

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película
Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película
Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color blanco, redondo, biconvexo (aproximadamente 7,9 mm de diámetro), grabado con 'GS MZ1' y '12.5' en una cara.

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color blanco, redondo, biconvexo, grabado con 'GS NX3' y '25' en una cara.

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color marrón, redondo, biconvexo (aproximadamente 10,3 mm de diámetro), grabado con 'GS UFU' y '50' en una cara.

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de color rosa, redondo, biconvexo (aproximadamente 10,3 mm de diámetro), grabado con 'GS FFS' y '75' en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Revolade está indicado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica de más de 1 año de edad que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Revolade está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Revolade está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con eltrombopag se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas o con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica y sus complicaciones.

Posología

La pauta posológica de eltrombopag se debe individualizar en base al recuento de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

El polvo para suspensión oral puede provocar una mayor exposición de eltrombopag que la formulación en comprimidos (ver sección 5.2.). Cuando se cambie de formulación de comprimidos a polvo para suspensión oral, se debe monitorizar semanalmente los niveles de plaquetas durante 2 semanas.

Trombocitopenia inmune (idiopática) crónica

Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Los ajustes de dosis se deben hacer en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos con eltrombopag, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general entre la 1ª y 2ª semana después de iniciar el tratamiento, y disminuyó entre la 1ª y 2ª semana después de la suspensión del tratamiento.

Adultos y población pediátrica de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día. Para pacientes con ascendencia del Este Asiático (como por ejemplo población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), el tratamiento con eltrombopag se debe iniciar a una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Población pediátrica de 1 a 5 años

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

Monitorización y ajuste de dosis

Después de iniciar el tratamiento con eltrombopag, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se debe monitorizar frecuentemente el perfil hematológico y las pruebas hepáticas, y se debe modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, tal y como se recoge en la Tabla 1. Durante el tratamiento con eltrombopag se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos completos (RSC), incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar mensualmente recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1: Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
$< 50.000/\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día*.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
$> 150.000/\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de ésta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis \diamond .
$> 250.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\leq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

* - Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

\diamond - Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día o 25 mg una vez en días alternos.

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis.

El ajuste de dosis estándar de eltrombopag, tanto para un incremento de la dosis como para una disminución, debe ser de 25 mg una vez al día.

Suspensión del tratamiento

Si después de cuatro semanas de tratamiento con eltrombopag a dosis de 75 mg una vez al día, el recuento de plaquetas no aumenta hasta alcanzar un nivel suficiente como para evitar un sangrado clínicamente importante, se debe suspender el tratamiento.

De forma periódica, los pacientes deben ser evaluados clínicamente y el médico que le esté tratando debe decidir sobre la continuación del tratamiento de forma individual. En pacientes no esplenectomizados se debe evaluar la esplenectomía. Es posible que la trombocitopenia reaparezca en cuanto se interrumpa el tratamiento (ver sección 4.4).

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administra eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar la ficha técnica completa de los medicamentos que se administran junto con eltrombopag para examinar los detalles relevantes de la información de seguridad o contraindicaciones.

En los estudios clínicos, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general en la 1ª semana de inicio del tratamiento con eltrombopag. El objetivo del tratamiento con eltrombopag es alcanzar el nivel mínimo necesario en el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral, cumpliendo con las recomendaciones de la práctica clínica. Durante el tratamiento antiviral, el objetivo del tratamiento con eltrombopag es mantener un nivel en el recuento de plaquetas, normalmente entre 50.000-75.000/ μl , que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas $> 75.000/ \mu\text{l}$. Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar estos niveles. Los ajustes de dosis se deben realizar en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas.

Pauta posológica de inicio

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg de eltrombopag una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con VHC procedentes del Este Asiático o en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Monitorización y ajustes de dosis

Los ajustes de dosis con eltrombopag se deben realizar en incrementos de 25 mg cada 2 semanas, y según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral. Antes de iniciar el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas todas las semanas. Una vez se inicie el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar ajustes de dosis inmediatos de eltrombopag (ver Tabla 2).

Durante el tratamiento antiviral, se pueden producir descensos en el recuento de plaquetas que pueden poner a los pacientes en riesgo de sangrado, por lo tanto se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducciones de dosis de peginterferón (ver Tabla 2). Durante el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, normalmente alrededor de 50.000-75.000/ μl . Posteriormente, se deben realizar recuentos sanguíneos completos (RSC) mensuales, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica. Si el recuento de plaquetas excede el nivel deseado, se puede realizar una reducción de la dosis diaria de 25 mg. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis así como de posteriores ajustes de dosis.

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

Tabla 2: Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con HCV durante el tratamiento antiviral

Recuento de plaquetas	Ajustes de dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 50.000/ μ l a \leq 100.000/ μ l	Usar la menor dosis de eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de peginterferón
> 100.000/ μ l a \leq 150.000/ μ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y posteriores ajustes de dosis [♦] .
> 150.000/ μ l	Suspender el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de \leq 100,000/ μ l, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg* la dosis diaria.

* - Para pacientes que estén tomando 25 mg de eltrombopag una vez al día, se debe considerar el reinicio del tratamiento con 25 mg de eltrombopag en días alternos (un día sí, un día no).

♦ - Al iniciar el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar reducciones inmediatas de la dosis de eltrombopag.

Suspensión del tratamiento

Si después de 2 semanas de tratamiento con eltrombopag a dosis de 100 mg no se alcanza el nivel de plaquetas necesario para iniciar el tratamiento antiviral, se debe suspender el tratamiento.

El tratamiento con eltrombopag debe finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral, a menos que esté justificado continuar el tratamiento con eltrombopag. También se debe suspender el tratamiento con eltrombopag si el recuento de plaquetas es excesivo o si aparecen alteraciones en las pruebas de función hepática.

Anemia aplásica grave

Pauta posológica de inicio

Se debe iniciar con una dosis de 50 mg de eltrombopag, una vez al día. En pacientes de origen asiático, se debe iniciar con una dosis reducida de eltrombopag de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2). Si el paciente presenta una anomalía citogenética en el cromosoma 7 no se debe iniciar el tratamiento.

Monitorización y ajuste de dosis

La respuesta hematológica requiere una titulación de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tardar hasta 16 semanas después de empezar con eltrombopag (ver sección 5.1). Se debe ajustar la dosis de eltrombopag con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe sobrepasar la dosis de 150 mg al día. Se deben monitorizar clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con eltrombopag y modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, como se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
$< 50.000/\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Incrementos de dosis de 50 mg al día hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se ha de aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la dosis más baja de eltrombopag que mantenga los recuentos plaquetarios.
$> 150.000/\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
$> 250.000/\mu\text{l}$	Suspender el tratamiento con eltrombopag; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

Disminución gradual de los respondedores para las tres líneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas)

En pacientes que obtienen respuesta en las tres líneas, incluida la independencia transfusional, con una duración de al menos 8 semanas: la dosis de eltrombopag se puede reducir en un 50%.

Si los recuentos se mantienen estables después de 8 semanas con la dosis reducida, entonces se debe suspender eltrombopag y vigilar los recuentos sanguíneos. Si los recuentos de plaquetas cayesen a $< 30.000/\mu\text{l}$, los de hemoglobina < 9 g/dL o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$, se puede reanudar el tratamiento con eltrombopag con la dosis anterior eficaz.

Suspensión del tratamiento

Si no hubiera respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con eltrombopag, se debe suspender el tratamiento. Si se detectaran nuevas anormalidades citogenéticas, se debe evaluar la conveniencia de continuar con eltrombopag (ver las secciones 4.4 y 4.8). Respuestas excesivas en el recuento plaquetario (como se indicaba en la Tabla 3) o anomalías importantes en las pruebas hepáticas requieren también la suspensión del tratamiento con eltrombopag (ver sección 4.8.).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con la función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y estrecha monitorización, por ejemplo mediante análisis de creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver sección 4.4).

Si se considera necesario utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 3 semanas desde el inicio del tratamiento con eltrombopag, para poder realizar incrementos de la dosis.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a VHC crónica (escala Child-Pugh ≤ 6). Los pacientes con VHC crónica o con anemia aplásica grave y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con eltrombopag para poder realizar incrementos de la dosis.

Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y acontecimientos tromboembólicos, en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con eltrombopag en la preparación de un procedimiento quirúrgico invasivo y en pacientes con VHC que estén recibiendo tratamiento antiviral (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de eltrombopag en pacientes con PTI a partir de 65 años son limitados y no existe experiencia clínica en pacientes con PTI mayores de 85 años. En los estudios clínicos de eltrombopag, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de eltrombopag entre sujetos de al menos 65 años y sujetos más jóvenes. En otra experiencia clínica notificada, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores (ver sección 5.2).

Los datos sobre el uso de eltrombopag en pacientes mayores de 75 años con VHC o con AAG, son limitados. Se aconseja tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes del Este Asiático

En pacientes con ascendencia del Este Asiático (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), incluidos los que tienen insuficiencia hepática, se recomienda iniciar el tratamiento con eltrombopag con una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Se debe monitorizar continuamente el recuento de plaquetas de los pacientes y seguir los criterios estándar en modificaciones de dosis posteriores.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Revolade en niños menores de un año con PTI crónica debido a la ausencia de datos suficientes de seguridad y de eficacia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de eltrombopag en niños y adolescentes (< 18 años) con trombocitopenia relacionada con VHC crónica o con AAG. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquiera de los siguientes productos: antiácidos, productos lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ej. hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc) (ver las secciones 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes trombocitopénicos con VHC y con enfermedad hepática avanzada, definidos como aquellos con niveles bajos de albúmina ≤ 35 g/L o con puntuación en la escala *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) ≥ 10 , existe un mayor riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo descompensación hepática mortal y acontecimientos tromboembólicos, cuando reciben tratamiento con eltrombopag en combinación con un tratamiento basado en interferón. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina ≤ 35 g/L) comparado con el conjunto global. En estos pacientes, el tratamiento con eltrombopag sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con VHC avanzada, y solamente cuando el riesgo de trombocitopenia o el mantenimiento del tratamiento antiviral precisen de intervención. Si el tratamiento está indicado clínicamente, se requiere una estrecha monitorización de los pacientes.

Combinación con medicamentos antivirales de acción directa

No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en combinación con medicamentos antivirales de acción directa aprobados para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.

Riesgo de hepatotoxicidad

La administración de eltrombopag puede causar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría amenazar la vida. En los ensayos clínicos controlados con eltrombopag en PTI crónica, se observaron aumentos en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina (ver sección 4.8).

Estos hallazgos fueron en su mayoría leves (Grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que pudieran indicar alteraciones de la función hepática. En los 3 estudios controlados con placebo en pacientes adultos con PTI crónica, 1 paciente en el grupo placebo y 1 paciente en el grupo de eltrombopag experimentaron alteraciones de Grado 4 en las pruebas de función hepática. En dos estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con PTI crónica, se notificaron niveles de ALT >3 veces al límite superior de la normalidad (LSN) en el 4,7% y en el 0% del grupo de eltrombopag y de placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes con VHC se notificaron niveles de ALT o AST ≥ 3 x LSN, en el 34% de los pacientes del grupo de eltrombopag y en el 38% del grupo de placebo. La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina experimentaron hiperbilirrubinemia indirecta. De forma global, se notificaron niveles de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN, en el 76% de los pacientes del grupo de eltrombopag y en el 50% del grupo de placebo.

Se deben medir los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis, y mensualmente una vez alcanzada la dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debería analizar la bilirrubina fraccionada. Se deben evaluar las alteraciones de las pruebas en suero de la función hepática, con pruebas repetidas entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorizar las pruebas en suero de la función hepática hasta que las alteraciones se resuelvan, se estabilicen o vuelvan a niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si los niveles de ALT aumentan (≥ 3 x LSN, en pacientes con función hepática normal, o ≥ 3 x valor basal o > 5 x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevación de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante ≥ 4 semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencias de descompensación hepática

Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI o con AAG, se debe utilizar una dosis inicial de eltrombopag menor. Cuando se administre eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática se debe llevar a cabo una estrecha monitorización (ver sección 4.2).

Descompensación hepática (uso de eltrombopag en combinación con interferón)

Descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica: se deben monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (≤ 35 g/L) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal.

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el brazo de eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/L) o puntuación en la escala de MELD ≥ 10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de acontecimientos adversos mortales en comparación con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina ≤ 35 g/L) comparado con el conjunto global. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados con el fin de identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar la ficha técnica de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con eltrombopag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento basado en interferón (n=1.439), 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con eltrombopag, y 6 de los 484 sujetos (1%) del grupo del placebo experimentaron acontecimientos tromboembólicos (ATEs). Se notificaron complicaciones trombóticas/tromboembólicas incluyendo acontecimientos venosos y arteriales. La mayoría de los ATEs no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ATE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con eltrombopag frente a < 1% de los que recibieron placebo). No se ha observado una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la aparición de ATEs. En los pacientes con niveles bajos de albúmina ($\leq 35\text{g/L}$) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 , el riesgo de ATEs fue dos veces mayor que en pacientes con niveles altos de albúmina. En los pacientes de ≥ 60 años, el riesgo de ATEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de ATEs.

Se ha identificado que el riesgo de tener ATEs es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) que fueron tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante dos semanas, y que se estaban preparando para un proceso invasivo. Seis de los 143 (4%) pacientes adultos con EHC que recibieron eltrombopag presentaron ATEs (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 (1%) sujetos en el grupo de placebo presentaron ATEs (uno en el sistema venoso portal y el otro infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios $> 200.000/\mu\text{l}$ en los 30 días posteriores a la última dosis de eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

En los ensayos clínicos de eltrombopag en PTI, se observaron acontecimientos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluyendo pero no limitándose a factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo. Se debe realizar una estrecha monitorización del recuento de plaquetas y considerar realizar una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento con eltrombopag, si el recuento de plaquetas excede los niveles deseados (ver sección 4.2). En pacientes con riesgo de tener acontecimientos tromboembólicos (ATEs) de cualquier etiología, se debe considerar el balance beneficio/riesgo.

Eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Sangrado tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag

Después de interrumpir el tratamiento con eltrombopag, es probable que la trombocitopenia reaparezca. En la mayoría de los pacientes, tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, el recuento de plaquetas vuelve a niveles basales a las 2 semanas, lo que aumenta el riesgo de sangrado, llegando en algunos casos a producirse sangrado. Este riesgo es mayor si el tratamiento con eltrombopag se interrumpe en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Si se interrumpe el tratamiento con eltrombopag, se recomienda que el tratamiento para la PTI se reinicie de acuerdo a las guías actuales de tratamiento. La asistencia médica adicional puede incluir la interrupción del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los ensayos clínicos en VHC, tras la suspensión del tratamiento de peginterferón, ribavirina y eltrombopag, se ha notificado una mayor incidencia de sangrado gastrointestinal incluyendo casos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados para identificar cualquier signo o síntoma de sangrado gastrointestinal.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de fibrosis en la médula ósea

Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de tromboxetina (R-TPO), no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo.

Antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, debe examinarse el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de eltrombopag, se debe realizar mensualmente un recuento sanguíneo completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (p. ej. dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

Progresión de síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Los agonistas del receptor de TPO son factores de crecimiento que promueven a la expansión de células progenitoras trombopoieticas, a su diferenciación y a la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en la superficie de las células del linaje mieloide. Existe la preocupación de que los agonistas del receptor de TPO puedan estimular la progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes como los SMD.

En estudios clínicos con agonistas del receptor de TPO en pacientes con SMD se observaron casos de incrementos transitorios en los recuentos de blastos y se notificaron casos de progresión de la enfermedad de SMD a leucemia mieloide aguda (LMA).

El diagnóstico de PTI o AAG en pacientes adultos y de edad avanzada debe ser confirmado mediante la exclusión de otras entidades clínicas que cursen con trombocitopenia, en concreto debe excluirse el diagnóstico de SMD. Se debe contemplar la realización de un aspirado de la médula ósea y una biopsia durante el curso de la enfermedad y del tratamiento, especialmente en pacientes mayores de 60 años, y en aquellos pacientes con síntomas sistémicos, o signos anormales como incremento de blastos en sangre periférica.

No se ha establecido la efectividad y la seguridad de eltrombopag para su uso en otras enfermedades que cursan con trombocitopenia entre las que se incluyen la trombocitopenia inducida por quimioterapia o el SMD. Eltrombopag no se debe utilizar fuera de ensayos clínicos, para el tratamiento de la trombocitopenia asociada al SMD o para el tratamiento de cualquier otra causa de trombocitopenia que no sean las indicaciones autorizadas.

Anormalidades citogenéticas y progresión de SMD/LMA en pacientes con AAG

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un ensayo clínico fase II de AAG con eltrombopag, se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 19% de los pacientes [8/43 (donde 5 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana del tiempo de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

En los ensayos clínicos de AAG con eltrombopag, al 4% de los pacientes (5/133) se les diagnosticó SMD. La mediana del tiempo para el diagnóstico fue de 3 meses desde el inicio con el tratamiento con eltrombopag.

En los pacientes con AAG, refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados, se recomienda que se les realicen un aspirado de médula ósea para examen citogenético antes de empezar el tratamiento con eltrombopag, a los 3 meses del tratamiento y 6 meses después. En el caso de que se detectara una nueva anomalía citogenética, se debe evaluar la continuidad del tratamiento con eltrombopag.

Cambios oculares

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver sección 5.3). En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n=1.439), se notificaron casos de progresión de cataratas pre-existentes en situación basal o incidencia de cataratas en el 8% de los sujetos del grupo de eltrombopag y en el 5% del grupo de placebo. En pacientes con VHC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de Grado 1 o 2 (2% en el grupo de eltrombopag y 2% en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (pre-retinal), debajo de la retina (sub-retinal), o dentro del tejido de la retina. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario de estos pacientes.

Prolongación del intervalo QT/QTc

En un estudio del intervalo QTc en voluntarios sanos que recibieron dosis de 150 mg de eltrombopag al día, no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la repolarización cardíaca. En ensayos clínicos en pacientes con PTI y pacientes trombocitopénicos con VHC, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc. Se desconoce la significación clínica de estos acontecimientos de prolongación del intervalo QTc.

Pérdida de respuesta a eltrombopag

La pérdida de respuesta, o la incapacidad del tratamiento con eltrombopag para mantener una respuesta plaquetaria dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de factores causales, incluyendo un aumento de reticulina en la médula ósea.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones dadas para PTI también aplican a la población pediátrica.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Eltrombopag es muy coloreado y, por tanto tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado, en pacientes que toman Revolade, decoloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y de creatinina. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, podría ayudar a determinar la validez del resultado volver a realizar la prueba con otro método.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de eltrombopag en otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Los estudios *in vitro*, demostraron que eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador. Los estudios *in vitro* también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, a 39 sujetos adultos sanos aumentó la C_{max} de rosuvastatina en plasma un 103% (90% del intervalo de confianza [IC]: 82%, 126%) y el $AUC_{0-\infty}$ un 55% (90% IC: 42%, 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estatinas junto con eltrombopag, se debe considerar la reducción de dosis r de estatinas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estatinas (ver sección 5.2).

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

La administración conjunta de eltrombopag y de los sustratos OATP1B1 (por ej. metotrexato) y BCRP (por ej. topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución (ver sección 5.2).

Sustratos del citocromo P450

En los estudios que utilizan microsomas hepáticos humanos, eltrombopag (hasta 100 μ M) mostró no inhibir *in vitro* las enzimas CYP450, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, y 4A9/11, e inhibió CYP2C8 y CYP2C9 utilizando para la medición paclitaxel y diclofenaco como los sustratos de investigación. La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día, durante 7 días, a 24 varones sanos, no inhibió o indujo el metabolismo de los sustratos de investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), o 3A4 (midazolam) en humanos. No se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se administran conjuntamente eltrombopag y sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

Inhibidores de proteasa en VHC

No es necesario realizar ajustes de dosis cuando eltrombopag se administra de forma conjunta con telaprevir o boceprevir. La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de eltrombopag con 750 mg de telaprevir cada 8 horas, no alteró la exposición plasmática de telaprevir.

La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de eltrombopag con 800 mg de boceprevir cada 8 horas, no alteró el $AUC_{(0-\tau)}$ de boceprevir, pero incrementó la C_{max} en un 20%, y disminuyó la C_{min} en un 32%. No se ha establecido la relevancia clínica de la disminución en la C_{min} , por lo que se recomienda una mayor monitorización clínica y analítica sobre la supresión del VHC.

Efectos de otros medicamentos en eltrombopag

Ciclosporina

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP) se observó una disminución de eltrombopag (ver sección 5.2). Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver sección 4.2). Cuando se administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función del recuento plaquetario, puede ser necesario tener que aumentar la dosis de eltrombopag.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1.524 mg de hidróxido de aluminio y 1.425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en plasma en un 70% (90% IC: 64%, 76%) y la C_{max} en un 70% (90% IC: 62%, 76%). Para evitar una reducción significativa en la absorción de eltrombopag debida a la quelación, eltrombopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de tomar cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Interacción con alimentos

La administración de los comprimidos o del polvo para suspensión oral de eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (p. ej. comidas que incluyen productos lácteos) reducen significativamente la $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} en plasma. Sin embargo, la administración de eltrombopag 2 horas antes o 4 horas después de una comida rica en calcio o pobre en calcio [< 50 mg de calcio], no alteró la exposición de eltrombopag en plasma de forma clínicamente significativa (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Lopinavir/ritonavir

La administración conjunta de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día resultó en una reducción del $AUC_{(0-\infty)}$ de eltrombopag en plasma en un 17% (90% IC: 6,6%; 26,6%). Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag junto con LPV/RTV. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas, para asegurar un adecuado manejo médico del tratamiento de eltrombopag cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8

Eltrombopag se metaboliza a través de múltiples vías, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, y UGT1A3 (ver sección 5.2). Es poco probable que los medicamentos que inhiben o inducen una única enzima, afecten de manera significativa a las concentraciones plasmáticas de eltrombopag. Por otro lado, es posible que los medicamentos que inhiben o inducen múltiples enzimas, aumenten (por ej. fluvoxamina) o disminuyan (por ej. rifampicina) las concentraciones de eltrombopag.

Inhibidores de proteasa en VHC

Los resultados de un estudio farmacocinético (PK) de interacción entre fármacos, mostraron que la coadministración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o 750 mg de telaprevir cada 8 horas, con una única dosis de 200 mg de eltrombopag, no alteró la exposición plasmática de eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Medicamentos para el tratamiento de PTI

Los medicamentos utilizados en los ensayos clínicos en el tratamiento de PTI en combinación con eltrombopag incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combina eltrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de PTI, se debe hacer un seguimiento de los recuentos de plaquetas para evitar que estos se salgan del rango recomendado (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles o son datos limitados, del uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar Revolade durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda el uso de Revolade en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si eltrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que es probable que eltrombopag secrete en la leche (ver sección 5.3); por tanto no se puede descartar el riesgo en niños a los que se le esté dando el pecho. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o continuar/abstenerse del tratamiento con Revolade, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada a exposiciones comparables a las empleadas en humanos. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas, incluyendo mareo y falta de atención, cuando se evalúe la capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras y cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 4 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, se trataron con eltrombopag a 530 pacientes con PTI crónica. La duración media de la exposición a eltrombopag fue de 260 días. Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad, eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico.

En 2 ensayos clínicos controlados, se trataron con eltrombopag a 171 pacientes pediátricos con PTI crónica. La duración media de la exposición a eltrombopag fue de 171 días. El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas con ♦ en la tabla de abajo. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de más de 1 año (>3% y mayor que placebo) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, diarrea, fiebre, rinitis, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, odontalgia, prurito, AST elevadas y rinorrea.

En 2 ensayos clínicos controlados, se trataron con eltrombopag a 955 pacientes con infección de VHC. La duración media de la exposición a eltrombopag fue de 183 días. Las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad, eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico.

La seguridad de eltrombopag en anemia aplásica grave se evaluó en un ensayo abierto de un solo brazo (N=43) del que 12 pacientes (28%) fueron tratados durante > 6 meses y 9 pacientes (21%), durante > 1 año. Las reacciones adversas más importantes fueron neutropenia febril e infección/sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron, al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, mareos, insomnio, tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, náusea, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, equimosis, artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fatiga, neutropenia febril, y pirexia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran, por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI (N=550), de los estudios pediátricos con PTI (N=07), de los estudios en VHC (N=955), de los estudios AAG (N=43) y de los informes posautorización. Las categorías de frecuencia se definen como:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1.000 a <1/100)
Raras	(≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras	(<1/10.000)
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio en PTI

Infecciones e infestaciones

<i>Muy frecuentes</i>	Nasofaringitis*, Infecciones del tracto respiratorio superior*
<i>Frecuentes</i>	Rinitis*
<i>Poco frecuentes</i>	Faringitis, Infección del tracto urinario, Gripe, Herpes oral, Neumonía, Sinusitis, Amigdalitis, Infección del tracto respiratorio, Gingivitis, Infección cutánea

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

<i>Poco frecuentes</i>	Cáncer rectosigmoideo
------------------------	-----------------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

<i>Poco frecuentes</i>	Anemia, Anisocitosis, Eosinofilia, Anemia hemolítica, Leucocitosis, Mielocitosis, Trombocitopenia, Hemoglobina elevada, Recuento de cayados aumentado, Hemoglobina disminuida, presencia de mielocitos, Recuento plaquetario elevado, Recuento disminuido de leucocitos
------------------------	---

Trastornos del sistema inmunológico

<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad
------------------------	-------------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

<i>Poco frecuentes</i>	Anorexia, Hipopotasemia, Disminución del apetito, Gota, Hipocalcemia, Ácido úrico elevado en sangre
------------------------	---

Trastornos psiquiátricos

<i>Poco frecuentes</i>	Trastorno del sueño, Depresión, Apatía, Alteración del humor, Llanto fácil
------------------------	--

Trastornos del sistema nervioso

<i>Frecuentes</i>	Parestesia
<i>Poco frecuentes</i>	Hipoestesia, Somnolencia, Migraña, Temblor, Alteración del equilibrio, Disestesia, Hemiparesia, Migraña con aura, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Trastorno del habla, Neuropatía tóxica, Cefalea vascular

Trastornos oculares

<i>Frecuentes</i>	Ojo seco
<i>Poco frecuentes</i>	Visión borrosa, Opacidades lenticulares, Astigmatismo, Catarata cortical, Dolor ocular, Lagrimeo aumentado, Hemorragia retinal, Epiteliopatía pigmentaria de la retina, Agudeza visual disminuida, Alteración visual, Pruebas anormales de agudeza visual, Blefaritis y Queratoconjuntivitis seca

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes Dolor de oídos, Vértigo

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes Taquicardia, Infarto agudo de miocardio, Trastorno cardiovascular, Cianosis, Taquicardia sinusal, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado

Trastornos vasculares

Poco frecuentes Trombosis venosa profunda, Embolismo, Sofocos, Tromboflebitis superficial, Rubefacción, Hematoma

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes Tos*, Dolor orofaríngeo*, Rinorrea*

Poco frecuentes Embolia pulmonar, Infarto pulmonar, Molestia nasal, Lesiones ampollosas orofaríngeas, Dolor orofaríngeo, Trastorno de senos, Síndrome de apnea del sueño

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas, Diarrea*, Úlceras bucales, Odontalgia*

* Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI

Poco frecuentes Boca seca, Vómitos, Dolor abdominal, Glosodinia, Hemorragia oral, Dolor a la palpación abdominal, Cambio de color de las heces, Flatulencia, Intoxicación alimentaria, Movimientos intestinales frecuentes, Hematemesis, Molestias en la boca

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Alanina aminotransferasa elevada*, Aspartato aminotransferasa elevada*, Hiperbilirrubinemia, Función hepática anormal

Poco frecuentes Colestasis, Lesión hepática, Hepatitis, Daño hepático inducido por medicamentos

* Pueden ocurrir simultáneamente aumentos de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, aunque con menor frecuencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Erupción, Alopecia

Poco frecuentes Hiperhidrosis, Prurito generalizado, Urticaria, Dermatitis, Petequias, Sudor frío, Eritema, Melanosis, Trastorno de la pigmentación, Decoloración de la piel, Descamación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Mialgia, Espasmo muscular, Dolor musculoesquelético, Dolor óseo, Dolor de espalda

Poco frecuentes Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes Fallo renal, Leucocituria, Nefritis lúpica, Nicturia, Proteinuria, Urea elevada en sangre, Creatinina elevada en sangre, Proporción proteína-creatinina en orina elevada

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes Menorragia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes Fiebre[♦]

Poco frecuentes Dolor torácico, Sensación de calor, Hemorragia en la zona de punción de un vaso, Astenia, Sensación de inquietud, Inflamación de las heridas, Malestar general, Pirexia, Sensación de cuerpo extraño

Investigaciones

Poco frecuentes Albúmina elevada en sangre, Fosfatasa alcalina en sangre aumentada, Proteínas totales elevadas, Albúmina disminuida en sangre, pH en orina aumentado

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Poco frecuentes Quemaduras solares

♦ Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos (de 1 a 17 años de edad).

Población de estudio con VHC (en combinación con tratamiento antiviral de interferón y ribavirina)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes Infección en el tracto urinario, infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gripe, herpes oral, gastroenteritis, faringitis

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Frecuentes Neoplasia hepática maligna

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Muy frecuentes Anemia
Frecuentes Linfopenia, anemia hemolítica

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuentes Disminución del apetito
Frecuentes Hiperglicemia, pérdida anormal de peso

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio
Frecuentes Depresión, ansiedad, trastornos del sueño, estado confusional, agitación

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, trastornos de atención, disgeusia, encefalopatía hepática, letargia, trastornos de la memoria, parestesia

Trastornos en los ojos

Frecuentes	Cataratas, exudado retinal, ojo seco, ictericia ocular, hemorragia retinal
------------	--

Trastornos en el oído y el laberinto

Frecuentes	Vértigo
------------	---------

Trastornos cardiacos

Frecuentes	Palpitaciones
------------	---------------

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes	Náusea, diarrea
Frecuentes	Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, sequedad bucal, estreñimiento, distensión abdominal, dolor de dientes, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, gastritis, varices esofágicas, estomatitis aftosa, hemorragia de varices esofágicas.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, ictericia, trombosis venosa portal, fallo hepático, daño hepático inducido por medicamentos
------------	--

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, sudoración nocturna, lesión en la piel
No conocida	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes	Mialgia
Frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de huesos

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes	Disuria
-----------------	---------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes	Pirexia, fatiga, malestar similar al que provoca la gripe, astenia, escalofríos, edema periférico.
Frecuentes	Irritabilidad, dolor, malestar general, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el pecho no cardíaco, edema, erupción en el lugar de la inyección, malestar torácico, prurito en el lugar de inyección

Exploraciones complementarias

Frecuentes	Incremento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos de la Ratio Internacional Normalizada (INR), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, incrementos de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre, prolongación QT en el electrocardiograma
------------	--

Población de estudio con AAG

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes	Neutropenia, infarto esplénico
------------	--------------------------------

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes	Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito
------------	--

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes	Insomnio
Frecuentes	Ansiedad, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuentes	Cefalea, vértigos
Frecuentes	Síncope

Trastornos oculares

Frecuentes	Sequedad de ojos, picor de ojos, cataratas, coloración amarilla de los ojos, visión borrosa, discapacidad visual, cuerpos vítreos flotantes
------------	---

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes	Tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea
Frecuentes	Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Dolor abdominal, diarrea, náusea

Frecuentes Sangrado gingival, ampollas en la mucosa oral, dolor en la boca, vómitos, malestar abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, disfagia, heces decoloradas, lengua inflamada, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, flatulencia

Trastornos hepatobiliares

Muy Frecuentes Aumento de las transaminasas

Frecuentes Aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia

No conocida Daño hepático inducido por medicamentos*

*Se han notificado casos de daño hepático inducido por medicamentos en pacientes con PTI y VHC

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Equimosis

Frecuentes Petequias, erupción, prurito, urticaria, lesiones en la piel, erupción macular

No conocida Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades

Frecuentes Dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes Cromaturia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Fatiga, neutropenia febril, pirexia

Frecuentes Astenia, edema periférico, escalofríos, malestar

Exploraciones complementarias

Frecuentes Incremento de la creatinina fosfoquinasa en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos trombóticos/tromboembólicos (ATEs)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, entre los pacientes adultos con PTI crónica que recibieron eltrombopag (N=446), 17 sujetos experimentaron un total de 19 ATEs, que incluyeron (en orden decreciente de aparición) trombosis venosa profunda (n=6), embolia pulmonar (n=6), infarto agudo de miocardio (n=2), infarto cerebral (n=2), embolia (n=1) (ver sección 4.4).

En un estudio controlado con placebo (n=288, Población de seguridad), tras dos semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron eltrombopag presentaron 7 ATEs en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1%) sujetos en el grupo de placebo presentaron 3 ATEs. Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron ATEs con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ l.

No se identificaron factores de riesgo específicos en los sujetos que presentaron ATEs, con la excepción de recuentos de plaquetas \geq 200.000/ μ l (ver sección 4.4.).

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC (n=1.439), 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con eltrombopag experimentaron un ATE, y 6 de los 484 sujetos (1%) en el grupo de placebo experimentaron ATEs. El ATE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con eltrombopag versus < 1% para el placebo) (ver sección 4.4). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (\leq 35g/L) o puntuación en la escala MELD \geq 10, el riesgo de ATEs fue dos veces mayor que en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de \geq 60 años el riesgo de ATEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes.

Descompensación hepática (uso de eltrombopag en combinación con interferón)

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En los 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, se notificó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el brazo de eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (\leq 35g/L) o puntuación en la escala MELD \geq 10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática y el incremento del riesgo de tener un acontecimiento adverso mortal fue tres veces mayor comparado con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática (ver sección 4.4).

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

En los 3 estudios clínicos controlados en PTI, después de la interrupción del tratamiento se observaron disminuciones transitorias del recuento de plaquetas a niveles inferiores a los basales, de un 8% en el grupo de eltrombopag y un 8% en el grupo de placebo (ver sección 4.4)

Aumento de reticulina en la médula ósea

A lo largo del programa, ningún paciente presentó evidencia de anomalías en la médula ósea clínicamente relevantes o hallazgos clínicos que indiquen disfunción de la médula ósea. En un pequeño número de pacientes con PTI, se interrumpió el tratamiento debido a la presencia de reticulina en la médula ósea (ver sección 4.4).

Anormalidades citogenéticas

En un ensayo clínico abierto de un solo brazo en AAG, se evaluaron las anomalías citogenéticas por aspirado de médula ósea. Ocho pacientes (19%) presentaron nuevas anomalías citogenéticas, incluidos 5 pacientes con cambios en el cromosoma 7. En los dos ensayos en marcha (ELT116826 y ELT116643), se detectaron anomalías citogenéticas en 4/28 (14%) y 4/62 (6%) de los sujetos en cada uno de los estudios.

Neoplasias hematológicas

En un ensayo clínico abierto de un solo brazo en AAG, se diagnosticaron tres pacientes (7%) con SMD tras el tratamiento con eltrombopag. En los dos estudios en marcha (ELT116826 y ELT116643), se diagnosticó SMD o LMA en 1/28 (4%) y 1/62 (2%) de los sujetos en cada uno de los estudios.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En el caso de sobredosis, el recuento de plaquetas pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para formar quelatos con eltrombopag y limitar su absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. Se debe reiniciar el tratamiento con eltrombopag de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver sección 4.2).

En los estudios clínicos se notificó un caso de sobredosis en el que un sujeto ingirió 5.000 mg de eltrombopag. Las reacciones adversas notificadas incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los Días 2 y 18 después de la ingesta, alcanzaron un pico de 1,6 veces el LSN de AST, 3,9 veces el LSN de ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas en el Día 18 después de la ingesta fue de 672.000/ μ l, y el recuento de plaquetas máximo fue de 929.000/ μ l. Todos los acontecimientos se resolvieron sin secuelas tras el tratamiento.

Debido a que eltrombopag no se excreta de forma significativa por vía renal, y a que se une extremadamente a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de eltrombopag.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX 05

Mecanismo de acción

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina involucrada en la regulación de la megacariopoyesis y en la producción de plaquetas, y es un ligando endógeno para el receptor de trombopoyetina (R-TPO). Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación desde las células progenitoras de la médula ósea.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica previamente tratados, se evaluó en dos estudios Fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, el estudio RAISE (TRA102537) y el estudio TRA100773B, y en dos ensayos abiertos, REPEAT (TRA108057) y EXTEND (TRA105325). En total, se administró eltrombopag a 277 pacientes con PTI durante al menos 6 meses y 202 pacientes durante al menos 1 año.

Ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo

RAISE: se aleatorizaron 197 pacientes con PTI en proporción 2:1, a eltrombopag (n=135) o placebo (n=62). La aleatorización se estratificó en base al estado de esplenectomía, el uso de medicamentos para la PTI en situación basal y el recuento de plaquetas basal. La dosis de eltrombopag se ajustó durante los 6 meses del periodo de tratamiento en base a los recuentos de plaquetas individuales. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con 50 mg de eltrombopag. Desde el Día 29 hasta el final del tratamiento, del 15 al 28% de los pacientes tratados con eltrombopag se mantuvieron con una dosis \leq 25 mg, y del 29 al 53% recibieron 75 mg.

Además, los pacientes podían reducir la medicación concomitante para la PTI y recibir tratamiento de rescate según las directrices locales de práctica clínica habitual. Más de la mitad de todos los pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron \geq 3 tratamientos para la PTI previos, y el 36% tuvo una esplenectomía previa.

La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 16.000/ μ l para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de eltrombopag se mantuvo sobre 50.000/ μ l en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el Día 15. En comparación, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo placebo permaneció $<$ 30.000/ μ l durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50.000-400.000/ μ l en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag durante el periodo de tratamiento de 6 meses ($p < 0,001$). El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes tratados con eltrombopag y el 13% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52% y un 16% de los pacientes que respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses.

Tabla 4: Resultados de eficacia secundarios del estudio RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas ≥ 50.000 a $400.000/\mu\text{l}$, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con $\geq 75\%$ de evaluaciones en el intervalo establecido (50.000 a $400.000/\mu\text{l}$), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de p^a	< 0,001	
Pacientes con sangrado (Grados 1-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor de p^a	0,012	
Pacientes con sangrado (Grados 2-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor de p^a	0,002	
Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de p^a	0,001	
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentaron reducir/interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valor de p^a	0,016	

a Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

b 21 de los 63 (33%) pacientes tratados con eltrombopag que estaban tomando un medicamento para la PTI en situación basal, interrumpieron permanentemente todos los medicamentos para la PTI del estado basal.

En el estado basal, más del 70% de los pacientes con PTI en cada grupo de tratamiento notificaron cualquier sangrado (Grados 1-4 de la OMS) y más del 20% notificaron sangrado clínicamente significativo (Grados 2-4 de la OMS), respectivamente. La proporción de pacientes tratados con eltrombopag con cualquier sangrado (Grados 1-4) y sangrado clínicamente significativo (Grados 2-4) se redujo respecto a la situación basal en aproximadamente un 50% desde el Día 15 hasta el final del tratamiento, durante los 6 meses del periodo de tratamiento.

TRA100773B: La variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en el Día 43 desde un valor basal de $< 30.000/\mu\text{l}$; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$ se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI crónica previamente tratados se aleatorizaron en proporción 2:1, a eltrombopag (n=76) o placebo (n=38).

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
VARIABLES PRINCIPALES CLAVE		
Pacientes elegibles para el análisis de eficacia, n	73	37
Pacientes con recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de $< 30.000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valor de p^a	< 0,001	
VARIABLES SECUNDARIAS CLAVE		
Pacientes con evaluación de sangrado en el Día 43, n	51	30
Sangrado (Grados 1-4 de la OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valor de p^a	0,029	

a – Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

En ambos estudios, RAISE y TRA100773B, la respuesta a eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) en la aleatorización.

En los estudios RAISE y TRA100773B, en el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal $\leq 15.000/\mu\text{l}$, la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido ($> 50.000/\mu\text{l}$), aunque en ambos estudios, el 43% de estos pacientes tratados con eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el estudio RAISE, el 42% de los pacientes con recuento de plaquetas basal $\leq 15.000/\mu\text{l}$ tratados con eltrombopag respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses. Del 42 al 60% de los pacientes tratados con eltrombopag en el estudio RAISE recibieron 75 mg desde el Día 29 hasta el final del tratamiento.

Un ensayo abierto, de dosis repetidas (3 ciclos de 6 semanas de tratamiento seguido de 4 semanas sin tratamiento) demostró que no hay pérdida de respuesta con el uso episódico de múltiples ciclos de eltrombopag.

En el estudio de extensión, abierto, EXTEND (TRA105325), se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI; 218 pacientes completaron 1 año, 180 completaron 2 años, 107 completaron 3 años, 75 completaron 4 años, 34 completaron 5 años y 18 completaron 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal, fue de $19.000/\mu\text{l}$ antes de iniciar la administración con eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas al 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio, fueron 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.

No se han realizado estudios clínicos que comparen eltrombopag con otras opciones de tratamiento (p.ej. esplenectomía). Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la seguridad de eltrombopag a largo plazo.

Población pediátrica (de 1 a 17 años de edad)

La seguridad y la eficacia de eltrombopag en sujetos pediátricos se ha investigado en dos estudios.

TRA115450 (PETIT2): la variable principal fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de sujetos que recibieron eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron niveles plaquetarios $\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos 6 de 8 semanas (sin tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 durante el periodo aleatorizado de doble ciego. Los pacientes presentaban diagnóstico de PTI de al menos un año de evolución, con refractariedad o recaída tras un tratamiento o con imposibilidad para continuar con otros tratamientos para la PTI por razones clínicas y presentaban recuentos plaquetarios a $< 30.000/\mu\text{l}$. Se aleatorizaron noventa y dos pacientes en tres cohortes de edades (2:1) con eltrombopag (n=63) o con placebo (n=29). La dosis de eltrombopag se ajustó de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con eltrombopag (40%) en comparación con placebo (3%) alcanzaron la variable principal (Razón de Odds: 18,0 [95% IC: 2.3, 140.9] $p < 0,001$) que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 6).

Tabla 6: Tasas de respuesta plaquetaria sostenida por cohorte de edad en sujetos pediátricos con PTI crónica

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

Los sujetos con eltrombopag requirieron significativamente menos tratamientos de rescate durante el periodo de aleatorización que los sujetos con placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], $p=0,032$).

Al inicio, el 71% de los sujetos del grupo de eltrombopag y el 69% del grupo de placebo notificaron cualquier hemorragia (Grados 1-4 de la OMS). En la semana 12, la proporción de pacientes con eltrombopag había disminuido las notificaciones de cualquier hemorragia a la mitad del inicio (36%). En comparación, el 55% de los sujetos con placebo notificaron cualquier hemorragia en la semana 12.

Se permitió a los sujetos reducir o interrumpir el tratamiento inicial para PTI solo durante la fase abierta del estudio y el 53% (8/15) de los sujetos pudieron reducir (n=1) o interrumpir (n=7) el tratamiento para PTI inicial, principalmente corticoides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

TRA108062 (PETIT): la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios $\geq 50.000/\mu\text{l}$ al menos una vez entre la semana 1 y la 6 del periodo de aleatorización. Los sujetos que eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI con un recuento plaquetario $< 30.000/\mu\text{l}$ (n=67). Durante el periodo de aleatorización del estudio, se aleatorizaron los pacientes en 3 cohortes de edad (2:1) con eltrombopag (n=45) o placebo (n=22). La dosis de eltrombopag se ajustó de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con eltrombopag (62%) consiguió la variable primaria (Razón de Odds en comparación con placebo (32%): 4,3 [95% IC: 1,4, 13,3] p=0,011).

Se ha observado respuesta sostenida en el 50% de los respondedores iniciales durante las 20 de las 24 semanas en el estudio PETIT 2 y durante las 15 de las 24 semanas en el estudio PETIT.

Estudios en trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

La eficacia y seguridad de eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por VHC, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el estudio ENABLE 1 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el estudio ENABLE 2 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas $< 75.000/\mu\text{l}$ fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas ($< 50.000/\mu\text{l}$ y $\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $< 75.000/\mu\text{l}$), identificación sistemática de ARN del VHC (< 800.000 UI/ml y ≥ 800.000 UI/ml), y genotipo del VHC (genotipo 2/3, y genotipos 1/4/6).

Las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos estudios y fueron consistentes con la población de pacientes con VHC y cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes tenían genotipo VHC 1 (64%) y presentaban inicio de fibrosis/cirrosis. El treinta y un por ciento (31%) de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de $59.500/\mu\text{l}$: el 0,8%, el 28% y el 72% de los pacientes reclutados presentaban recuentos de plaquetas $< 20.000/\mu\text{l}$, $< 50.000/\mu\text{l}$ y $\geq 50.000/\mu\text{l}$ respectivamente.

Los estudios presentaban dos fases, una fase previa al tratamiento antiviral y una fase con tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los sujetos recibieron, de manera abierta, eltrombopag para incrementar el recuento de plaquetas a $\geq 90.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 1 y $\geq 100.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 2. La mediana del tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas establecido como objetivo, $\geq 90.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 1 y $\geq 100.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 2, fue de 2 semanas.

La variable principal de eficacia para ambos estudios fue la Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes con ARN-VHC no detectable en la semana 24 tras completar el periodo de tratamiento programado.

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con eltrombopag (n=201, 21%) alcanzaron la RVS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (n=65, 13%) (ver Tabla 7). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal (< 50.000 vs > 50.000), carga viral (< 800.000 UI/ml vs ≥ 800.000 UI/ml) y genotipo (2/3 vs 1/4/6)).

Tabla 7: Respuesta Viroológica en pacientes con VHC, en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2

	Datos agrupados		ENABLE 1 ^a		2 ^b	
Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas adecuado para iniciar el tratamiento antiviral ^c	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Número total de pacientes que entraron en la Fase de tratamiento antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientes que alcanzaron respuesta virológica					
RVS global^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipo ARN VHC</i>						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Niveles de albúmina^f</i>						
≤ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
<i>Puntuación MELD^f</i>						
≥ 10	18	10				
≤ 10	23	17				

a Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2a (180 mcg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1200 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral)

b Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 mcg/kg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1.400 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral)

c El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue ≥ 90,000/μl para el estudio ENABLE 1 y de ≥ 100,000/μl para el estudio ENABLE 2. En el estudio ENABLE 1, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 sujetos retiraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.

d valor de $p < 0.05$ para eltrombopag frente a placebo

e el 64% de los sujetos que participaron en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2 presentaban genotipo 1

f Análisis post-hoc

Entre los otros hallazgos secundarios de estos estudios se incluyen: un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con eltrombopag interrumpieron prematuramente el tratamiento antiviral en comparación con placebo (45% vs 60%, $p < 0,0001$). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de eltrombopag no necesitó reducciones de dosis de tratamiento antiviral comparado con placebo (45% vs 27%). El tratamiento con eltrombopag retrasó y redujo el número de reducciones de dosis de peginterferon.

Anemia aplásica grave

Eltrombopag se ha estudiado en un ensayo clínico abierto de un solo brazo en 43 pacientes con anemia aplásica grave con trombocitopenia refractaria, después de un tratamiento inmunosupresor (TIS) previo y con un recuento de plaquetas $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

Se consideró que la mayoría de los sujetos, 33 (77%), presentaban enfermedad refractaria primaria, definida como sin respuesta adecuada TIS para cualquiera de las líneas. Los 10 sujetos restantes, presentaron una respuesta plaquetaria insuficiente en tratamientos previos. Los 10 sujetos recibieron al menos 2 regímenes TIS y el 50% recibieron al menos 3 regímenes TIS. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi, con infección que no respondiera adecuadamente al tratamiento y con tamaño del clon de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en neutrófilos de $\geq 50\%$.

Al inicio del estudio el recuento medio de plaquetas fue de $20.000/\mu\text{l}$, $8,4 \text{ g/dl}$ de hemoglobina, el recuento de neutrófilos de $0,58 \times 10^9/\text{L}$ y el recuento absoluto de reticulocitos de $24,3 \times 10^9/\text{L}$. El ochenta y seis por ciento de los pacientes eran dependientes de transfusiones de hematíes y el 91% de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) había recibido al menos dos tratamientos inmunosupresor previos. Al inicio del estudio, tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas.

La variable principal fue la respuesta hematológica valorada después de 12 semanas de tratamiento con eltrombopag. La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas en $20.000/\mu\text{l}$ o por encima del nivel inicial de $20.000/\mu\text{l}$ o recuento de plaquetas estable con independencia de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina de $> 1,5 \text{ g/dL}$ o una reducción en ≥ 4 unidades de transfusiones de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de un 100% del recuento absoluto de neutrófilos o $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$.

La tasa de respuesta hematológica fue de 40% (17/43 pacientes; IC 95% 25, 56), la mayoría respondió a una línea (13/17, 76%) a la semana 12, mientras que 3 a dos líneas y 1 a las tres líneas. Si no se observó respuesta hematológica o independencia a la transfusión a las 16 semanas se interrumpió el tratamiento con eltrombopag. En el estudio de extensión entraron un total de 14 pacientes. Nueve de estos pacientes alcanzaron respuesta multilínea, 4 de los 9 continúan en tratamiento y 5 disminuyeron gradualmente el tratamiento con eltrombopag con mantenimiento de la respuesta (mediana de seguimiento: 20,6 meses, rango: 5,7 a 22,5 meses). Los 5 pacientes restantes interrumpieron el tratamiento, tres debido a recaída en el mes 3 de la visita de extensión.

Durante el tratamiento con eltrombopag el 59% (23/39) fueron independientes de transfusiones de plaquetas (28 días sin transfusión de plaquetas) y 27% (10/37) fueron independientes de transfusiones de glóbulos rojos (56 días sin transfusión de glóbulos rojos). El mayor periodo sin transfusiones de plaquetas en los no-respondedores fue de 27 días (mediana). El mayor periodo sin transfusiones de plaquetas en los respondedores fue de 287 días (mediana). El mayor periodo sin transfusiones de glóbulos rojos en los no-respondedores fue 29 días (mediana). El mayor periodo sin transfusiones de glóbulos rojos de los respondedores fue 266 días (mediana).

Del 50% de los respondedores que eran inicialmente dependientes de las transfusiones, hubo una reducción de necesidad de transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en comparación al inicio $> 80\%$.

Resultados preliminares de un estudio de soporte (estudio ELT116826), un estudio en marcha en pacientes con AAG refractarios abierto, fase II no aleatorizado, de un solo brazo, mostraron resultados consistentes. Los datos están limitados a 21 de los 60 pacientes con respuesta hematológica notificada por el 52% de los pacientes a 6 meses. Se ha notificado respuesta multilínea en el 45% de los pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron los datos de la concentración en el tiempo de eltrombopag en plasma en 88 pacientes con PTI en los estudios TRA100773A y TRA100773B y se combinaron con los datos de 111 adultos sanos. En la tabla siguiente se presentan los datos de $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} de eltrombopag en plasma estimados para pacientes con PTI (Tabla 8).

Tabla 8: Media geométrica (95% intervalos de confianza) de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de eltrombopag en plasma en adultos con PTI

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a - $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados.

En un análisis farmacocinético poblacional de la concentración plasmática de eltrombopag, se combinaron los datos recogidos de 590 sujetos con VHC incluidos en los estudios de Fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2, con los datos procedentes de pacientes con VHC incluidos en el estudio Fase II TPL102357 y con datos procedentes de sujetos adultos sanos. En la Tabla 9 se presentan para cada dosis estudiada, las estimaciones de la C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma para los pacientes con VHC reclutados en los estudios Fase III

Tabla 9 Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario, en pacientes con VHC crónica

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

Datos presentados como media geométrica (IC 95%).

$AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc, estimado a la dosis más alta de los datos de cada paciente.

Absorción y biodisponibilidad

Eltrombopag se absorbe con un pico de concentración que ocurre a las 2-6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como productos lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a eltrombopag (ver sección 4.2). En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos, eltrombopag polvo para suspensión oral presentó un 22% más de $AUC_{(0-\infty)}$ en plasma que la formulación en comprimidos. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de eltrombopag tras la administración a humanos. En base a la excreción urinaria y la eliminación de metabolitos en heces, la absorción oral del material relacionado con el medicamento tras la administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag en solución se estimó que es al menos el 52%.

Distribución

Eltrombopag se une altamente a proteínas plasmáticas humanas (> 99,9%), predominantemente a albúmina. Eltrombopag es un sustrato de BCRP, pero no es un sustrato para la P-glicoproteína o OATP1B1.

Biotransformación

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio de radiomarcado humano, eltrombopag representó el 64% del $AUC_{0-\infty}$ del radiocarbono en plasma. También se detectaron metabolitos menores debido a la glucuronidación y la oxidación. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de eltrombopag. Las enzimas uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la glucuronidación y las bacterias en el tracto gastrointestinal bajo pueden ser responsables de la vía de hidrólisis.

Eliminación

El eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La vía principal de eliminación de eltrombopag es a través de las heces (59%), con un 31% de la dosis hallada en orina como metabolitos. No se ha detectado en orina el compuesto principal inalterado (eltrombopag). La cantidad de eltrombopag inalterado detectado en heces representa aproximadamente el 20% de la dosis. La semivida de eliminación de eltrombopag en plasma es de aproximadamente 21-32 horas.

Interacciones farmacocinéticas

Basado en un estudio humano con eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación juega un papel menor en el metabolismo de eltrombopag. Los estudios en microsomas hepáticos identificaron UGT1A1 y UGT1A3 como las enzimas responsables de la glucuronidación del eltrombopag. Eltrombopag fue un inhibidor *in vitro* de un número de enzimas UGT. No se prevé que existan interacciones de fármacos clínicamente significativas que incluyen glucuronidación debido a la limitada contribución individual de las enzimas UGT en la glucuronidación de eltrombopag.

Aproximadamente el 21% de una dosis de eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las enzimas responsables de la oxidación de eltrombopag. En base a los estudios *in vitro* e *in vivo*, eltrombopag no inhibe o induce enzimas CYP (ver sección 4.5).

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP y en un ensayo clínico de interacción de fármacos, eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP, rosuvastatina (ver sección 4.5). En los ensayos clínicos con eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50%. Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP), la C_{\max} y la AUC_{inf} de eltrombopag disminuyó en un 25% y 18%, respectivamente. Cuando se administró de forma concomitante con 600 mg de ciclosporina, la C_{\max} y la AUC_{inf} de eltrombopag disminuyó en un 29% y 24%, respectivamente.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (ver las secciones 4.2 y 4.5).

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno estándar con alto contenido en calorías, rico en grasas, que incluyó productos lácteos redujo el $AUC_{0-\infty}$ medio de eltrombopag plasmático en un 59% y la C_{\max} media en un 65%.

La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral con una comida con alto contenido en calcio, moderada en grasas y calorías, redujo el $AUC_{0-\infty}$ medio de eltrombopag plasmático en un 75% y la C_{max} media en un 79%. Esta disminución en la exposición se atenuó cuando se administró la dosis única de 25 mg de eltrombopag polvo para suspensión oral 2 horas antes de la comida rica en calcio ($AUC_{0-\infty}$ media disminuyó en un 20% y la C_{max} media en un 14%).

Los alimentos bajos en calcio (< 50 mg de calcio) incluida la fruta, jamón magro, carne de vaca no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadido), zumo de fruta, leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectaron significativamente a la exposición de eltrombopag plasmático, a pesar de su contenido calórico y en grasas (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de eltrombopag a adultos con insuficiencia renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag fue del 32% al 36% menor en individuos con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60% menor en individuos con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas. Los pacientes con función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo comprobando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver sección 4.2). No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en sujetos con insuficiencia renal de moderada a grave e insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de eltrombopag a adultos con insuficiencia hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag fue un 41% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 80 a 93% mayor en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición significativa de las exposiciones entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas.

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con enfermedad hepática crónica (673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología). De los 714 pacientes, 642 presentaban insuficiencia hepática leve, 67 insuficiencia hepática moderada y 2 insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de aproximadamente el 111% (IC 95%: 45% al 283%) en comparación con voluntarios sanos, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentaron unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de aproximadamente el 183% (IC 95%: 90% al 459%) en comparación con voluntarios sanos.

Por tanto, eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver las secciones 4.2 y 4.4). En pacientes con VHC, iniciar el tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Raza

La influencia de la etnia del Este Asiático en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 adultos del Este Asiático) y 88 pacientes con PTI (18 adultos del Este Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático (por ej. japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) con PTI, tuvieron unos valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 49% mayor, en comparación con los pacientes que no eran del Este Asiático, predominantemente caucásicos (ver sección 4.2).

La influencia de grupo étnico del Este Asiático (como los chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos y tailandeses) sobre la farmacocinética de eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 pacientes del Este Asiático y 69 pacientes del Sur Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 55% en comparación con pacientes de otras razas, predominantemente Caucásicos (ver sección 4.2).

Género

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). En base a los estimados del análisis de farmacocinética poblacional, las mujeres con PTI tuvieron unos valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 23% mayor, en comparación con los hombres, sin ajustes por diferencias de peso corporal.

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (260 mujeres). En base a las estimaciones del modelo, las pacientes mujeres con VHC presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 41% en comparación con los pacientes hombres.

Edad

La influencia de la edad sobre la farmacocinética de eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 sujetos sanos, 673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología, con rangos de edad entre los 19 y los 74 años. No hay datos farmacocinéticos sobre el uso de eltrombopag en pacientes ≥ 75 años de edad. En base a las estimaciones del modelo, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 41% en comparación con los pacientes más jóvenes (ver sección 4.2).

Población pediátrica (de 1 a 17 años de edad)

La farmacocinética de eltrombopag se ha evaluado en dos estudios en 168 pacientes pediátricos con PTI con una dosis diaria: TRA108062/PETIT y TRA115450/PETIT-2. Tras la administración oral el aclaramiento plasmático de eltrombopag aparente aumentó con el incremento del peso corporal. Los efectos de la raza y del género en el aclaramiento de eltrombopag plasmático se estimó que era consistente entre pacientes pediátricos y adultos. Pacientes pediátricos del Este Asiático con PTI presentaron aproximadamente un 43% más de valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag plasmático que pacientes que no eran del Este Asiático. Las niñas con PTI tuvieron aproximadamente un 25% más de valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag plasmático que los niños.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en sujetos pediátricos con PTI se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 Media geométrica (95% IC) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario de pacientes pediátricos con PTI (50 mg en régimen de dosificación de una vez al día)

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

Los datos se presentan como media geométrica (95%IC). AUC_(0-τ) y C_{max} en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc estimada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Eltrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratones, ratas o perros por la especificidad única del receptor de TPO. Por tanto, los datos de estos animales no modelan por completo las reacciones adversas potenciales relacionadas con la farmacología de eltrombopag en humanos, incluyendo los estudios de reproducción y carcinogenicidad.

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A ≥ 6 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 3 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. A una exposición clínica ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizando dosis no toleradas, pre-destete, tratadas del día 4 al 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del periodo de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asociaron generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a las dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis menores y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición a la menor dosis fue 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día. No se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas a exposiciones de 4 y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI y 3 y 2 veces la exposición clínica en humanos de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

La degeneración y/o necrosis de los hepatocitos, a menudo acompañada de un incremento de los niveles de enzimas hepáticas en suero, se observó en ratones, ratas y perros a dosis que se asociaron con morbilidad y mortalidad o dosis que fueron mal toleradas. No se observaron efectos hepáticos tras el tratamiento crónico en ratas (28 semanas) y en perros (52 semanas) a 4 o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI y 3 o 2 veces la exposición clínica en humanos de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

A dosis mal toleradas en ratas y perros (> 10 veces o 7 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y > 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día), en los estudios a corto plazo se observó una disminución en el recuento de reticulocitos e hiperplasia eritroide de médula ósea regenerativa (sólo en ratas). No hubo efectos notables en la masa eritrocitaria o en los recuentos de reticulocitos tras la administración de un tratamiento durante 28 semanas en ratas, 52 semanas en perros y 2 años en ratones o ratas a las dosis máximas toleradas que fueron de 2 a 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y ≤ 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

En un estudio de toxicidad en ratas con una dosis no tolerada de 60 mg/Kg/día (6 veces o 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día), se observó hiperostosis endóstica en la semana 28. No se observaron cambios en los huesos de ratones o ratas tras una exposición de por vida (2 años) a 4 veces o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones de hasta 4 veces o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en dos ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, 10 veces u 8 veces la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la C_{max} de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el ensayo *in vivo* de linfoma en ratón, eltrombopag fue marginalmente positivo (< 3 veces de aumento en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que eltrombopag no tiene un riesgo genotóxico en humanos.

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrional temprano o el desarrollo embriofetal en ratas a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o adolescentes (12-17 años) con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embriofetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (de 0,3 a 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y > 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Sin embargo, a una dosis materna tóxica de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) en ratas, el tratamiento con eltrombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y post-implantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embriofetal. Solamente se puede utilizar eltrombopag durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto (ver sección 4.6). Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta probada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis

de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F₀ de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F₁). Se detectó eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F₁ para todo el periodo de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F₀, lo que sugiere que la exposición a eltrombopag de las crías de rata fue probable a través de la lactancia.

Los estudios *in vitro* con eltrombopag sugieren un riesgo potencial de fototoxicidad, sin embargo, en roedores no hubo evidencia de fototoxicidad cutánea (10 o 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) o fototoxicidad ocular (≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Además, un estudio de farmacología clínica en 36 individuos no mostró evidencia de que la fotosensibilidad aumente tras la administración de 75 mg de eltrombopag. Esto se midió con el índice de fototoxicidad retardada. No obstante, no se puede descartar un potencial riesgo de fotoalergia debido a que no se puede realizar un estudio preclínico específico.

No se han detectado hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento de eltrombopag en pacientes adultos vs. pediátricos con PTI.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina

Povidona

Carboximetilalmidón sódico

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Macrogol 400

Polisorbato 80

Dióxido de titanio (E171)

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina

Povidona

Carboximetilalmidón sódico

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Macrogol 400

Polisorbato 80

Dióxido de titanio (E171)

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Povidona
Carboximetilalmidón sódico

Recubrimiento del comprimido

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

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Povidona
Carboximetilalmidón sódico

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película

Blisters de aluminio (PA/Alu/PVC/Alu) en un estuche que contiene 14 o 28 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 de Marzo de 2010

Fecha de la última renovación: 15 de Enero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral

Polvo marrón rojizo a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Revolade está indicado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica de más de 1 año de edad que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Revolade está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Revolade está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con eltrombopag se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas o con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica y sus complicaciones.

Posología

La pauta posológica de eltrombopag se debe individualizar en base al recuento de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

El polvo para suspensión oral puede provocar una mayor exposición de eltrombopag que la formulación en comprimidos (ver sección 5.2.). Cuando se cambie de formulación de comprimidos a polvo para suspensión oral, se debe monitorizar semanalmente los niveles de plaquetas durante 2 semanas.

Trombocitopenia inmune (idiopática) crónica

Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Los ajustes de dosis se deben hacer en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos con eltrombopag, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general entre la 1ª y 2ª semana después de iniciar el tratamiento, y disminuyó entre la 1ª y 2ª semana después de la suspensión del tratamiento.

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día. Para pacientes con ascendencia del Este Asiático (como por ejemplo población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea, Tailandia), el tratamiento con eltrombopag se debe iniciar a una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Población pediátrica de 1 a 5 años

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

Monitorización y ajuste de dosis

Después de iniciar el tratamiento con eltrombopag, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$, necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se debe monitorizar frecuentemente el perfil hematológico y las pruebas hepáticas, y se debe modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, tal y como se recoge en la Tabla 1. Durante el tratamiento con eltrombopag se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos completos (RSC), incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar mensualmente recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1: Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
$< 50.000/\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día*.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
$> 150.000/\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de ésta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis [♦] .
$> 250.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\leq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

* - Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

♦ - Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día, disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día o 25 mg una vez en días alternos.

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis.

El ajuste de dosis estándar de eltrombopag, tanto para un incremento de la dosis como para una disminución, debe ser de 25 mg una vez al día.

Suspensión del tratamiento

Si después de cuatro semanas de tratamiento con eltrombopag a dosis de 75 mg una vez al día, el recuento de plaquetas no aumenta hasta alcanzar un nivel suficiente como para evitar un sangrado clínicamente importante, se debe suspender el tratamiento.

De forma periódica, los pacientes deben ser evaluados clínicamente y el médico que le esté tratando debe decidir sobre la continuación del tratamiento de forma individual. En pacientes no esplenectomizados se debe evaluar la esplenectomía. Es posible que la trombocitopenia reaparezca en cuanto se interrumpa el tratamiento (ver sección 4.4).

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administra eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar la ficha técnica completa de los medicamentos que se administran junto con eltrombopag para examinar los detalles relevantes de la información de seguridad o contraindicaciones.

En los estudios clínicos, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general en la 1ª semana de inicio del tratamiento con eltrombopag. El objetivo del tratamiento con eltrombopag es alcanzar el nivel mínimo necesario en el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral, cumpliendo con las recomendaciones de la práctica clínica. Durante el tratamiento antiviral, el objetivo del tratamiento con eltrombopag es mantener un nivel en el recuento de plaquetas, normalmente entre 50.000-75.000/ μl , que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas $> 75.000/ \mu\text{l}$. Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar estos niveles. Los ajustes de dosis se deben realizar en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas.

Pauta posológica de inicio

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg de eltrombopag una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con VHC procedentes del Este Asiático o en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Monitorización y ajustes de dosis

Los ajustes de dosis con eltrombopag se deben realizar en incrementos de 25 mg cada 2 semanas, y según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral. Antes de iniciar el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas todas las semanas. Una vez se inicie el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar ajustes de dosis inmediatos de eltrombopag (ver Tabla 2).

Durante el tratamiento antiviral, se pueden producir descensos en el recuento de plaquetas que pueden poner a los pacientes en riesgo de sangrado, por lo tanto se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducciones de dosis de peginterferón (ver Tabla 2). Durante el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, normalmente alrededor de 50.000-75.000/ μ l. Posteriormente, se deben realizar recuentos sanguíneos completos (RSC) mensuales, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica. Si el recuento de plaquetas excede el nivel deseado, se puede realizar una reducción de la dosis diaria de 25 mg. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis así como de posteriores ajustes de dosis.

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

Tabla 2: Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con HCV durante el tratamiento antiviral

Recuento de plaquetas	Ajustes de dosis o respuesta
< 50.000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 50.000/ μ l a \leq 100.000/ μ l	Usar la menor dosis de eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de peginterferón
> 100.000/ μ l a \leq 150.000/ μ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y posteriores ajustes de dosis [♦] .
> 150.000/ μ l	Suspender el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de \leq 100,000/ μ l, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg* la dosis diaria.

* - Para pacientes que estén tomando 25 mg de eltrombopag una vez al día, se debe considerar el reinicio del tratamiento con 25 mg de eltrombopag en días alternos (un día sí, un día no).

♦ - Al iniciar el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar reducciones inmediatas de la dosis de eltrombopag.

Suspensión del tratamiento

Si después de 2 semanas de tratamiento con eltrombopag a dosis de 100 mg no se alcanza el nivel de plaquetas necesario para iniciar el tratamiento antiviral, se debe suspender el tratamiento.

El tratamiento con eltrombopag debe finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral, a menos que esté justificado continuar el tratamiento con eltrombopag. También se debe suspender el tratamiento con eltrombopag si el recuento de plaquetas es excesivo o si aparecen alteraciones en las pruebas de función hepática.

Anemia aplásica grave

Pauta posológica de inicio

Se debe iniciar con una dosis de 50 mg de eltrombopag, una vez al día. En pacientes de origen asiático, se debe iniciar con una dosis reducida de eltrombopag de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2). Si el paciente presenta una anomalía citogenética en el cromosoma 7 no se debe iniciar el tratamiento.

Monitorización y ajuste de dosis

La respuesta hematológica requiere una titulación de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tardar hasta 16 semanas después de empezar con eltrombopag (ver sección 5.1). Se debe ajustar la dosis de eltrombopag con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe sobrepasar la dosis de 150 mg al día. Se deben monitorizar clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con eltrombopag y modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, como se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
$< 50.000/\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Incrementos de dosis de 50 mg al día hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se ha de aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la dosis más baja de eltrombopag que mantenga los recuentos plaquetarios.
$> 150.000/\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
$> 250.000/\mu\text{l}$	Suspender el tratamiento con eltrombopag; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

Disminución gradual de los respondedores para las tres líneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas)

En pacientes que obtienen respuesta en las tres líneas, incluida la independencia transfusional, con una duración de al menos 8 semanas: la dosis de eltrombopag se puede reducir en un 50%.

Si los recuentos se mantienen estables después de 8 semanas con la dosis reducida, entonces se debe suspender eltrombopag y vigilar los recuentos sanguíneos. Si los recuentos de plaquetas cayesen a $< 30.000/\mu\text{l}$, los de hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$ o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$, se puede reanudar el tratamiento con eltrombopag con la dosis anterior eficaz.

Suspensión del tratamiento

Si no hubiera respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con eltrombopag, se debe suspender el tratamiento. Si se detectaran nuevas anormalidades citogenéticas, se debe evaluar la conveniencia de continuar con eltrombopag (ver las secciones 4.4 y 4.8). Respuestas excesivas en el recuento plaquetario (como se indicaba en la Tabla 3) o anomalías importantes en las pruebas hepáticas requieren también la suspensión del tratamiento con eltrombopag (ver sección 4.8.).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con la función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y estrecha monitorización, por ejemplo mediante análisis de creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver sección 4.4).

Si se considera necesario utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 3 semanas desde el inicio del tratamiento con eltrombopag, para poder realizar incrementos de la dosis.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a VHC crónica (escala Child-Pugh ≤ 6). Los pacientes con VHC crónica o con anemia aplásica grave y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con eltrombopag para poder realizar incrementos de la dosis.

Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y acontecimientos tromboembólicos, en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con eltrombopag en la preparación de un procedimiento quirúrgico invasivo y en pacientes con VHC que estén recibiendo tratamiento antiviral (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de eltrombopag en pacientes con PTI a partir de 65 años son limitados y no existe experiencia clínica en pacientes con PTI mayores de 85 años. En los estudios clínicos de eltrombopag, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de eltrombopag entre sujetos de al menos 65 años y sujetos más jóvenes. En otra experiencia clínica notificada, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores (ver sección 5.2).

Los datos sobre el uso de eltrombopag en pacientes mayores de 75 años con VHC o con AAG, son limitados. Se aconseja tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes del Este Asiático

En pacientes con ascendencia del Este Asiático (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), incluidos los que tienen insuficiencia hepática, se recomienda iniciar el tratamiento con eltrombopag con una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Se debe monitorizar continuamente el recuento de plaquetas de los pacientes y seguir los criterios estándar en modificaciones de dosis posteriores.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Revolade en niños menores de un año con PTI crónica debido a la ausencia de datos suficientes de seguridad y de eficacia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de eltrombopag en niños y adolescentes (< 18 años) con trombocitopenia relacionada con VHC crónica o con AAG. No se dispone de datos.

Forma de administración (ver sección 6.6)

Vía oral.

La suspensión se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquiera de los siguientes productos: antiácidos, productos lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ej. hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc) (ver las secciones 4.5 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes trombocitopénicos con VHC y con enfermedad hepática avanzada, definidos como aquellos con niveles bajos de albúmina ≤ 35 g/L o con puntuación en la escala *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) ≥ 10 , existe un mayor riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo descompensación hepática mortal y acontecimientos tromboembólicos, cuando reciben tratamiento con eltrombopag en combinación con un tratamiento basado en interferón. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina ≤ 35 g/L) comparado con el conjunto global. En estos pacientes, el tratamiento con eltrombopag sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con VHC avanzada, y solamente cuando el riesgo de trombocitopenia o el mantenimiento del tratamiento antiviral precisen de intervención. Si el tratamiento está indicado clínicamente, se requiere una estrecha monitorización de los pacientes.

Combinación con medicamentos antivirales de acción directa

No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en combinación con medicamentos antivirales de acción directa aprobados para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.

Riesgo de hepatotoxicidad

La administración de eltrombopag puede causar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría amenazar la vida. En los ensayos clínicos controlados con eltrombopag en PTI crónica, se observaron aumentos en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina (ver sección 4.8).

Estos hallazgos fueron en su mayoría leves (Grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que pudieran indicar alteraciones de la función hepática. En los 3 estudios controlados con placebo en pacientes adultos con PTI crónica, 1 paciente en el grupo placebo y 1 paciente en el grupo de eltrombopag experimentaron alteraciones de Grado 4 en las pruebas de función hepática. En dos estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con PTI crónica, se notificaron niveles de ALT >3 veces al límite superior de la normalidad (LSN) en el 4,7% y en el 0% del grupo de eltrombopag y de placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes con VHC se notificaron niveles de ALT o AST ≥ 3 x LSN, en el 34% de los pacientes del grupo de eltrombopag y en el 38% del grupo de placebo. La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina experimentaron hiperbilirrubinemia indirecta. De forma global, se notificaron niveles de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN, en el 76% de los pacientes del grupo de eltrombopag y en el 50% del grupo de placebo.

Se deben medir los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis, y mensualmente una vez alcanzada la dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debería analizar la bilirrubina fraccionada. Se deben evaluar las alteraciones de las pruebas en suero de la función hepática, con pruebas repetidas entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorizar las pruebas en suero de la función hepática hasta que las alteraciones se resuelvan, se estabilicen o vuelvan a niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si los niveles de ALT aumentan (≥ 3 x LSN, en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor basal o > 5 x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevación de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante ≥ 4 semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencias de descompensación hepática

Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI o con AAG, se debe utilizar una dosis inicial de eltrombopag menor. Cuando se administre eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática se debe llevar a cabo una estrecha monitorización (ver sección 4.2).

Descompensación hepática (uso de eltrombopag en combinación con interferón)

Descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica: se deben monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (≤ 35 g/L) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal.

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el brazo de eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/L) o puntuación en la escala de MELD ≥ 10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de acontecimientos adversos mortales en comparación con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina ≤ 35 g/L) comparado con el conjunto global. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados con el fin de identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar la ficha técnica de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con eltrombopag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento basado en interferón (n=1.439), 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con eltrombopag, y 6 de los 484 sujetos (1%) del grupo del placebo experimentaron acontecimientos tromboembólicos (ATEs). Se notificaron complicaciones trombóticas/tromboembólicas incluyendo acontecimientos venosos y arteriales. La mayoría de los ATEs no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ATE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con eltrombopag frente a < 1% de los que recibieron placebo). No se ha observado una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la aparición de ATEs. En los pacientes con niveles bajos de albúmina ($\leq 35\text{g/L}$) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 , el riesgo de ATEs fue dos veces mayor que en pacientes con niveles altos de albúmina. En los pacientes de ≥ 60 años, el riesgo de ATEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de ATEs.

Se ha identificado que el riesgo de tener ATEs es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) que fueron tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante dos semanas, y que se estaban preparando para un proceso invasivo. Seis de los 143 (4%) pacientes adultos con EHC que recibieron eltrombopag presentaron ATEs (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 (1%) sujetos en el grupo de placebo presentaron ATEs (uno en el sistema venoso portal y el otro infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios $> 200.000/\mu\text{l}$ en los 30 días posteriores a la última dosis de eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

En los ensayos clínicos de eltrombopag en PTI, se observaron acontecimientos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluyendo pero no limitándose a factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo. Se debe realizar una estrecha monitorización del recuento de plaquetas y considerar realizar una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento con eltrombopag, si el recuento de plaquetas excede los niveles deseados (ver sección 4.2). En pacientes con riesgo de tener acontecimientos tromboembólicos (ATEs) de cualquier etiología, se debe considerar el balance beneficio/riesgo.

Eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Sangrado tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag

Después de interrumpir el tratamiento con eltrombopag, es probable que la trombocitopenia reaparezca. En la mayoría de los pacientes, tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, el recuento de plaquetas vuelve a niveles basales a las 2 semanas, lo que aumenta el riesgo de sangrado, llegando en algunos casos a producirse sangrado. Este riesgo es mayor si el tratamiento con eltrombopag se interrumpe en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Si se interrumpe el tratamiento con eltrombopag, se recomienda que el tratamiento para la PTI se reinicie de acuerdo a las guías actuales de tratamiento. La asistencia médica adicional puede incluir la interrupción del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento

con eltrombopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los ensayos clínicos en VHC, tras la suspensión del tratamiento de peginterferón, ribavirina y eltrombopag, se ha notificado una mayor incidencia de sangrado gastrointestinal incluyendo casos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados para identificar cualquier signo o síntoma de sangrado gastrointestinal.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de fibrosis en la médula ósea

Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de trombopoyetina (R-TPO), no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo.

Antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, debe examinarse el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de eltrombopag, se debe realizar mensualmente un recuento sanguíneo completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (p. ej. dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

Progresión de síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Los agonistas del receptor de TPO son factores de crecimiento que promueven a la expansión de células progenitoras trombopoyéticas, a su diferenciación y a la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en la superficie de las células del linaje mieloide. Existe la preocupación de que los agonistas del receptor de TPO puedan estimular la progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes como los SMD.

En estudios clínicos con agonistas del receptor de TPO en pacientes con SMD se observaron casos de incrementos transitorios en los recuentos de blastos y se notificaron casos de progresión de la enfermedad de SMD a leucemia mieloide aguda (LMA).

El diagnóstico de PTI o AAG en pacientes adultos y de edad avanzada debe ser confirmado mediante la exclusión de otras entidades clínicas que cursen con trombocitopenia, en concreto debe excluirse el diagnóstico de SMD. Se debe contemplar la realización de un aspirado de la médula ósea y una biopsia durante el curso de la enfermedad y del tratamiento, especialmente en pacientes mayores de 60 años, y en aquellos pacientes con síntomas sistémicos, o signos anormales como incremento de blastos en sangre periférica.

No se ha establecido la efectividad y la seguridad de eltrombopag para su uso en otras enfermedades que cursan con trombocitopenia entre las que se incluyen la trombocitopenia inducida por quimioterapia o el SMD. Eltrombopag no se debe utilizar fuera de ensayos clínicos, para el tratamiento de la trombocitopenia asociada al SMD o para el tratamiento de cualquier otra causa de trombocitopenia que no sean las indicaciones autorizadas.

Anormalidades citogenéticas y progresión de SMD/LMA en pacientes con AAG

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un ensayo clínico fase II de AAG con eltrombopag, se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 19% de los pacientes [8/43 (donde 5 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana del tiempo de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

En los ensayos clínicos de AAG con eltrombopag, al 4% de los pacientes (5/133) se les diagnosticó SMD. La mediana del tiempo para el diagnóstico fue de 3 meses desde el inicio con el tratamiento con eltrombopag.

En los pacientes con AAG, refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados, se recomienda que se les realicen un aspirado de médula ósea para examen citogenético antes de empezar el tratamiento con eltrombopag, a los 3 meses del tratamiento y 6 meses después. En el caso de que se detectara una nueva anomalía citogenética, se debe evaluar la continuidad del tratamiento con eltrombopag.

Cambios oculares

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver sección 5.3). En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n=1.439), se notificaron casos de progresión de cataratas pre-existentes en situación basal o incidencia de cataratas en el 8% de los sujetos del grupo de eltrombopag y en el 5% del grupo de placebo. En pacientes con VHC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de Grado 1 o 2 (2% en el grupo de eltrombopag y 2% en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (pre-retinal), debajo de la retina (sub-retinal), o dentro del tejido de la retina. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario de estos pacientes.

Prolongación del intervalo QT/QTc

En un estudio del intervalo QTc en voluntarios sanos que recibieron dosis de 150 mg de eltrombopag al día, no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la repolarización cardíaca. En ensayos clínicos en pacientes con PTI y pacientes trombocitopénicos con VHC, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc. Se desconoce la significación clínica de estos acontecimientos de prolongación del intervalo QTc.

Pérdida de respuesta a eltrombopag

La pérdida de respuesta, o la incapacidad del tratamiento con eltrombopag para mantener una respuesta plaquetaria dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de factores causales, incluyendo un aumento de reticulina en la médula ósea.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones dadas para PTI también aplican a la población pediátrica.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Eltrombopag es muy coloreado y, por tanto tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado, en pacientes que toman Revolade, decoloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y de creatinina. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, podría ayudar a determinar la validez del resultado volver a realizar la prueba con otro método.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de eltrombopag en otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Los estudios *in vitro*, demostraron que eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador. Los estudios *in vitro* también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, a 39 sujetos adultos sanos aumentó la C_{max} de rosuvastatina en plasma un 103% (90% del intervalo de confianza [IC]: 82%, 126%) y el $AUC_{0-\infty}$ un 55% (90% IC: 42%, 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estatinas junto con eltrombopag, se debe considerar la reducción de dosis de estatinas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estatinas (ver sección 5.2).

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

La administración conjunta de eltrombopag y de los sustratos OATP1B1 (por ej. metotrexato) y BCRP (por ej. topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución (ver sección 5.2).

Sustratos del citocromo P450

En los estudios que utilizan microsomas hepáticos humanos, eltrombopag (hasta 100 μ M) mostró no inhibir *in vitro* las enzimas CYP450, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, y 4A9/11, e inhibió CYP2C8 y CYP2C9 utilizando para la medición paclitaxel y diclofenaco como los sustratos de investigación. La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día, durante 7 días, a 24 varones sanos, no inhibió o indujo el metabolismo de los sustratos de investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), o 3A4 (midazolam) en humanos. No se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se administran conjuntamente eltrombopag y sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

Inhibidores de proteasa en VHC

No es necesario realizar ajustes de dosis cuando eltrombopag se administra de forma conjunta con telaprevir o boceprevir. La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de eltrombopag con 750 mg de telaprevir cada 8 horas, no alteró la exposición plasmática de telaprevir.

La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de eltrombopag con 800 mg de boceprevir cada 8 horas, no alteró el $AUC_{(0-\tau)}$ de boceprevir, pero incrementó la C_{max} en un 20%, y disminuyó la C_{min} en un 32%. No se ha establecido la relevancia clínica de la disminución en la C_{min} , por lo que se recomienda una mayor monitorización clínica y analítica sobre la supresión del VHC.

Efectos de otros medicamentos en eltrombopag

Ciclosporina

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP) se observó una disminución de eltrombopag (ver sección 5.2). Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver sección 4.2). Cuando se administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función del recuento plaquetario, puede ser necesario tener que aumentar la dosis de eltrombopag.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1.524 mg de hidróxido de aluminio y 1.425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en plasma en un 70% (90% IC: 64%, 76%) y la C_{max} en un 70% (90% IC: 62%, 76%). Para evitar una reducción significativa en la absorción de eltrombopag debida a la quelación, eltrombopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de tomar cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Interacción con alimentos

La administración de los comprimidos o del polvo para suspensión oral de eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (p. ej. comidas que incluyen productos lácteos) reducen significativamente la $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} en plasma. Sin embargo, la administración de eltrombopag 2 horas antes o 4 horas después de una comida rica en calcio o pobre en calcio [< 50 mg de calcio], no alteró la exposición de eltrombopag en plasma de forma clínicamente significativa (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Lopinavir/ritonavir

La administración conjunta de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día resultó en una reducción del $AUC_{(0-\infty)}$ de eltrombopag en plasma en un 17% (90% IC: 6,6%; 26,6%). Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag junto con LPV/RTV. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas, para asegurar un adecuado manejo médico del tratamiento de eltrombopag cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8

Eltrombopag se metaboliza a través de múltiples vías, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, y UGT1A3 (ver sección 5.2). Es poco probable que los medicamentos que inhiben o inducen una única enzima, afecten de manera significativa a las concentraciones plasmáticas de eltrombopag. Por otro lado, es posible que los medicamentos que inhiben o inducen múltiples enzimas, aumenten (por ej. fluvoxamina) o disminuyan (por ej. rifampicina) las concentraciones de eltrombopag.

Inhibidores de proteasa en VHC

Los resultados de un estudio farmacocinético (PK) de interacción entre fármacos, mostraron que la coadministración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o 750 mg de telaprevir cada 8 horas, con una única dosis de 200 mg de eltrombopag, no alteró la exposición plasmática de eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Medicamentos para el tratamiento de PTI

Los medicamentos utilizados en los ensayos clínicos en el tratamiento de PTI en combinación con eltrombopag incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combina eltrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de PTI, se debe hacer un seguimiento de los recuentos de plaquetas para evitar que estos se salgan del rango recomendado (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles o son datos limitados, del uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar Revolade durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda el uso de Revolade en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si eltrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que es probable que eltrombopag se secrete en la leche (ver sección 5.3); por tanto no se puede descartar el riesgo en niños a los que se le esté dando el pecho. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o continuar/abstenerse del tratamiento con Revolade, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada a exposiciones comparables a las empleadas en humanos. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas, incluyendo mareo y falta de atención, cuando se evalúe la capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras y cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 4 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, se trataron con eltrombopag a 530 pacientes con PTI crónica. La duración media de la exposición a eltrombopag fue de 260 días. Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad, eventos tromboticos/tromboembolicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico.

En 2 ensayos clínicos controlados se trataron con eltrombopag a 171 pacientes pediátricos con PTI crónica. La duración media de la exposición a eltrombopag fue de 171 días. El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas con ♦ en la tabla de abajo. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de más de 1 año (>3% y mayor que placebo) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, diarrea, fiebre, rinitis, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, odontalgia, prurito, AST elevadas y rinorrea.

En 2 ensayos clínicos controlados, se trataron con eltrombopag a 955 pacientes con infección de VHC. La duración media de la exposición a eltrombopag fue de 183 días. Las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad, eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico.

La seguridad de eltrombopag en anemia aplásica grave se evaluó en un ensayo abierto de un solo brazo (N=43) del que 12 pacientes (28%) fueron tratados durante > 6 meses y 9 pacientes (21%), durante > 1 año. Las reacciones adversas más importantes fueron neutropenia febril e infección/sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, mareos, insomnio, tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, náusea, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, equimosis, artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fatiga, neutropenia febril, y pirexia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran, por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI (N=550), de los estudios pediátricos con PTI (N=107), de los estudios en VHC (N=955), de los estudios AAG (N=43) y de los informes posautorización. Las categorías de frecuencia se definen como:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras	($< 1/10.000$)
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio en PTI

Infecciones e infestaciones

<i>Muy frecuentes</i>	Nasofaringitis*, Infecciones del tracto respiratorio superior*
<i>Frecuentes</i>	Rinitis*
<i>Poco frecuentes</i>	Faringitis, Infección del tracto urinario, Gripe, Herpes oral, Neumonía, Sinusitis, Amigdalitis, Infección del tracto respiratorio, Gingivitis, Infección cutánea

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

<i>Poco frecuentes</i>	Cáncer rectosigmoideo
------------------------	-----------------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

<i>Poco frecuentes</i>	Anemia, Anisocitosis, Eosinofilia, Anemia hemolítica, Leucocitosis, Mielocitosis, Trombocitopenia, Hemoglobina elevada, Recuento de cayados aumentado, Hemoglobina disminuida, presencia de mielocitos, Recuento plaquetario elevado, Recuento disminuido de leucocitos
------------------------	---

Trastornos del sistema inmunológico

<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad
------------------------	-------------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes Anorexia, Hipopotasemia, Disminución del apetito, Gota, Hipocalcemia, Ácido úrico elevado en sangre

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes Trastorno del sueño, Depresión, Apatía, Alteración del humor, Llanto fácil

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Parestesia

Poco frecuentes Hipoestesia, Somnolencia, Migraña, Temblor, Alteración del equilibrio, Disestesia, Hemiparesia, Migraña con aura, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Trastorno del habla, Neuropatía tóxica, Cefalea vascular

Trastornos oculares

Frecuentes Ojo seco

Poco frecuentes Visión borrosa, Opacidades lenticulares, Astigmatismo, Catarata cortical, Dolor ocular, Lagrimeo aumentado, Hemorragia retinal, Epiteliopatía pigmentaria de la retina, Agudeza visual disminuida, Alteración visual, Pruebas anormales de agudeza visual, Blefaritis y Queratoconjuntivitis seca

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes Dolor de oídos, Vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes Taquicardia, Infarto agudo de miocardio, Trastorno cardiovascular, Cianosis, Taquicardia sinusal, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado

Trastornos vasculares

Poco frecuentes Trombosis venosa profunda, Embolismo, Sofocos, Tromboflebitis superficial, Rubefacción, Hematoma

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes Tos*, Dolor orofaríngeo*, Rinorrea*

Poco frecuentes Embolia pulmonar, Infarto pulmonar, Molestia nasal, Lesiones ampollosas orofaríngeas, Dolor orofaríngeo, Trastorno de senos, Síndrome de apnea del sueño

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas, Diarrea*, Úlceras bucales, Odontalgia♦

* Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI

Poco frecuentes Boca seca, Vómitos, Dolor abdominal, Glosodinia, Hemorragia oral, Dolor a la palpación abdominal, Cambio de color de las heces, Flatulencia, Intoxicación alimentaria, Movimientos intestinales frecuentes, Hematemesis, Molestias en la boca

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Alanina aminotransferasa elevada*, Aspartato aminotransferasa elevada*, Hiperbilirrubinemia, Función hepática anormal

Poco frecuentes Colestasis, Lesión hepática, Hepatitis, Daño hepático inducido por medicamentos

* Pueden ocurrir simultáneamente aumentos de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, aunque con menor frecuencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Erupción, Alopecia

Poco frecuentes Hiperhidrosis, Prurito generalizado, Urticaria, Dermatitis, Petequias, Sudor frío, Eritema, Melanosis, Trastorno de la pigmentación, Decoloración de la piel, Descamación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Mialgia, Espasmo muscular, Dolor musculoesquelético, Dolor óseo, Dolor de espalda

Poco frecuentes Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes Fallo renal, Leucocituria, Nefritis lúpica, Nicturia, Proteinuria, Urea elevada en sangre, Creatinina elevada en sangre, Proporción proteína-creatinina en orina elevada

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes Menorragia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes Fiebre♦

Poco frecuentes Dolor torácico, Sensación de calor, Hemorragia en la zona de punción de un vaso, Astenia, Sensación de inquietud, Inflamación de las heridas, Malestar general, Pirexia, Sensación de cuerpo extraño

Investigaciones

Poco frecuentes Albúmina elevada en sangre, Fosfatasa alcalina en sangre aumentada, Proteínas totales elevadas, Albúmina disminuida en sangre, pH en orina aumentado

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Poco frecuentes Quemaduras solares

♦ Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos (de 1 a 17 años de edad).

Población de estudio con VHC (en combinación con tratamiento antiviral de interferón y ribavirina)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes Infección en el tracto urinario, infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gripe, herpes oral, gastroenteritis, faringitis

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Frecuentes Neoplasia hepática maligna

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Muy frecuentes Anemia
Frecuentes Linfopenia, anemia hemolítica

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuentes Disminución del apetito
Frecuentes Hiperglicemia, pérdida anormal de peso

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio
Frecuentes Depresión, ansiedad, trastornos del sueño, estado confusional, agitación

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea
Frecuentes Mareos, trastornos de atención, disgeusia, encefalopatía hepática, letargia, trastornos de la memoria, parestesia

Trastornos en los ojos

Frecuentes Cataratas, exudado retinal, ojo seco, ictericia ocular, hemorragia retinal

Trastornos en el oído y el laberinto

Frecuentes Vértigo

Trastornos cardiacos

Frecuentes Palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes	Náusea, diarrea
Frecuentes	Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, sequedad bucal, estreñimiento, distensión abdominal, dolor de dientes, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, gastritis, varices esofágicas, estomatitis aftosa, hemorragia de varices esofágicas.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, ictericia, trombosis venosa portal, fallo hepático, daño hepático inducido por medicamentos
------------	--

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Prurito, alopecia
Frecuentes	Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, sudoración nocturna, lesión en la piel
No conocida	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes	Mialgia
Frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de huesos

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes	Disuria
-----------------	---------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes	Pirexia, fatiga, malestar similar al que provoca la gripe, astenia, escalofríos, edema periférico.
Frecuentes	Irritabilidad, dolor, malestar general, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el pecho no cardíaco, edema, erupción en el lugar de la inyección, malestar torácico, prurito en el lugar de inyección

Exploraciones complementarias

Frecuentes	Incremento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos de la Ratio Internacional Normalizada (INR), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, incrementos de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre, prolongación QT en el electrocardiograma
------------	--

Población de estudio con AAG

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes Neutropenia, infarto esplénico

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio

Frecuentes Ansiedad, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuentes Cefalea, vértigos

Frecuentes Síncope

Trastornos oculares

Frecuentes Sequedad de ojos, picor de ojos, cataratas, coloración amarilla de los ojos, visión borrosa, discapacidad visual, cuerpos vítreos flotantes

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes Tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea

Frecuentes Epistaxis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Dolor abdominal, diarrea, náusea

Frecuentes Sangrado gingival, ampollas en la mucosa oral, dolor en la boca, vómitos, malestar abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, disfagia, heces decoloradas, lengua inflamada, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, flatulencia

Trastornos hepatobiliares

Muy Frecuentes Aumento de las transaminasas

Frecuentes Aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia

No conocida Daño hepático inducido por medicamentos*

*Se han notificado casos de daño hepático inducido por medicamentos en pacientes con PTI y VHC

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

<i>Muy frecuentes</i>	Equimosis
<i>Frecuentes</i>	Petequias, erupción, prurito, urticaria, lesiones en la piel, erupción macular
<i>No conocida</i>	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

<i>Muy frecuentes</i>	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
<i>Frecuentes</i>	Dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso

Trastornos renales y urinarios

<i>Frecuentes</i>	Cromaturia
-------------------	------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

<i>Muy frecuentes</i>	Fatiga, neutropenia febril, pirexia
<i>Frecuentes</i>	Astenia, edema periférico, escalofríos, malestar

Exploraciones complementarias

<i>Frecuentes</i>	Incremento de la creatinina fosfoquinasa en sangre
-------------------	--

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos trombóticos/tromboembólicos (ATEs)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, entre los pacientes adultos con PTI crónica que recibieron eltrombopag (N=446), 17 sujetos experimentaron un total de 19 ATEs, que incluyeron (en orden decreciente de aparición) trombosis venosa profunda (n=6), embolia pulmonar (n=6), infarto agudo de miocardio (n=2), infarto cerebral (n=2), embolia (n=1) (ver sección 4.4).

En un estudio controlado con placebo (n=288, Población de seguridad), tras dos semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron eltrombopag presentaron 7 ATEs en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1%) sujetos en el grupo de placebo presentaron 3 ATEs. Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron ATEs con un recuento de plaquetas > 200.000/ μ l.

No se identificaron factores de riesgo específicos en los sujetos que presentaron ATEs, con la excepción de recuentos de plaquetas \geq 200.000/ μ l (ver sección 4.4.).

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC (n=1.439), 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con eltrombopag experimentaron un ATE, y 6 de los 484 sujetos (1%) en el grupo de placebo experimentaron ATEs. El ATE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con eltrombopag versus < 1% para el placebo) (ver sección 4.4). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (\leq 35g/L) o puntuación en la escala MELD \geq 10, el riesgo de ATEs fue dos veces mayor que en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de \geq 60 años el riesgo de ATEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes.

Descompensación hepática (uso de eltrombopag en combinación con interferón)

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En los 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, se notificó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el brazo de eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ($\leq 35\text{g/L}$) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática y el incremento del riesgo de tener un acontecimiento adverso mortal fue tres veces mayor comparado con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática (ver sección 4.4).

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

En los 3 estudios clínicos controlados en PTI, después de la interrupción del tratamiento se observaron disminuciones transitorias del recuento de plaquetas a niveles inferiores a los basales, de un 8% en el grupo de eltrombopag y un 8% en el grupo de placebo (ver sección 4.4)

Aumento de reticulina en la médula ósea

A lo largo del programa, ningún paciente presentó evidencia de anomalías en la médula ósea clínicamente relevantes o hallazgos clínicos que indiquen disfunción de la médula ósea. En un pequeño número de pacientes con PTI, se interrumpió el tratamiento debido a la presencia de reticulina en la médula ósea (ver sección 4.4).

Anormalidades citogenéticas

En un ensayo clínico abierto de un solo brazo en AAG, se evaluaron las anomalías citogenéticas por aspirado de médula ósea. Ocho pacientes (19%) presentaron nuevas anomalías citogenéticas, incluidos 5 pacientes con cambios en el cromosoma 7. En los dos ensayos en marcha (ELT116826 y ELT116643), se detectaron anomalías citogenéticas en 4/28 (14%) y 4/62 (6%) de los sujetos en cada uno de los estudios.

Neoplasias hematológicas

En un ensayo clínico abierto de un solo brazo en AAG, se diagnosticaron tres pacientes (7%) con SMD tras el tratamiento con eltrombopag. En los dos estudios en marcha (ELT116826 y ELT116643), se diagnosticó SMD o LMA en 1/28 (4%) y 1/62 (2%) de los sujetos en cada uno de los estudios.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En el caso de sobredosis, el recuento de plaquetas pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para formar quelatos con eltrombopag y limitar su absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. Se debe reiniciar el tratamiento con eltrombopag de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver sección 4.2).

En los estudios clínicos se notificó un caso de sobredosis en el que un sujeto ingirió 5.000 mg de eltrombopag. Las reacciones adversas notificadas incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los Días 2 y 18 después de la ingesta, alcanzaron un pico de 1,6 veces el LSN de AST, 3,9 veces el LSN de ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas en el Día 18 después de la ingesta fue de 672.000/ μ l, y el recuento de plaquetas máximo fue de 929.000/ μ l. Todos los acontecimientos se resolvieron sin secuelas tras el tratamiento.

Debido a que eltrombopag no se excreta de forma significativa por vía renal, y a que se une extremadamente a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis sea un método efectivo para aumentar la eliminación de eltrombopag.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX 05

Mecanismo de acción

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina involucrada en la regulación de la megacariopoyesis y en la producción de plaquetas, y es un ligando endógeno para el receptor de trombopoyetina (R-TPO). Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación desde las células progenitoras de la médula ósea.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica previamente tratados, se evaluó en dos estudios Fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, el estudio RAISE (TRA102537) y el estudio TRA100773B, y en dos ensayos abiertos, REPEAT (TRA108057) y EXTEND (TRA105325). En total, se administró eltrombopag a 277 pacientes con PTI durante al menos 6 meses y 202 pacientes durante al menos 1 año.

Ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo

RAISE: se aleatorizaron 197 pacientes con PTI en proporción 2:1, a eltrombopag (n=135) o placebo (n=62). La aleatorización se estratificó en base al estado de esplenectomía, el uso de medicamentos para la PTI en situación basal y el recuento de plaquetas basal. La dosis de eltrombopag se ajustó durante los 6 meses del periodo de tratamiento en base a los recuentos de plaquetas individuales. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con 50 mg de eltrombopag. Desde el Día 29 hasta el final del tratamiento, del 15 al 28% de los pacientes tratados con eltrombopag se mantuvieron con una dosis \leq 25 mg, y del 29 al 53% recibieron 75 mg.

Además, los pacientes podían reducir la medicación concomitante para la PTI y recibir tratamiento de rescate según las directrices locales de práctica clínica habitual. Más de la mitad de todos los pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron ≥ 3 tratamientos para la PTI previos, y el 36% tuvo una esplenectomía previa.

La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 16.000/ μ l para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de eltrombopag se mantuvo sobre 50.000/ μ l en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el Día 15. En comparación, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo placebo permaneció $< 30.000/\mu$ l durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50.000-400.000/ μ l en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag durante el periodo de tratamiento de 6 meses ($p < 0,001$). El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes tratados con eltrombopag y el 13% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52% y un 16% de los pacientes que respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses.

Tabla 4: Resultados de eficacia secundarios del estudio RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas ≥ 50.000 a $400.000/\mu$ l, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con $\geq 75\%$ de evaluaciones en el intervalo establecido (50.000 a $400.000/\mu$ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de p^a	$< 0,001$	
Pacientes con sangrado (Grados 1-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor de p^a	0,012	
Pacientes con sangrado (Grados 2-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor de p^a	0,002	
Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de P^a	0,001	
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentaron reducir/interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valor de p^a	0,016	

a Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

b 21 de los 63 (33%) pacientes tratados con eltrombopag que estaban tomando un medicamento para la PTI en situación basal, interrumpieron permanentemente todos los medicamentos para la PTI del estado basal.

En el estado basal, más del 70% de los pacientes con PTI en cada grupo de tratamiento notificaron cualquier sangrado (Grados 1-4 de la OMS) y más del 20% notificaron sangrado clínicamente significativo (Grados 2-4 de la OMS), respectivamente. La proporción de pacientes tratados con eltrombopag con cualquier sangrado (Grados 1-4) y sangrado clínicamente significativo (Grados 2-4) se redujo respecto a la situación basal en aproximadamente un 50% desde el Día 15 hasta el final del tratamiento, durante los 6 meses del periodo de tratamiento.

TRA100773B: La variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en el Día 43 desde un valor basal de $< 30.000/\mu\text{l}$; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$ se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI crónica previamente tratados se aleatorizaron en proporción 2:1, a eltrombopag (n=76) o placebo (n=38).

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
VARIABLES PRINCIPALES CLAVE		
Pacientes elegibles para el análisis de eficacia, n	73	37
Pacientes con recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de $< 30.000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valor de p^a	$< 0,001$	
VARIABLES SECUNDARIAS CLAVE		
Pacientes con evaluación de sangrado en el Día 43, n	51	30
Sangrado (Grados 1-4 de la OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valor de p^a	0,029	

a – Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

En ambos estudios, RAISE y TRA100773B, la respuesta a eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) en la aleatorización.

En los estudios RAISE y TRA100773B, en el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal $\leq 15.000/\mu\text{l}$, la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido ($> 50.000/\mu\text{l}$), aunque en ambos estudios, el 43% de estos pacientes tratados con eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el estudio RAISE, el 42% de los pacientes con recuento de plaquetas basal $\leq 15.000/\mu\text{l}$ tratados con eltrombopag respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses. Del 42 al 60% de los pacientes tratados con eltrombopag en el estudio RAISE recibieron 75 mg desde el Día 29 hasta el final del tratamiento.

Un ensayo abierto, de dosis repetidas (3 ciclos de 6 semanas de tratamiento seguido de 4 semanas sin tratamiento) demostró que no hay pérdida de respuesta con el uso episódico de múltiples ciclos de eltrombopag.

En el estudio de extensión, abierto, EXTEND (TRA105325), se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI; 218 pacientes completaron 1 año, 180 completaron 2 años, 107 completaron 3 años, 75 completaron 4 años, 34 completaron 5 años y 18 completaron 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal, fue de $19.000/\mu\text{l}$ antes de iniciar la administración con eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas al 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio, fueron 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.

No se han realizado estudios clínicos que comparen eltrombopag con otros tratamientos (p.ej. esplenectomía). Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la seguridad de eltrombopag a largo plazo.

Población pediátrica (de 1 a 17 años de edad)

La seguridad y la eficacia de eltrombopag en sujetos pediátricos se ha investigado en dos estudios.

TRA115450 (PETIT2): la variable principal fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de sujetos que recibieron eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron niveles plaquetarios $\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante al menos 6 de 8 semanas (sin tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 durante el periodo aleatorizado de doble ciego. Los pacientes presentaban diagnóstico de PTI de al menos un año de evolución, con refractariedad o recaída tras un tratamiento o con imposibilidad para continuar con otros tratamientos para la PTI por razones clínicas y presentaban recuentos plaquetarios $< 30.000/\mu\text{l}$. Se aleatorizaron noventa y dos pacientes en tres cohortes de edades (2:1) con eltrombopag (n=63) o con placebo (n=29). La dosis de eltrombopag se ajustó de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con eltrombopag (40%) en comparación con placebo (3%) alcanzaron la variable principal (Razón de Odds: 18,0 [95% IC: 2.3, 140.9] $p < 0,001$) que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 6).

Tabla 6: Tasas de respuesta plaquetaria sostenida por cohorte de edad en sujetos pediátricos con PTI crónica

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

Los sujetos con eltrombopag requirieron significativamente menos tratamientos de rescate durante el periodo de aleatorización que los sujetos con placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], $p=0,032$).

Al inicio, el 71% de los sujetos del grupo de eltrombopag y el 69% del grupo de placebo notificaron cualquier hemorragia (Grados 1-4 de la OMS). En la semana 12, la proporción de pacientes con eltrombopag había disminuido las notificaciones de cualquier hemorragia a la mitad del inicio (36%). En comparación, el 55% de los sujetos con placebo notificaron cualquier hemorragia en la semana 12.

Se permitió a los sujetos reducir o interrumpir el tratamiento inicial para PTI solo durante la fase abierta del estudio y el 53% (8/15) de los sujetos pudieron reducir (n=1) o interrumpir (n=7) el tratamiento para PTI inicial, principalmente corticoides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

TRA108062 (PETIT): la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios $\geq 50.000/\mu\text{l}$ al menos una vez entre la semana 1 y la 6 del periodo de aleatorización. Los sujetos que eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI con un recuento plaquetario $< 30.000/\mu\text{l}$ (n=67). Durante el periodo de aleatorización del estudio, se aleatorizaron los pacientes en 3 cohortes de edad (2:1) con eltrombopag (n=45) o placebo (n=22). La dosis de eltrombopag se ajustó de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con eltrombopag (62%) consiguió la variable principal (Razón de Odds en comparación con placebo (32%): 4,3 [95% IC: 1,4, 13,3] $p=0,011$).

Se ha observado respuesta sostenida en el 50% de los respondedores iniciales durante las 20 de las 24 semanas en el estudio PETIT 2 y durante las 15 de las 24 semanas en el estudio PETIT

Estudios en trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

La eficacia y seguridad de eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por VHC, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el estudio ENABLE 1 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el estudio ENABLE 2 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas $< 75.000/\mu\text{l}$ fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas ($< 50.000/\mu\text{l}$ y $\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $< 75.000/\mu\text{l}$), identificación sistemática de ARN del VHC (< 800.000 UI/ml y ≥ 800.000 UI/ml), y genotipo del VHC (genotipo 2/3, y genotipos 1/4/6).

Las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos estudios y fueron consistentes con la población de pacientes con VHC y cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes tenían genotipo VHC 1 (64%) y presentaban inicio de fibrosis/cirrosis. El treinta y un por ciento (31%) de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de $59.500/\mu\text{l}$: el 0,8%, el 28% y el 72% de los pacientes reclutados presentaban recuentos de plaquetas $< 20.000/\mu\text{l}$, $< 50.000/\mu\text{l}$ y $\geq 50.000/\mu\text{l}$ respectivamente.

Los estudios presentaban dos fases, una fase previa al tratamiento antiviral y una fase con tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los sujetos recibieron, de manera abierta, eltrombopag para incrementar el recuento de plaquetas a $\geq 90.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 1 y $\geq 100.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 2. La mediana del tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas establecido como objetivo, $\geq 90.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 1 y $\geq 100.000/\mu\text{l}$ para el estudio ENABLE 2, fue de 2 semanas.

La variable principal de eficacia para ambos estudios fue la Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes con ARN-VHC no detectable en la semana 24 tras completar el periodo de tratamiento programado.

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con eltrombopag (n=201, 21%) alcanzaron la RVS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (n=65, 13%) (ver Tabla 7). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal (< 50.000 vs > 50.000), carga viral (< 800.000 UI/ml vs ≥ 800.000 UI/ml) y genotipo (2/3 vs 1/4/6)).

Tabla 7: Respuesta Viroológica en pacientes con VHC, en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2

	Datos agrupados		ENABLE 1 ^a		2 ^b	
Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas adecuado para iniciar el tratamiento antiviral ^c	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Número total de pacientes que entraron en la Fase de tratamiento antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientes que alcanzaron respuesta virológica					
RVS global^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipo ARN VHC</i>						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Niveles de albúmina^f</i>						
≤ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
<i>Puntuación MELD^f</i>						
≥ 10	18	10				
≤ 10	23	17				

a Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2a (180 mcg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1200 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral)

b Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 mcg/kg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1.400 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral)

c El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue ≥ 90,000/μl para el estudio ENABLE 1 y de ≥ 100,000/μl para el estudio ENABLE 2. En el estudio ENABLE 1, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 sujetos retiraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.

d valor de $p < 0.05$ para eltrombopag frente a placebo

e el 64% de los sujetos que participaron en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2 presentaban genotipo 1

f Análisis post-hoc

Entre los otros hallazgos secundarios de estos estudios se incluyen: un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con eltrombopag interrumpieron prematuramente el tratamiento antiviral en comparación con placebo (45% vs 60%, $p < 0,0001$). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de eltrombopag no necesitó reducciones de dosis de tratamiento antiviral comparado con placebo (45% vs 27%). El tratamiento con eltrombopag retrasó y redujo el número de reducciones de dosis de peginterferon.

Anemia aplásica grave

Eltrombopag se ha estudiado en un ensayo clínico abierto de un solo brazo en 43 pacientes con anemia aplásica grave con trombocitopenia refractaria, después de un tratamiento inmunosupresor (TIS) previo y con un recuento de plaquetas $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

Se consideró que la mayoría de los sujetos, 33 (77%), presentaban enfermedad refractaria primaria, definida como sin respuesta adecuada TIS para cualquiera de las líneas. Los 10 sujetos restantes, presentaron una respuesta plaquetaria insuficiente en tratamientos previos. Los 10 sujetos recibieron al menos 2 regímenes TIS y el 50% recibieron al menos 3 regímenes TIS. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi, con infección que no respondiera adecuadamente al tratamiento y con tamaño del clon de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en neutrófilos de $\geq 50\%$.

Al inicio del estudio el recuento medio de plaquetas fue de $20.000/\mu\text{l}$, $8,4 \text{ g/dl}$ de hemoglobina, el recuento de neutrófilos de $0,58 \times 10^9/\text{L}$ y el recuento absoluto de reticulocitos de $24,3 \times 10^9/\text{L}$. El ochenta y seis por ciento de los pacientes eran dependientes de transfusiones de hematíes y el 91% de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) había recibido al menos dos tratamientos inmunosupresor previos. Al inicio del estudio, tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas.

La variable principal fue la respuesta hematológica valorada después de 12 semanas de tratamiento con eltrombopag. La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas en $20.000/\mu\text{l}$ o por encima del nivel inicial de $20.000/\mu\text{l}$ o recuento de plaquetas estable con independencia de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina de $> 1,5 \text{ g/dL}$ o una reducción en ≥ 4 unidades de transfusiones de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de un 100% del recuento absoluto de neutrófilos o $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$.

La tasa de respuesta hematológica fue de 40% (17/43 pacientes; IC 95% 25, 56), la mayoría respondió a una línea (13/17, 76%) a la semana 12, mientras que 3 a dos líneas y 1 a las tres líneas. Si no se observó respuesta hematológica o independencia a la transfusión a las 16 semanas se interrumpió el tratamiento con eltrombopag. En el estudio de extensión entraron un total de 14 pacientes. Nueve de estos pacientes alcanzaron respuesta multilínea, 4 de los 9 continúan en tratamiento y 5 disminuyeron gradualmente el tratamiento con eltrