orificio que hay en el tapón.

Paso 10. Llene la jeringa para uso oral con el medicamento.

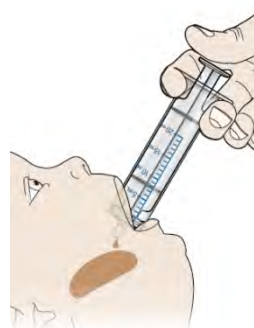
- Invierta el frasco mezclador junto con la jeringa para uso oral.
- Tire del émbolo hasta que todo el medicamento esté en la jeringa para uso oral.
- El líquido tendrá un color marrón oscuro.
- Coloque de nuevo el frasco en posición vertical y retire la jeringa para uso oral.



Paso 11. Administre el medicamento al niño.

- Introduzca el extremo de la jeringa para uso oral en la boca del niño, junto a la mejilla.
- Para administrar la medicina, empuje el émbolo hasta el final, despacio para darle al niño el tiempo de tragar.

NOTA: cuando haya finalizado los pasos 1-11 quedará algo de medicamento en el frasco mezclador. Para que el niño reciba toda la dosis prescrita, debe seguir los pasos 12 a 14.




Paso 12. Llene la jeringa para uso oral con 10 ml de agua potable.

- Empiece con el émbolo introducido hasta el fondo de la jeringa.
- Introduzca por completo el extremo de la jeringa en el agua y tire del émbolo hasta que el anillo negro de este coincida con la marca de 10 ml que hay en el cilindro de la jeringa para uso oral.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg

<p>Paso 13. Añada el agua al frasco mezclador.</p> <ul style="list-style-type: none">• Introduzca el extremo de la jeringa para uso oral en el orificio que hay en el tapón del frasco.• Vacíe el agua de la jeringa para uso oral en el vaso mezclador a través del orificio de la tapa, empujando lentamente el émbolo hasta llegar al fondo de la jeringa para uso oral.• Coloque de nuevo el capuchón en el tapón.	
<p>Paso 14. Repita los pasos 8 a 11 para mezclar los 10 ml de agua con el medicamento que quede en el frasco.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dé todo este líquido al niño.	
<p style="text-align: center;">Cómo limpiar todo</p>	
<p>Paso 15. Limpie con cuidado el polvo o líquido que haya podido derramar con un trapo desechable húmedo.</p> <ul style="list-style-type: none">• Utilice guantes desechables para evitar que se le manche la piel.• Deseche el material utilizado para limpiar.	
<p>Paso 16. Lave los suministros usados para preparar la mezcla</p> <ul style="list-style-type: none">• Retire el émbolo de la jeringa para uso oral.• Enjuague el frasco mezclador, el tapón, la jeringa y el émbolo con agua del grifo y déjelos secar al aire.• Lávese las manos con agua y jabón.	

Ref.: RF878577/17

Reg. I.S.P. N° F-23712/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REVOLADE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

Fabricante:

Ver envase secundario

Prospecto internacional

Información publicada en: diciembre de 2015.

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza