

Departamento de Registro Farmacéutico

REVOLADE® (eltrombopag)

25 mg y 50mg, comprimidos recubiertos

Información básica para la prescripción

Versión 3.1

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como es la Información básica sobre la seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 15 de septiembre de 2022

N.º de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Marcas comerciales

Comprimidos recubiertos

REVOLADE® 25 mg

REVOLADE® 50 mg

1 Descripción y composición

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos de 25 mg son de color blanco o anaranjado, redondos, biconvexos y llevan impresas en relieve hundido las marcas «GS NX3» y «25» en una cara.

Los comprimidos recubiertos de 50 mg son de color marrón, redondos, biconvexos y llevan impresas en relieve hundido las marcas «GS UFU» y «50» en una cara.

Sustancia activa

Cada comprimido recubierto contiene una cantidad de eltrombopag olamina equivalente a 25 mg y 50mg de eltrombopag (ácido libre).

Excipientes

Comprimidos recubiertos

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Manitol

Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio

Povidona

Recubrimiento del comprimido

Componente	Dosis farmacéutica			
	12,5 mg	25 mg	50 mg	75 mg
Hipromelosa (E464)	A, B, C	A, B, C	A, C	A, C
Macrogol (polietilenglicol) (E1521)	A, B, C	A, B, C	A, C	A, C
Dióxido de titanio (E171)	A, B, C	A, B, C	A, C	A, C
Polisorbato 80 (E433)	A, B, C	B, C	—	—
Amarillo ocaso FCF (E110)	—	A	—	—
Indigotina (carmín de índigo) (E132)	—	—	A	—

Componente	Dosis farmacéutica			
	12,5 mg	25 mg	50 mg	75 mg
Óxido de hierro rojo (E172)	—	—	C	A, C
Óxido de hierro amarillo (E172)	—	—	C	—
Óxido de hierro negro (E172)	—	—	—	A, C

A = componente del comprimido en EE. UU.

B = componente del comprimido en Japón.

C = componente del comprimido en la UE y el resto del mundo (salvo Japón).

— = componente ausente en el comprimido de la dosis farmacéutica correspondiente en cualquiera de las regiones.

Polvo para suspensión oral

Manitol

Sucralosa

Goma xantana

2 Indicaciones

Revolade está indicado:

- para el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (TPI), previamente tratados, para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia;
- para el tratamiento de pacientes pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico, previamente tratados, para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia
- en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:
 - permitir el inicio del tratamiento con interferón,
 - optimizar el tratamiento con interferón;
- en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica severa (AAS) (tratamiento en primera línea de la AAS);
- para el tratamiento de las citopenias en pacientes con AAS que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor (AAS refractaria).

3 Posología y administración

Posología

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

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

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 con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

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

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

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 a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 4-1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 4-1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d. [#]
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*

>400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*
# <i>En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.</i>	
* <i>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.</i>	

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática), se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis (véase el apartado 4 Posología y administración - Poblaciones especiales - Disfunción hepática).

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número 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 (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 4-2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

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

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

Tabla 4-2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
\geq 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número 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 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.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 4-2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Revolade debe instaurarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de Revolade.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

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

En los pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

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

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 2,5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 1,25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Tabla 4-3 Posología del tratamiento inmunodepresor estándar administrado con Revolade en el estudio pivotal de tratamiento de primera línea de la AAS (véase el apartado 12 Estudios clínicos)

Fármaco	Dosis administrada en el estudio pivotal
Globulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina* (Dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C _{min} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	<p><u>Pacientes de 12 años en adelante:</u> 3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><u>Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u> 3 mg/kg (según el peso corporal normalizado)[#] administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><u>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:</u> 6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p> <p><u>Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u> 6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)[#] administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</p>
Ciclosporina (Dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)	<p><u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u> Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.</p>

* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.

Calculado como el punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.

Monitorización y ajuste de la dosis

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

La pauta posológica de Revolade se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 4-4.

En la Tabla 4-5 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de Revolade para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 4-4 Ajuste de la dosis de Revolade en el tratamiento de primera línea de la AAS

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
>200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en \geq 50 000/ μ l. En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
>400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade durante una semana. Cuando el número de plaquetas sea <200 000/ μ l, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*

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

Tabla 4-5 Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos en el tratamiento de primera línea de la AAS

Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de la función hepática	<p><u>Aumento de la ALT >6 multiplicado por el límite superior de la normalidad (\times LSN):</u> Suspender el tratamiento con Revolade. Cuando la ALT sea <5 \times límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con Revolade con la misma dosis.</p> <p><u>Aumento de la ALT >6 \times LSN después de la reanudación de Revolade (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</u> Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</p> <p><u>Si la ALT se mantiene en >6 \times LSN al repetir los análisis sanguíneos:</u> Suspender el tratamiento con Revolade. Cuando la ALT sea <5 \times LSN, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.</p> <p><u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT >6 \times LSN:</u> Reducir la dosis diaria de Revolade en 25 mg hasta que la ALT sea <5 \times LSN. No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).</p>
Eventos tromboembólicos	<p><u>Trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con Revolade:</u> Suspender el tratamiento con Revolade pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 20 000/μl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</p>

Suspensión del tratamiento

La duración total del tratamiento con Revolade es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 4-4) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 4-5).

Anemia aplásica severa refractaria

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado 12 Estudios clínicos). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 4-6.

Tabla 4-6 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con AAS refractaria

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental o que tengan disfunción hepática y 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 en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
>400 000/ μl	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
>400 000/ μl después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las tres series hematológicas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas $>50\,000/\mu\text{l}$, una cifra de hemoglobina $>10\text{ g/dl}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $>1 \times 10^9/\text{l}$ durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores $<30\,000/\mu\text{l}$, la cifra de hemoglobina hasta $<9\text{ g/dl}$ o la CAN hasta $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 4-6) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

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 cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales). Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI 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 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Revolade en pacientes con TPI pediátricos menores de 1 año, con infección crónica por el VHC y con AAS refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAS no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo (véanse los apartados 7 Reacciones adversas y 12 Estudios clínicos).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 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 pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales).

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la TPI, la trombocitopenia asociada al VHC o la AAS refractaria. Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con AAS, consúltese el apartado 4 Posología y administración - Esquema posológico inicial.

Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo 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) (véase el apartado 8 Interacciones - Interacciones con fármacos, alimentos sólidos o líquidos).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (<50 mg) o preferiblemente sin calcio (véase el apartado 8 Interacciones - Interacciones con fármacos, alimentos sólidos o líquidos).

4 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la formulación.

5 Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad

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

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (véase el apartado 7 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 los dos estudios de fase III comparativos con placebo en adultos con TPI 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 de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ($\geq 3 \times \text{LSN}$) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un estudio clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ con bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de la monoterapia realizado en un solo grupo de pacientes con AAS refractaria, se notificaron valores de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ acompañados de cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 5% de los pacientes. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de la dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1 (véase el apartado 11 Farmacología clínica), lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son $\geq 3 \times \text{LSN}$ (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial (o $> 5 \times \text{LSN}$, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste ≥ 4 semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar Revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la ALT, la AST y la bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 4-5.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja (véase el apartado 4 Posología y administración - Disfunción hepática).

Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los estudios clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un estudio clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en estas indicaciones era reducido. Como en las indicaciones de AAS se administra a los pacientes la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de lesión hepática inducida por fármacos en esta población de pacientes.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal, durante el tratamiento con interferón α . En los dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl) o una puntuación ≥ 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 los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los estudios clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade (véase el apartado 4 Posología y administración).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 42 de 763 pacientes (5,5%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el estudio clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS se administra a los pacientes la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

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 de la vena porta. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática (véanse los apartados 4 Posología y administración y 7 Reacciones adversas - Disfunción hepática).

En los dos estudios de fase III comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC 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 ambos grupos de tratamiento fue la trombosis de la vena porta (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y <1% de los pacientes en el 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 análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis de la vena porta aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (todos los casos fueron ETE del sistema porta) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema porta y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ 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 posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas regresó a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade (véase el apartado 12 Estudios clínicos), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos

casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R) puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 ($n = 64$ [36%]), intermedio-2 ($n = 79$ [44%]) y alto ($n = 36$ [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 ($n = 65$ [37%]), intermedio-2 ($n = 79$ [45%]) y alto ($n = 33$ [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA: 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

En los dos estudios de fase III comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón ($n = 1439$), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de

creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

6 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en pacientes adultos con TPI previamente tratada ($N = 763$) se evaluó en función de los datos de los estudios comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que los pacientes recibieron Revolade ($N = 403$) o placebo ($N = 179$), y los datos de los estudios sin enmascaramiento ya finalizados ($N = 360$) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos ($N = 763$) se muestran en la Tabla 7-1.

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

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes pediátricos

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos estudios ($N = 171$) (véase el apartado 12 Estudios clínicos). El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade ($n = 63$) o el placebo ($n = 29$) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade ($n = 44$) o el placebo ($n = 21$) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos de los estudios sobre TPI (Tabla 7-1) pueden manifestarse también en la población pediátrica con TPI. Las reacciones adversas adicionales registradas en la población pediátrica de los estudios sobre TPI ($N = 171$) se muestran en la Tabla 7-2 .

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

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en pacientes adultos se evaluó tomando como base dos estudios comparativos, con datos de pacientes tratados inicialmente con Revolade en la fase previa al tratamiento antiviral a los que luego se aleatorizó al grupo del placebo ($N = 1520$) (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, $n = 716$, 715 sujetos tratados con Revolade) y ENABLE 2 (TPL108390, $n = 805$) fueron ensayos 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 VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 ($n = 449$ en el grupo de Revolade y $n = 232$ en el del placebo) y ENABLE 2 ($n = 506$ en el grupo de Revolade y $n = 252$ en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: $n = 955$ en el grupo de Revolade y $n = 484$ en el grupo del placebo). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre el VHC ($N = 1520$) se muestran en la Tabla 7-3.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: anemia, pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), cefalea, náuseas, enfermedad de tipo gripal, diarrea, apetito disminuido, astenia, prurito, tos, escalofríos y mialgia.

Pacientes adultos y pediátricos con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un estudio de cohortes secuenciales de un solo grupo se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica severa que nunca habían recibido un tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas) (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6 [58,62]. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAS ($N = 92$) se muestran en la Tabla 7-4.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: alanina-transaminasa elevada, aspartato-transaminasa elevada y bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular).

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un estudio de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento ($N = 43$), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAS refractaria ($N = 43$) se muestran en la Tabla 7-5.

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

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade en pacientes con TPI, infección por el VHC o AAS fueron leves o moderadas, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

A continuación se enumeran las reacciones adversas de los estudios clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas observadas en la población de adultos de los estudios sobre TPI (N = 763)

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4,2	Frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	5,0	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5,5	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1,2	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,3	Frecuente
Boca seca	0,9	Infrecuente
Trastornos hepatobiliares		
Alanina-transaminasa elevada	10,5	Muy frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	9,7	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	1,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,5	Frecuente
Alopecia	3,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10,5	Muy frecuente
Mialgia	4,2	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,7	Frecuente

Tabla 7-2 Reacciones adversas adicionales observadas en la población pediátrica (de 1 a 17 años) de los estudios sobre TPI (N = 171)

En la población pediátrica de los estudios sobre TPI se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	25,7	Muy frecuente
Nasofaringitis	15,8	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13,5	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	9,4	Frecuente
Rinorrea	4,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	17,5	Muy frecuente

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Dolor dental	5,8	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	18,1	Muy frecuente

Tabla 7-3 Reacciones adversas observadas en la población de los estudios sobre el VHC (N = 1520)

Promacta/Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	30,6	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	14,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,4	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	2,1	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	11,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	17,7	Muy frecuente
Diarrea	15,5	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	6,4	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	2,1	Frecuente
Insuficiencia hepática	0,7	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	12,2	Muy frecuente
Erupción	7,3	Frecuente
Alopecia	7,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	11,2	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	26,1	Muy frecuente
Fatiga	25,0	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	16,4	Muy frecuente
Astenia	13,2	Muy frecuente
Escalofríos	11,8	Muy frecuente
Edema	1,3	Frecuente

Tabla 7-4 Reacciones adversas observadas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAS (pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior; N = 92)

Promacta/Revolade en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4,3	Frecuente
Diarrea	3,3	Frecuente
Dolor abdominal	3,3	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,6	Frecuente
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5,4	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-transaminasa elevada	29,3	Muy frecuente
Aspartato-transaminasa elevada	17,4	Muy frecuente
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17,4	Muy frecuente

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAS que no habían recibido tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el estudio de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años (véase el apartado 12 Estudios clínicos). El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el estudio de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. En 15 de 153 pacientes (10%) de las cohortes del estudio se observó evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (este hecho se produjo en un plazo de 6,1 meses).

No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade.

Tabla 7-5 Reacciones adversas en la población del estudio de AAS refractaria (N = 43)

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20,9	Muy frecuente
Mareo	14,0	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	23,3	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	14,0	Muy frecuente
Rinorrea	11,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	32,6	Muy frecuente
Diarrea	20,9	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	11,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	4,7	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en una extremidad	18,6	Muy frecuente
Artralgia	11,6	Muy frecuente
Espasmos musculares	11,6	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	30,2	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	14,0	Muy frecuente

En el estudio sobre AAS refractaria realizado sin enmascaramiento y en un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

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

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible

estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 7-6 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Cambio de color de la piel*

* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (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 Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del eltrombopag, como la anemia aplásica severa.

7 Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Revolade

Ciclosporina:

Al coadministrar 200 y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de la proteína de resistencia a fármacos en el cáncer de mama [BCRP]), se observó una disminución de la exposición al eltrombopag. La administración de una dosis única de 50 mg de Revolade con 200 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-\infty)}$ 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 $AUC_{(0-\infty)}$ del eltrombopag un 39% (IC del 90%: 30%; 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%; 32%), respectivamente. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis de Revolade en función del número de plaquetas del paciente (véase el apartado 4 Posología y administración). Al administrar Revolade junto con ciclosporina, es necesario controlar el número de plaquetas al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de Revolade en función de las cifras de plaquetas.

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 11 Farmacología clínica). La administración de una dosis única de 75 mg de Revolade con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%; 76%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 70% (IC del 90%: 62%; 76%) (véase el apartado 4 Posología y administración). Para evitar una reducción significativa de la absorción de Revolade, este debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como antiácidos, derivados lácteos y suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (véase el apartado 4 Posología y administración - Modo de administración).

Lopinavir + ritonavir:

La coadministración de Revolade con lopinavir + ritonavir puede causar un descenso de la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de Revolade con dosis repetidas de lopinavir + ritonavir de 400 +

100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática del eltrombopag del 17% (IC del 90%: 6,6%; 26,6%).

Por consiguiente, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade con lopinavir + ritonavir. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir + ritonavir, es necesario vigilar el número de plaquetas al menos una vez por semana, durante 2 a 3 semanas, para garantizar un control médico adecuado de la dosis de Revolade.

Inhibidores de la proteasa del VHC:

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

Efectos de Revolade sobre otros medicamentos

Rosuvastatina:

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

Cuando se administra junto con Revolade, hay que plantearse la posibilidad de reducir la dosis de rosuvastatina, además de vigilar estrechamente al paciente. En estudios clínicos con Revolade se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y de la BCRP debe efectuarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450:

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

Inhibidores de la proteasa del VHC:

La coadministración de una única dosis de 200 mg de Revolade con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática al telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de Revolade con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el $AUC_{(0-\tau)}$ plasmática del boceprevir, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ un 19% y redujo la $C_{m\acute{i}n}$ un 32%. No se precisa un ajuste de la dosis cuando Revolade se coadministra con telaprevir o boceprevir.

Interacciones del fármaco con alimentos sólidos o líquidos

La administración de una dosis única de 50 mg de Revolade en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía derivados lácteos redujo el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática del eltrombopag un 59% (IC del 90%: 54%; 64%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 65% (IC del 90%: 59%; 70%). La administración de una dosis única de 25 mg de Revolade en polvo para suspensión oral junto con una comida con alto contenido de calcio y un contenido moderado de

grasas y calorías redujo el $AUC_{(0-\infty)}$ 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 Revolade en polvo para suspensión oral 2 horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, situación en que el $AUC_{(0-\infty)}$ 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%). La administración de una dosis única de 25 mg de Revolade en polvo para suspensión oral 2 horas después de una comida con alto contenido de calcio redujo el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática del eltrombopag un 47% (IC del 90%: 40%; 53%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 48% (IC del 90%: 40%; 54%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (<50 mg) —como fruta, jamón magro, carne vacuna, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio ni hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos— no afectaron de forma significativa la exposición plasmática al eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas (véase el apartado 4 Posología y administración - Modo de administración).

8 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios comparativos adecuados de Revolade en embarazadas como para fundamentar el riesgo asociado al fármaco. En estudios de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo realizados en animales, la administración oral de eltrombopag a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó toxicidad durante el desarrollo en el caso de las ratas (véase Datos en animales). Se desconoce el efecto del eltrombopag en el embarazo humano. Se debe advertir a las embarazadas o a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas del posible riesgo de Revolade para el feto. Revolade solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.

Datos en animales

En los estudios de toxicidad durante el desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró eltrombopag oral a hembras preñadas durante la organogénesis. En la rata, una dosis tóxica para las progenitoras de 60 mg/kg/d (exposición 6 veces mayor que la exposición clínica humana [ECH] basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 3 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d) produjo una disminución del peso fetal y un leve aumento de la incidencia de la anomalía fetal «costilla cervical». No se observaron signos de malformaciones estructurales importantes. En el conejo, no hubo indicios de toxicidad embriofetal ni de teratogenia con dosis de hasta 150 mg/kg/d (exposición que es 0,5 veces [la mitad de] la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 0,3 veces [el 30% de] la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d).

En un estudio de toxicidad durante el desarrollo pre- y posnatal en ratas preñadas, el eltrombopag oral se administró desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 del período de lactancia. No se observaron efectos adversos sobre la función reproductora materna ni sobre el

desarrollo de las crías con dosis de hasta 20 mg/kg/d (exposición 2 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y similar a la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d). Se detectó eltrombopag en el plasma de las crías. Las concentraciones plasmáticas en las crías aumentaron de forma proporcional a la dosis tras la administración del fármaco a las madres (generación F0).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información sobre la presencia del eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, ni sobre sus efectos en el lactante o la producción de leche. No obstante, el fármaco se detectó en las crías de ratas lactantes 10 días después del parto, lo cual indica que es posible que el fármaco se transfiera durante la lactancia. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia natural o de continuar o abstenerse de utilizar Revolade tomando en consideración el beneficio de la lactancia natural para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Según los estudios de reproducción animal, Revolade puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas (véase el apartado 9.1 Embarazo). Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces (con una tasa de embarazo inferior al 1%) cuando usen Revolade, tanto durante el tratamiento como al menos 7 días después de interrumpirlo.

Esterilidad

Según los estudios en animales, Revolade no afecta la fecundidad (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica). El eltrombopag no afectó la fecundidad de las ratas hembra o macho tratadas con dosis asociadas a exposiciones 2 y 3 veces mayores, respectivamente, que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

9 Sobredosis

En los estudios clínicos, hubo un caso de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 mg de Revolade. Los eventos adversos notificados fueron erupción leve, bradicardia transitoria, cansancio y transaminasas elevadas. Las enzimas hepáticas valoradas entre 2 y 18 días después de la ingestión alcanzaron valores máximos de $1,6 \times \text{LSN}$ en el caso de la AST, $3,9 \times \text{LSN}$ en el caso de la ALT y $2,4 \times \text{LSN}$ en el caso de la bilirrubina total. El número de plaquetas el día 18 después de la ingestión fue de 672 000/ μl y la cifra máxima fue de 929 000/ μl . Todos los eventos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

La ingestión de una sobredosis puede aumentar de forma excesiva el número de plaquetas y provocar complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de un preparado que contenga cationes metálicos, como los

preparados de calcio, aluminio o magnesio, para que formen quelatos con el eltrombopag y limiten su absorción. Debe hacerse un seguimiento riguroso del número de plaquetas. El tratamiento con Revolade debe reanudarse según las recomendaciones relativas a la posología y la administración (véase el apartado 4 Posología y administración).

Dado que el eltrombopag no se elimina de forma significativa por vía renal y se encuentra mayoritariamente unido a proteínas plasmáticas, no es de esperar que la hemodiálisis sea un método eficaz para aumentar su eliminación.

10 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Otros hemostáticos sistémicos, B02BX 05.

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 (TPO-R). El eltrombopag interacciona con el dominio transmembranario del TPO-R humano y activa sistemas de transducción de señales que son similares, pero no idénticos, a los de la TPO endógena, e inducen la proliferación y la diferenciación de los megacariocitos y las células progenitoras de la médula ósea.

Farmacodinámica

El efecto del eltrombopag sobre la agregación plaquetaria es distinto al 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 selectina P. El eltrombopag no antagoniza la agregación plaquetaria inducida por el ADP o el colágeno.

Farmacocinética

La Tabla 11-1 muestra los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag tras la administración de Revolade a pacientes con TPI adultos.

Tabla 11-1 Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en el estado de equilibrio en adultos con trombocitopenia inmunitaria

Dosis de Revolade (una vez al día)	N	C _{máx} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg · h/ml)
50 mg	34	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)
75 mg	26	12,7 (11,0; 14,5)	168 (143; 198)

Los datos representan la media geométrica (IC del 95%). El AUC_τ y la C_{máx} se basan en estimaciones de un análisis farmacocinético poblacional a posteriori

En un análisis farmacocinético poblacional, los datos de la concentración plasmática del eltrombopag en función del tiempo obtenidos en 590 pacientes con infección por el VHC

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 VHC inscritos en el estudio de fase II TPL102357 y con los datos de adultos sanos. En la Tabla 11-2 se presentan, por cada dosis estudiada, los valores estimados de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{τ} plasmáticas del eltrombopag de los pacientes con infección por el VHC que participaron en los estudios de fase III. Se observó una mayor exposición al eltrombopag en los pacientes con infección por el VHC con cada dosis específica de Revolade.

Tabla 11-2 Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en el estado de equilibrio en adultos con infección crónica por el VHC

Dosis de Revolade (una vez al día)	N	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
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 representan la media geométrica (IC del 95%). El AUC_{τ} y la $C_{m\acute{a}x}$ se basan en estimaciones de un análisis farmacocinético poblacional a posteriori con la dosis más alta de los datos de cada sujeto.

La Tabla 11-3 muestra los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag tras la administración de Revolade (150 mg) a 45 pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior.

Tabla 11-3 Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en el estado de equilibrio en pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

Dosis de Revolade (una vez al día)	N	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
150 mg	45	40,1 (44,9%)	772 (47,2%)

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

Absorción

El eltrombopag se absorbe y alcanza su concentración máxima entre 2 y 6 horas después de la administración oral. La administración de Revolade junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como los derivados lácteos y los suplementos minerales, reduce significativamente la exposición al eltrombopag (véase el apartado 8 Interacciones). En un estudio de biodisponibilidad relativa efectuado en adultos, Revolade en polvo para suspensión oral dio lugar a un $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática un 22% mayor que la obtenida con la formulación en comprimidos recubiertos. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del eltrombopag tras la administración oral a seres humanos. A juzgar por la excreción urinaria y los metabolitos eliminados en las heces, la absorción oral de sustancias relacionadas con el fármaco tras la administración de una dosis única de 75 mg de Revolade en solución es de por lo menos el 52%.

Distribución

El eltrombopag presenta un elevadísimo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas humanas (>99,9%) y es sustrato de la BCRP pero no de la glucoproteína P ni del OATP1B1.

Biotransformación y metabolismo

El eltrombopag se metaboliza principalmente por escisión, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio con eltrombopag radiomarcado efectuado en seres humanos, el eltrombopag representó alrededor del 64% del $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática del carbono radioactivo. También se detectaron metabolitos menores producidos por glucuronidación y oxidación, cada uno de los cuales representó menos del 10% de la radioactividad plasmática. Se ha calculado, a partir de un estudio con eltrombopag radiomarcado en seres humanos, que alrededor del 20% de la dosis se metaboliza mediante oxidación.

Eliminación

El eltrombopag absorbido es metabolizado exhaustivamente. La principal vía de excreción del eltrombopag es la fecal (59%); 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 elimina en las heces representa alrededor del 20% de la dosis. La vida media de eliminación plasmática del eltrombopag es de entre 21 y 32 horas.

Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción farmacológica

Un estudio en seres humanos con eltrombopag radiomarcado reveló que la glucuronidación desempeña una función mínima en el metabolismo del eltrombopag. Los estudios con microsomas hepáticos humanos revelaron que la UGT1A1 y la UGT1A3 son las enzimas responsables de la glucuronidación del eltrombopag. El eltrombopag inhibió varias enzimas UGT *in vitro*. Dada la escasa contribución de las enzimas UGT individuales a la glucuronidación del eltrombopag y de la posible comedición, no es de esperar que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente significativas relacionadas con la glucuronidación.

Según un estudio en seres humanos con eltrombopag radiomarcado, aproximadamente el 21% de una dosis de eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Los estudios con microsomas hepáticos humanos revelaron que la CYP1A2 y la CYP2C8 son las enzimas responsables de la oxidación del eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos, el eltrombopag (en dosis de hasta 100 μM) no inhibió las enzimas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema del citocromo P450 (CYP) *in vitro*, pero inhibió la CYP2C8 y la CYP2C9, según los resultados obtenidos usando el paclitaxel y el diclofenaco como sustratos de prueba, con una CI_{50} de 24,8 μM (11 $\mu\text{g/ml}$) y 20,2 μM (8,9 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

Los estudios *in vitro* mostraron que el eltrombopag inhibe el transportador OATP1B1, con una CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$), y el transportador BCRP, con una CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$).

Los estudios *in vitro* también revelaron que la CYP1A2 y la CYP2C8 son las isoformas responsables del metabolismo oxidativo, que la UGT1A1 y la UGT1A3 son las isoformas responsables de la glucuronidación y que las bacterias intestinales podrían ser responsables de las vías de escisión.

Los estudios *in vitro* mostraron que el eltrombopag no es sustrato del OATP1B1, sino que actúa como inhibidor del mismo (CI₅₀: 2,7 µM [1,2 µg/ml]). Los estudios *in vitro* también mostraron que el eltrombopag es sustrato e inhibidor de la BCRP (CI₅₀: 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La farmacocinética del eltrombopag se evaluó en 168 pacientes pediátricos con TPI tratados con el fármaco una vez al día en dos estudios: TRA108062/PETIT y TRA115450/PETIT2. La depuración plasmática aparente del eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentaba a medida que se incrementaba el peso corporal. La CL/F plasmática del eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental y un 20% menor en las pacientes de sexo femenino. Se estimó que la biodisponibilidad del polvo para suspensión oral en los pacientes pediátricos es un 29% menor que la de los comprimidos recubiertos.

En la Tabla 11-4 se muestran los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag en pacientes con TPI pediátricos.

Tabla 11-4 Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en el estado de equilibrio en pacientes con TPI pediátricos

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 representan la media geométrica (IC del 95%). El AUC_τ y la C_{máx} se basan en estimaciones de un análisis farmacocinético poblacional a posteriori con la dosis de 50 mg una vez al día.

Pacientes geriátricos (mayores de 60 años)

La diferencia etaria en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 28 sujetos sanos y 635 pacientes con infección por el VHC de entre 19 y 74 años de edad. Según estimaciones del modelo, los valores del AUC_τ plasmática del eltrombopag en las personas de edad avanzada (>60 años) eran aproximadamente un 36% mayores que los de los sujetos más jóvenes.

Sexo biológico

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con TPI (57 mujeres). Según las estimaciones de dicho análisis, los valores del AUC_τ plasmática del eltrombopag eran alrededor de un 50% mayores en las mujeres con TPI que en los varones, sin realizar ajustes debido a diferencias de peso.

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 663 pacientes con infección por el VHC (260 mujeres). Según las estimaciones del modelo, los valores del AUC_{τ} plasmática del eltrombopag en mujeres con infección por el VHC eran aproximadamente un 41% mayores que los de los varones.

Raza o grupo étnico

TPI: La influencia del origen étnico asiático oriental en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con TPI (18 asiáticos orientales). Según las estimaciones de dicho análisis, los valores del AUC_{τ} plasmática del eltrombopag en los pacientes asiáticos orientales con TPI eran aproximadamente un 87% mayores que los de los pacientes que no eran asiáticos orientales (en su mayoría de raza blanca), sin realizar ajustes debido a diferencias de peso (véase el apartado 4 Posología y administración).

Trombocitopenia asociada al VHC: La influencia del origen étnico asiático oriental o sudoriental en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 663 pacientes con infección por el VHC (214 asiáticos orientales o sudorientales). Según las estimaciones de dicho análisis, la farmacocinética del eltrombopag es similar en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales. Los valores del AUC_{τ} plasmática del eltrombopag en los pacientes asiáticos orientales o sudorientales eran en promedio un 55% mayores que los de los pacientes de otras razas (que eran mayoritariamente de raza blanca) (véase el apartado 4 Posología y administración).

Disfunción renal

La farmacocinética del eltrombopag se ha estudiado después de administrar Revolade a pacientes adultos con disfunción renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{(0-\infty)}$ 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 los voluntarios sanos. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al eltrombopag tendía a ser menor, aunque hubo una variabilidad considerable y una superposición notable de los valores de exposición entre los pacientes con disfunción renal y los voluntarios sanos.

Disfunción hepática

La farmacocinética del eltrombopag se ha estudiado después de administrar Revolade a pacientes adultos con cirrosis hepática (disfunción hepática). Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{(0-\infty)}$ 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 los 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 farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con hepatopatía crónica. Según las estimaciones de dicho análisis, los valores del AUC_{τ} plasmática 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_{τ} 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 VHC. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 5 o 6 en la escala de Child-Pugh. Según las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los valores del AUC_{τ} plasmática del eltrombopag en los pacientes con infección por el VHC eran mayores que los de los sujetos sanos y aumentaban conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh; los pacientes con infección por el VHC y disfunción hepática leve presentaron un valor de AUC_{τ} plasmática del eltrombopag entre un 100% y un 144% mayor que el de los sujetos sanos. En los pacientes con infección por el VHC, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis de 25 mg una vez al día (véase el apartado 4 Posología y administración - Disfunción hepática).

11 Estudios clínicos

Estudios sobre trombocitopenia inmunitaria

Adultos

La eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes adultos con TPI previamente tratada se han demostrado en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo (TRA102537 [RAISE] y TRA100773B) y en dos estudios sin enmascaramiento (TRA108057 [REPEAT] y TRA105325 [EXTEND]). En el estudio de fase II y un solo grupo, TAPER (CETB115J2411), se evaluaron la seguridad y la eficacia de Revolade y su capacidad para inducir una respuesta sostenida tras la suspensión del tratamiento en 105 pacientes adultos con TPI que habían recaído o no habían respondido al tratamiento de primera línea con corticoesteroides.

Estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo

TRA102537 (RAISE)

El criterio principal de valoración de la eficacia del estudio TRA102537 fue la posibilidad (*odds*) de alcanzar un número de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ y $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$, durante el período de tratamiento de 6 meses, en los pacientes tratados con Revolade en comparación con el placebo. En total, 197 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción de 2:1 al grupo de Revolade ($n = 135$) o del placebo ($n = 62$), y estratificados en función de la presencia o ausencia de esplenectomía, el uso de medicamentos contra la TPI al inicio del estudio y la cifra inicial de plaquetas. Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 6 meses, período durante el cual se podía ajustar la dosis de Revolade en función del número de plaquetas. Además, se permitió la retirada gradual de los medicamentos concomitantes contra la TPI y los pacientes podían recibir medicación de rescate conforme a las normas asistenciales locales.

La posibilidad de alcanzar una cifra de plaquetas de entre $50\ 000/\mu\text{l}$ y $400\ 000/\mu\text{l}$ durante el período de tratamiento de 6 meses fue 8 veces mayor en los pacientes tratados con Revolade que en los tratados con placebo (cociente de posibilidades u *odds ratio* [OR]: 8,2 [IC del 99%: 3,59; 18,73], $p < 0,001$). En el grupo de Revolade, la mediana del número de plaquetas se mantuvo por encima de $50\ 000/\mu\text{l}$ en todas las visitas del período de tratamiento 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.

Al inicio del estudio, comunicaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) el 77% de los pacientes en el grupo del placebo y el 73% en el grupo de Revolade, y hemorragias de importancia clínica (grados 2 a 4 de la OMS) el 28% de los pacientes en el grupo del placebo y el 22% en el grupo de Revolade. La proporción 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 período de tratamiento de 6 meses con respecto al inicio del estudio. En comparación con el grupo del placebo, la posibilidad 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 ($p < 0,001$).

El tratamiento con Revolade permitió la disminución o la suspensión de los tratamientos iniciales de la TPI en un porcentaje de pacientes significativamente mayor que en el caso del placebo (59% y 32%, respectivamente; $p < 0,016$).

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate fue significativamente menor en el grupo de Revolade que en el grupo del placebo (18% 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 diagnóstico o quirúrgico invasivo) durante el estudio. Hubo menos pacientes en el grupo de Revolade (29%) que necesitaron un tratamiento de rescate para contrarrestar el desafío hemostático que en el grupo del placebo (50%).

En cuanto a la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, en el grupo de Revolade se observaron mejoras estadísticamente significativas, con respecto al inicio del estudio, tanto

en la fatiga como en la severidad, el impacto sobre las actividades diarias afectadas por la trombocitopenia y las preocupaciones de los pacientes (aspectos evaluados mediante la subescala de vitalidad del cuestionario de salud SF36, el inventario de motivación y energía y el extracto de 6 elementos de la subescala de trombocitopenia del instrumento FACIT-Th). Al comparar el grupo de Revolade con el del placebo, se observó una mejora estadísticamente significativa en las actividades afectadas por la trombocitopenia y las preocupaciones relacionadas específicamente con la motivación, la energía y la fatiga, así como en el rol físico y emocional y en la salud mental en general. La posibilidad de conseguir una mejora importante en la calidad de vida relacionada con la salud durante el tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Revolade que en los que recibieron el placebo.

TRA100773B

El criterio principal de valoración de la eficacia del estudio TRA100773B fue la proporción de respondedores, definidos como los sujetos que presentaban un aumento del número de plaquetas hasta un valor $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ en el día 43 con respecto a una cifra inicial de plaquetas $< 30\ 000/\mu\text{l}$; también se consideraron respondedores los pacientes que abandonaron prematuramente el tratamiento por presentar un número de plaquetas $> 200\ 000/\mu\text{l}$; en cambio, no se consideraron respondedores los pacientes que abandonaron prematuramente el tratamiento por cualquier otro motivo, con independencia de la cifra de plaquetas. Un total de 114 pacientes con TPI previamente tratada fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (76) o placebo (38).

Presentaron respuesta el 59% de los pacientes tratados con Revolade y el 16% de los que recibieron el placebo. La posibilidad de responder fue 9 veces mayor en los pacientes tratados con Revolade que en los pacientes del grupo del placebo (OR: 9,6 [IC del 95%: 3,31; 27,86], $p < 0,001$). Al inicio, el 61% de los pacientes del grupo de Revolade y el 66% de los del grupo del placebo refirieron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4). Al día 43, habían presentado hemorragias el 39% de los pacientes del grupo de Revolade y el 60% del grupo del placebo. El análisis realizado a lo largo del período de tratamiento con un modelo de mediciones repetidas para datos binarios confirmó que una proporción menor de pacientes tratados con Revolade presentaron hemorragias (grados 1 a 4) en algún momento a lo largo del tratamiento (desde el día 8 hasta el día 43) en comparación con el grupo del placebo (OR: 0,49 [IC del 95%: 0,26; 0,89], $p = 0,021$). Dos pacientes tratados con placebo y uno tratado con Revolade tuvieron al menos un desafío hemostático durante el estudio.

En ambos estudios RAISE y TRA100773B la respuesta a Revolade resultó similar, en comparación con el placebo, con independencia del tratamiento de la TPI utilizado, la presencia o ausencia de esplenectomía y el número inicial de plaquetas ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) en el momento de la aleatorización.

Estudios sin enmascaramiento no comparativos

TRA108057 (REPEAT)

El estudio TRA108057 fue un ensayo sin enmascaramiento y de dosis repetidas en el que se evaluaron la eficacia, la seguridad y la coherencia de la respuesta tras la administración a corto plazo, intermitente y repetida de Revolade durante tres ciclos de tratamiento en adultos con TPI previamente tratada. Un ciclo se definió como un período de tratamiento de hasta 6 semanas

seguido de un período sin tratamiento de hasta 4 semanas. La duración de ambos períodos (con y sin tratamiento) dependía del número de plaquetas del paciente. Los pacientes debían interrumpir el tratamiento correspondiente al ciclo cuando alcanzaran un número de plaquetas $>200\ 000/\mu\text{l}$ o llegaran a la semana 6. Los pacientes debían comenzar el siguiente ciclo cuando el número de plaquetas fuera inferior a $20\ 000/\mu\text{l}$ o cuando llegaran a la semana 4 del período sin tratamiento. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaban una cifra 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.

Tabla 12-1 Pacientes evaluables y con respuesta en TRA108057 (REPEAT)

	Revolade 50 mg (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 respondieron en el ciclo 1, 33 (63%) habían alcanzado un número de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ y al menos el doble de la cifra inicial al día 8 del ciclo 1; al día 15, 37 (79%) de 47 pacientes evaluables lograron este grado de respuesta.

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 ciclo. En la visita inicial del ciclo 1, comunicaron 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, la proporción de pacientes con hemorragias había disminuido: el 12% de los pacientes comunicaron hemorragias de cualquier grado y ninguno (el 0%) refirió hemorragias de importancia clínica. Durante los ciclos de tratamiento posteriores se observaron resultados similares.

Ocho pacientes superaron satisfactoriamente 10 desafíos hemostáticos sin necesidad de tratamiento adicional para aumentar la cifra de plaquetas y sin hemorragias imprevistas.

TRA105325 (EXTEND)

El estudio TRA105325 fue un ensayo de prolongación sin enmascaramiento en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de Revolade en pacientes con TPI de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico que habían participado en un estudio previo con Revolade. En este estudio, se permitió a los pacientes modificar su dosis de medicamento de estudio y disminuir o abandonar la comedicación contra la TPI.

Revolade se administró a 302 pacientes con TPI: 218 siguieron el tratamiento durante 1 año, 180 durante 2 años, 107 durante 3 años, 75 durante 4 años, 34 durante 5 años y 18 durante 6 años. Antes de administrar Revolade, la mediana del número inicial de plaquetas era de $19\ 000/\mu\text{l}$, mientras que después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años de estudio era de $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ y $76\ 000/\mu\text{l}$, respectivamente. La

mediana de la dosis diaria de Revolade después de 6 meses de tratamiento era de 50 mg ($n = 74$).

Al inicio del estudio, el 59% de los pacientes habían sufrido hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) y el 18% habían tenido hemorragias clínicamente significativas (grado 2 en la clasificación de hemorragias de la OMS, que indica una hemorragia de importancia clínica). La proporción de pacientes con hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica disminuyó cerca de un 50% con respecto al inicio en la mayoría de las evaluaciones efectuadas durante 1 año.

Cuando ingresaron al estudio EXTEND, 101 pacientes estaban tomando medicamentos contra la TPI y 39 pacientes fueron capaces de suspender definitivamente, o de disminuir de forma sostenida, el consumo de al menos un medicamento inicial contra la TPI sin necesidad de medicación de rescate. El 65% de estos pacientes mantuvieron dicha suspensión o reducción durante al menos 24 semanas. El 61% de los pacientes abandonaron por completo al menos uno de los medicamentos iniciales contra la TPI y el 55% de los pacientes dejaron de tomar definitivamente todos los medicamentos iniciales contra la TPI sin necesidad de tratamiento de rescate posterior.

Veinticuatro pacientes tuvieron al menos un desafío hemostático durante el estudio. Ningún paciente presentó complicaciones hemorrágicas imprevistas relacionadas con el procedimiento a lo largo del estudio.

CETB115J2411 (TAPER)

El estudio CETB115J2411 fue un estudio de fase II de un solo grupo en el que participaron pacientes con TPI tratados con Revolade después del fracaso del tratamiento de primera línea con corticoesteroides, con independencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Se incluyó en el estudio a 105 pacientes que iniciaron el tratamiento con Revolade en una dosis de 50 mg una vez al día (25 mg una vez al día en los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental, excepto en los pacientes japoneses que en Japón recibieron 12,5 mg una vez al día). La dosis de Revolade se ajustó durante el período de tratamiento en función del número de plaquetas de cada paciente con el objetivo de alcanzar un número de plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

De los 126 pacientes sometidos al proceso de selección para su inclusión en el estudio TAPER, 105 recibieron al menos una dosis de Revolade, 70 (66,7%) completaron el tratamiento y 35 (33,3%) lo suspendieron prematuramente.

Resultados del análisis principal de la respuesta sostenida sin tratamiento

Los pacientes que alcanzaron una cifra de plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ y mantuvieron durante 2 meses una cifra $\geq 70\ 000/\mu\text{l}$ fueron aptos para la retirada gradual de Revolade y la suspensión del tratamiento. Para que se considerara que había alcanzado una respuesta sostenida sin tratamiento, un paciente tenía que mantener una cifra de plaquetas $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, en ausencia de eventos adversos hemorrágicos y de tratamientos de rescate, tanto durante el período de reducción gradual del tratamiento como tras la suspensión del tratamiento hasta el mes 12.

En la pauta de reducción gradual de la dosis se recomendaron reducciones de la dosis de 25 mg cada 2 semanas, si los recuentos de plaquetas se mantenían estables, seguidas de una administración de 25 mg en días alternos durante 2 semanas hasta la suspensión del tratamiento.

La duración de la reducción gradual se individualizó en función de la dosis inicial y la respuesta del paciente. La reducción gradual se hizo en escalones más pequeños (12,5 mg de fármaco cada dos semanas) en los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental. En caso de recaída (definida como una cifra de plaquetas $<30\ 000/\mu\text{l}$) durante el período de tratamiento de 12 meses, se ofreció a los pacientes un nuevo ciclo de Revolade con la dosis inicial adecuada.

El estudio cumplió su objetivo principal al demostrar que Revolade era capaz de inducir una respuesta sostenida sin tratamiento, en ausencia de eventos hemorrágicos y sin el uso de tratamiento de rescate, para el mes 12 en 32 de los 105 pacientes inscritos (30,5%; $p < 0,0001$; IC del 95%: 21,9; 40,2).

Ochenta y nueve pacientes (84,8%) alcanzaron una respuesta completa (cifra de plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) y 65 pacientes (61,9%) mantuvieron la respuesta completa durante al menos 2 meses sin alcanzar en ese tiempo una cifra de plaquetas $<70\ 000/\mu\text{l}$. Hubo 44 pacientes (41,9%) a los que se pudo retirar gradualmente Revolade hasta la suspensión del tratamiento que mantuvieron una cifra de plaquetas $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ en ausencia de eventos adversos hemorrágicos y de tratamientos de rescate (Tabla 12-2).

La mediana de la duración de la respuesta sostenida después de la suspensión del tratamiento hasta el mes 12 fue de 33,3 semanas (mín-máx: 4-51).

El análisis global de la seguridad concuerda con los datos notificados previamente y no se ha modificado la valoración de los riesgos y beneficios del uso del eltrombopag en pacientes con TPI [70].

Tabla 12-2 Proporción de pacientes con respuesta sostenida sin tratamiento en el mes 12 (grupo completo de análisis) en TAPER

	Todos los pacientes N = 105		Prueba de significación	
	n (%)	IC del 95%	Valor de p	Rechazar H0
Paso 1: Pacientes que alcanzaron una cifra de plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ al menos una vez	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Paso 2: Pacientes con un recuento de plaquetas estable durante 2 meses después de alcanzar un recuento de $100\ 000/\mu\text{l}$ (ningún recuento inferior a $70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Paso 3: Pacientes a los que se pudo retirar gradualmente el fármaco hasta la suspensión del tratamiento que mantuvieron una cifra de plaquetas $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ en ausencia de eventos adversos hemorrágicos y de tratamientos de rescate	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Paso 4: Pacientes con respuesta sostenida sin tratamiento hasta el mes 12 que mantuvieron una cifra de plaquetas $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ en ausencia de eventos adversos hemorrágicos y sin el uso de tratamientos de rescate	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$<0,0001^*$	Sí

	Todos los pacientes N = 105		Prueba de significación	
	n (%)	IC del 95%	Valor de p	Rechazar H0

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

n: número de pacientes incluidos en la categoría correspondiente.

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

La prueba de Clopper Pearson se utiliza para evaluar si la proporción de respondedores es superior al 15%.

Se indican los valores de IC y p.

* Indica significación estadística (unilateral) en el nivel de 0,05.

Resultados del análisis de la respuesta precoz durante el tratamiento por tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TPI

Se llevó a cabo un análisis específico con los datos de $n = 105$ pacientes por tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TPI para evaluar la respuesta precoz al tratamiento con Revolade en las cuatro categorías diferentes de duración de la TPI: TPI recién diagnosticada (<3 meses), TPI persistente (de 3 a <6 meses), TPI persistente (de 6 a ≤ 12 meses) y TPI crónica (>12 meses).

La duración de la TPI era de <3 meses en el 49% de los pacientes ($n = 51$), de 3 a <6 meses en el 20% de los pacientes ($n = 21$), de 6 a ≤ 12 meses en el 17% de los pacientes ($n = 18$) y >12 meses en el 14% de los pacientes ($n = 15$).

Hasta la fecha límite para la inclusión de datos (22 de octubre de 2021), los pacientes habían estado expuestos a Revolade durante una mediana (percentiles del 25 al 75) de duración de 6,2 meses (2,3-12,0). La mediana (percentiles del 25 al 75) de la cifra de plaquetas al inicio era de 16 000/ μl (7800-28 000/ μl).

La respuesta en cuanto a la cifra de plaquetas, definida como una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ al menos una vez en la semana 9 sin tratamiento de rescate, se alcanzó en el 84% (IC del 95%: 71%; 93%) de los pacientes con diagnóstico reciente de TPI (duración de la TPI <3 meses), el 91% (IC del 95%: 70%; 99%) y el 94% (IC del 95%: 73%; 100%) de los pacientes con TPI persistente (es decir, con diagnóstico de TPI de entre 3 y <6 meses y de entre 6 y ≤ 12 meses), y en el 87% (IC del 95%: 60%; 98%) de los pacientes con TPI crónica.

La tasa de respuesta completa, definida como una cifra de plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ al menos una vez en la semana 9 sin tratamiento de rescate, fue del 75% (IC del 95%: 60%; 86%) en los pacientes con diagnóstico reciente de TPI (duración de la TPI <3 meses), del 76% (IC del 95%: 53%; 92%) y del 72% (IC del 95%: 47%; 90%) en los pacientes con TPI persistente (duración de la TPI de entre 3 y <6 meses y de entre 6 y ≤ 12 meses, respectivamente) y del 87% (IC del 95%: 60%; 98%) en pacientes con TPI crónica.

La tasa de respuesta duradera de la cifra de plaquetas, definida como una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ en al menos 6 de 8 evaluaciones consecutivas sin tratamiento de rescate durante los primeros 6 meses del estudio, fue del 71% (IC del 95%: 56%; 83%) en los pacientes con TPI de diagnóstico reciente, del 81% (IC del 95%: 58%; 95%) y del 72% (IC del 95%: 47%; 90%) en los pacientes con TPI persistente (duración de la TPI de entre 3 y <6 meses y de entre 6 y ≤ 12 meses) y del 80% (IC del 95%: 52%; 96%) en los pacientes con TPI crónica.

Cuando se evaluó mediante la escala de hemorragia de la OMS, la proporción de pacientes con TPI de diagnóstico reciente y persistente sin hemorragia en la semana 4 osciló entre el 88% y

el 95%, en comparación con el 37% y el 57% al inicio. En los pacientes con TPI crónica, dicha proporción fue del 93%, en comparación con el 73% al inicio.

La seguridad de Revolade fue uniforme en todas las categorías de TPI y concordó con su perfil toxicológico conocido.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

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

Estudios con doble enmascaramiento y comparativos con placebo

TRA115450 (PETIT2)

El criterio principal de valoración fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de pacientes tratados con Revolade, en comparación con el placebo, que lograron una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante al menos 6 de 8 semanas (en ausencia de tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 del período aleatorizado con doble enmascaramiento. Los pacientes eran refractarios o recidivantes frente a por lo menos un tratamiento previo contra la TPI, o no podían continuar recibiendo otros tratamientos contra la TPI por motivos médicos, y tenían una cifra de plaquetas $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Noventa y dos pacientes fueron aleatorizados conforme a tres estratos por cohortes etarias para recibir Revolade ($n = 63$) o el placebo ($n = 29$) (2:1). La dosis de Revolade podía ajustarse en función del número de plaquetas de cada sujeto.

En términos generales, una proporción de pacientes significativamente mayor del grupo de Revolade (40%) que del grupo del placebo (3%) cumplió el criterio principal de valoración (OR: 18,0 [IC del 95%: 2,3; 140,9], $p < 0,001$), cifra que fue similar en las tres cohortes etarias (Tabla 12-2).

Tabla 12-3 Tasas de respuesta plaquetaria sostenida de al menos 12 meses de duración desde el diagnóstico, por cohorte etaria, en pacientes pediátricos con TPI (estudio PETIT2)

	Revolade <i>n/N (%) [IC del 95%]</i>	Placebo <i>n/N (%) [IC del 95%]</i>
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%) [no procede]
Cohorte 3 (de 1 a 5 años)	5/14 (36%) [13%; 65%]	0/6 (0%) [no procede]

La proporción de pacientes que presentaron respuestas plaquetarias (al menos una cifra de plaquetas $> 50\ 000/\mu\text{l}$ durante las 12 primeras semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate) fue significativamente mayor en el grupo de Revolade (75%) que en el del placebo (21%) (OR: 11,7 [IC del 95%: 4,0; 34,5], $p < 0,001$). La proporción de pacientes que respondieron a Revolade en el período sin enmascaramiento de 24 semanas (80%) fue similar a la observada durante la fase aleatorizada del estudio.

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

Al inicio del estudio, el 71% de los pacientes del grupo de Revolade y el 69% de los del grupo del placebo comunicaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS). A la semana 12, la proporción de pacientes que comunicaron hemorragias de cualquier grado en el grupo de Revolade había descendido a la mitad del valor inicial (36%). A título comparativo, a la semana 12, el 55% de los pacientes del grupo del placebo comunicaron hemorragias de cualquier grado.

Se permitió a los pacientes reducir o suspender el tratamiento inicial de la TPI únicamente durante la fase sin enmascaramiento del estudio; el 53% (8/15) de los pacientes pudieron reducir ($n = 1$) o suspender ($n = 7$) la medicación inicial contra la TPI, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

TRA108062 (PETIT)

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaban un número de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ en al menos una ocasión entre las semanas 1 y 6 del período aleatorizado. Los pacientes eran refractarios o recidivantes frente a por lo menos un tratamiento previo contra la TPI y tenían una cifra de plaquetas $< 30\ 000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Durante el período aleatorizado del estudio, los pacientes fueron aleatorizados conforme a tres estratos por cohortes etarias para recibir Revolade ($n = 45$) o el placebo ($n = 22$) (2:1). La dosis de Revolade podía ajustarse en función del número de plaquetas de cada sujeto.

En términos generales, una proporción de pacientes significativamente mayor del grupo de Revolade (62%) que del placebo (32%) cumplió el criterio principal de valoración (OR: 4,3 [IC del 95%: 1,4; 13,3], $p = 0,011$). La Tabla 12-3 presenta la respuesta plaquetaria en las tres cohortes etarias.

Tabla 12-4 Tasas de respuesta plaquetaria de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico en pacientes pediátricos con TPI (estudio PETIT)

	Revolade <i>n/N (%) [IC del 95%]</i>	Placebo <i>n/N (%) [IC del 95%]</i>
Cohorte 1 (de 12 a 17 años)	10/16 (62%) [35%; 85%]	0/8 (0%) [no procede]
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%]

La proporción de pacientes que presentaron respuestas plaquetarias (cifra 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 del placebo (0%) (OR: 5,8 [IC del 95%: 1,2; 28,9], $p = 0,002$).

La proporción de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el período aleatorizado fue estadísticamente menor en el grupo de Revolade que en el del placebo (13% [6/45] frente a 50% [11/22], $p = 0,002$).

Al inicio del estudio, el 77,7% de los pacientes del grupo de Revolade y el 81,8% de los del grupo del placebo comunicaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS). En la semana 6, la proporción de pacientes que comunicaron hemorragias de cualquier grado en el grupo de Revolade había descendido al 22,2%. A título comparativo, el 72,7% de los pacientes del grupo del placebo comunicaron hemorragias de cualquier grado en la semana 6.

Se permitió a los pacientes reducir o suspender el tratamiento inicial de la TPI únicamente durante la fase sin enmascaramiento del estudio; el 46% (6/13) de los pacientes pudieron reducir ($n = 3$) o suspender ($n = 3$) la medicación inicial contra la TPI, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

Estudios sobre 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 VHC se evaluaron en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo. El tratamiento antiviral administrado consistió en peginterferón α -2a más ribavirina en el estudio ENABLE 1 y peginterferón α -2b más ribavirina en el estudio ENABLE 2. En ambos ensayos se reclutaron pacientes con una cifra de plaquetas $<75\ 000/\mu\text{l}$, que fueron estratificados en función del número de plaquetas ($<50\ 000/\mu\text{l}$ y de $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ a $<75\ 000/\mu\text{l}$), la concentración de ARN del VHC en el momento de la selección ($<800\ 000\ \text{UI/ml}$ y $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) y el genotipo del VHC (genotipo 2 o 3 y genotipo 1, 4 o 6).

Los estudios constaron de dos fases: una fase previa al tratamiento antiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron Revolade sin enmascaramiento para aumentar el número de plaquetas hasta $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ en el estudio ENABLE 1 y hasta $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ en el estudio ENABLE 2. Se administró una dosis inicial de Revolade de 25 mg una vez al día durante 2 semanas y, posteriormente, la dosis se aumentó a razón de 25 mg durante períodos de 2 a 3 semanas hasta alcanzar la cifra de plaquetas exigida para la segunda fase del estudio. La duración máxima del tratamiento con Revolade sin enmascaramiento fue de 9 semanas. Si se alcanzaba un número suficiente de plaquetas, los pacientes eran aleatorizados (2:1) para recibir la misma dosis de Revolade que recibían al final de la fase previa al tratamiento o el placebo. Revolade se administró en combinación con antivirales conforme a la correspondiente información general para la prescripción durante un período máximo de 48 semanas.

El criterio principal de valoración de la eficacia de ambos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes en los que el ARN del VHC era indetectable 24 semanas después de haber finalizado el período 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 31% de los pacientes habían recibido tratamientos previos contra el VHC, principalmente peginterferón más ribavirina. La mediana del número inicial de plaquetas (alrededor de $60\ 000/\mu\text{l}$) era similar en todos los grupos de tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) o $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) fue de 2 semanas.

En ambos estudios, la proporción de pacientes que lograron una RVS fue significativamente mayor en el grupo de Revolade que en el del placebo (véase la Tabla 12-4). Hubo

significativamente menos pacientes a los que se redujo la dosis de los antivirales en el grupo de Revolade que en el del placebo. La proporción 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. La proporción de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento antiviral fue significativamente menor con Revolade que con el placebo (45% y 60%, respectivamente, $p < 0,0001$). La mayoría de los pacientes tratados con Revolade (76%) presentaban cifras mínimas de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, en comparación con el 19% de los que recibieron el placebo. La proporción de pacientes con una cifra mínima de plaquetas $< 25\ 000/\mu\text{l}$ 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 carga viral elevada ($> 800\ 000$) fue del 18% en el grupo de Revolade y del 8% en el del placebo. Hubo un número significativamente mayor de pacientes que lograron las metas antivirales ulteriores de 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 12-5 Respuesta virológica en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2

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

^a Revolade administrado en combinación con peginterferón α -2a (180 μ g una vez por 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 Revolade administrado en combinación con peginterferón α -2b (1,5 μ g/kg una vez por 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 número de plaquetas requerido fue $\geq 90\ 000/\mu$ l en el estudio ENABLE 1 y $\geq 100\ 000/\mu$ l en el estudio ENABLE 2.

^d Valor de $p < 0,05$ para Revolade en comparación con el placebo.

Estudio de pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

CETB115AUS01T

En un estudio de cohortes secuenciales, unicéntrico, de un solo grupo y sin enmascaramiento se evaluó el uso de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica severa que nunca habían recibido un tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Las múltiples cohortes diferían en el día de inicio y la duración del tratamiento con Revolade y en la instauración de una pauta de dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. Recibieron Revolade 153 pacientes en cohortes secuenciales:

- Revolade entre el día 14 (D14) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (pauta de la cohorte 1, $n = 30$).
- Revolade entre el día 14 (D14) y el mes 3 (M3) en combinación con h-ATG y ciclosporina (pauta de la cohorte 2, $n = 31$); en el mes 6, la mitad de los pacientes que presentaran respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).

- Revolade entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (pauta de la cohorte 3, $n = 92$); en el mes 6, todos los pacientes que presentaran respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).

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

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

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

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

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

Tabla 12-6 Resultados de eficacia en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

	Revolade entre D1 y M6 + h-ATG + ciclosporina N = 92
Mes 3, n^a	88
Respuesta global, n (%)	66 (75,0)

	Revolade entre D1 y M6 + h-ATG + ciclosporina N = 92
[IC del 95%]	[64,6; 83,6]
Respuesta completa, <i>n</i> (%)	24 (27,3)
[IC del 95%]	[18,3; 37,8]
Mes 6, <i>n</i>^a	87
Respuesta global, <i>n</i> (%)	69 (79,3)
[IC del 95%]	[69,3; 87,3]
Respuesta completa, <i>n</i> (%)	38 (43,7)
[IC del 95%]	[33,1; 54,7]
Mediana de duración de la respuesta global, <i>n</i>^b	70
Meses (IC del 95%)	24,3 (21,4; NC)
Mediana de duración de la respuesta completa, <i>n</i>^b	46
Meses (IC del 95%)	24,3 (23,0; NC)

^a Para el cálculo del porcentaje se usó como denominador la cantidad de pacientes en los que se llegó a hacer la evaluación del mes 3 o del mes 6 o que se retiraron antes.

^b Número de respondedores en cualquier momento.

NC = No se puede calcular.

Las tasas de respuesta hematológica global y completa al cabo de 1 año (*N* = 78) son del 56,4% y del 38,5% y al cabo de 2 años (*N* = 62) son del 38,7% y el 30,6%, respectivamente.

Pacientes pediátricos

En el estudio de cohortes secuenciales, de un solo grupo, participaron 37 pacientes de 2 a 17 años. En los 36 pacientes a los que se llegó a evaluar al mes 6 o que se retiraron antes, la tasa de respuesta completa a los 6 meses fue del 30,6% (0/2 en pacientes de 2 a 5 años, 1/12 en pacientes de 6 a 11 años y 10/22 en pacientes de 12 a 17 años) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 72,2% (2/2 en pacientes de 2 a 5 años, 7/12 en pacientes de 6 a 11 años y 17/22 en pacientes de 12 a 17 años). En los 25 pacientes evaluables de la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la tasa de respuesta completa en el mes 6 fue del 28% (7/25) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 68,0%.

Estudio sobre anemia aplásica severa refractaria

CETB115AUS28T

Revolade fue estudiado en un ensayo unicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo en 43 pacientes con anemia aplásica severa que habían respondido de forma insuficiente a por lo menos un tratamiento inmunodepresor previo y tenían una cifra de plaquetas $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

La dosis inicial de Revolade fue de 50 mg una vez al día durante 2 semanas, que posteriormente se aumentó durante períodos de 2 semanas hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día. El criterio principal de valoración fue la respuesta hematológica evaluada al cabo de 12 semanas de tratamiento con Revolade.

El tratamiento con Revolade se suspendió tras 16 semanas cuando no se observó respuesta hematológica ni independencia de las transfusiones. Los pacientes que respondieron al tratamiento siguieron recibiendo en la fase de prolongación del estudio.

Se consideró que había respuesta hematológica cuando se cumplía al menos uno de los criterios siguientes: 1) aumento de la cifra de plaquetas en 20 000/ μ l por encima del valor inicial o cifra de plaquetas estable acompañada de independencia transfusional durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina $>1,5$ g/dl (en pacientes con un nivel de hemoglobina anterior al tratamiento <9 g/dl) o reducción de al menos 4 unidades en el volumen de transfusiones de eritrocitos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de la CAN del 100% (en pacientes con una CAN anterior al tratamiento <500 / μ l) o aumento de la CAN de 500/ μ l.

La población tratada tenía una mediana de edad de 45 años (intervalo: 17-77 años) y el 56% de los pacientes eran varones. Al inicio del estudio, la mediana del número de plaquetas era de 20 000/ μ l, la hemoglobina de 8,4 g/dl y la CAN de 580/ μ l. El 86% de los pacientes eran dependientes de las transfusiones de eritrocitos y el 91% lo eran de las transfusiones de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido al menos dos tratamientos inmunodepresores previos. Tres pacientes presentaban anomalías citogenéticas al inicio.

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

Se observó respuesta en más de una serie celular en 4 de 17 respondedores (24%) en la evaluación inicial de la respuesta y en 9 de 17 (53%) en la última evaluación. De los cinco pacientes que cumplieron los criterios de «hematopoyesis en las tres series hematológicas» especificados en el protocolo durante al menos ocho semanas y a quienes se retiró gradualmente el tratamiento con Revolade, todos siguieron presentando hematopoyesis en las tres series hematológicas durante un seguimiento de 20,6 meses de mediana (intervalo: 5,7-22,5 meses) tras la suspensión del tratamiento.

La mayoría de los respondedores cumplieron los criterios de respuesta plaquetaria (65%) y en menor grado los criterios de respuesta neutrofílica y hemoglobínica (47% y 18%, respectivamente). En los 15 respondedores en los que se hicieron al menos dos evaluaciones de la respuesta se pudo evaluar la duración de la misma, que fue de 12,0 meses (mediana de valores).

Nueve de los 17 respondedores presentaron mejor respuesta en más de una serie. De los 14 pacientes que ingresaron en la fase de prolongación, siete tuvieron mejoras en más de una serie después de continuar con el tratamiento: cinco pacientes con respuesta en una serie celular pasaron a presentar respuesta en más de una serie (dos o tres) y dos pacientes con respuesta en dos series pasaron a presentar respuesta en las tres series. Tres de los cuatro pacientes con respuesta en dos series también presentaron mejoras importantes en la hemoglobina ($>1,5$ g/dl); no obstante, dado que sus cifras iniciales de hemoglobina eran mayores que 9 g/dl, no se los cuenta como pacientes que presentan respuesta eritroide.

El período más largo sin transfusión de plaquetas en los respondedores variaba entre 8 y 1190 días, con una mediana de aproximadamente 287 días. El período más largo sin transfusión de eritrocitos en los respondedores variaba entre 15 y 1190 días, con una mediana de aproximadamente 266 días. De los cinco pacientes que cumplieron los criterios de

«hematopoyesis en las tres series hematológicas» especificados en el protocolo durante al menos ocho semanas y a quienes se retiró gradualmente el tratamiento con Revolade, todos siguieron presentando hematopoyesis en las tres series hematológicas durante un seguimiento de 20,6 meses de mediana (intervalo: 5,7-22,5 meses) tras la suspensión del tratamiento.

12 Datos sobre toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

Se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en roedores, cuya aparición dependía de la dosis y del tiempo. Con una exposición ≥ 6 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 3 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d, se observaron cataratas en el ratón al cabo de 6 semanas y en la rata después de 28 semanas de administración. Con una exposición ≥ 4 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 2 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d, se observaron cataratas en el ratón al cabo de 13 semanas y en la rata después de 39 semanas de administración. Con dosis no toleradas en crías de rata antes del destete que recibieron el fármaco entre los días 4 a 32 (situación correspondiente a la de un ser humano de 2 años de edad al final del período de administración del medicamento), se observaron opacidades oculares (examen histológico no realizado) con exposiciones 9 veces mayores que la ECH máxima basada en el AUC de pacientes con TPI pediátricos correspondiente a 75 mg/d. No obstante, no se observaron cataratas en las ratas jóvenes que recibieron dosis toleradas correspondientes a una exposición 5 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI pediátricos. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento con una exposición 2 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y equivalente a la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones asociadas generalmente a morbimortalidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración realizado en ratones con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/d administradas por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja fue 1,2 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 0,6 veces [el 60% de] la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d. No se observaron efectos renales en la rata al cabo de 28 semanas, ni tampoco en el perro después de 52 semanas, con exposiciones que eran 4 y 2 veces mayores, respectivamente, que la ECH de los pacientes con TPI tratados con 75 mg/d, y 2 veces superiores o similares, respectivamente, a la ECH de los pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d (cálculos basados en el AUC).

Carcinogénesis y mutagenia

El eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/d en el ratón ni en dosis de hasta 40 mg/kg/d en la rata (exposiciones hasta 4 y 5 veces mayores que la ECH basada en el AUC

de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 2 veces mayores que la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d). El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en una prueba de mutaciones bacterianas, ni tampoco en dos pruebas en ratas *in vivo* (micronúcleos y síntesis no programada de ADN, con exposiciones que eran 10 veces mayores que la ECH basada en la $C_{\text{máx}}$ de los pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 7 veces mayores que la ECH de los pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d). En el ensayo con células de linfoma de ratón *in vitro*, el eltrombopag dio ligeramente positivo (la frecuencia de mutaciones era menos de 3 veces mayor). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el eltrombopag no entraña riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Toxicidad para la función reproductora

El eltrombopag no afectó la fecundidad de las ratas hembra en dosis de hasta 20 mg/kg/d (exposición 2 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y similar a la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d). El eltrombopag no afectó la fecundidad de las ratas macho en dosis de hasta 40 mg/kg/d, que fue la mayor dosis probada (exposición 3 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con TPI tratados con 75 mg/d y 2 veces mayor que la ECH basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica tratados con 100 mg/d) (véase también el apartado 9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear).

Estudios en animales jóvenes

Con dosis no toleradas en ratas jóvenes antes del destete se observaron opacidades oculares. No obstante, dichas opacidades no se observaron con dosis toleradas (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica, Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas). No se dispone de datos en ratas jóvenes que indiquen que el eltrombopag entraña un mayor riesgo de toxicidad en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

Precauciones especiales de conservación

Comprimidos recubiertos

Blísteres (de aluminio):

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

La información puede diferir en algunos países.

Revolade debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Comprimidos recubiertos

No hay requisitos especiales.

Precauciones especiales de eliminación

No existen precauciones especiales de eliminación.

Fabricante

Véase la caja plegable

Prospecto Internacional

Información publicada en:

® = Marca Registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza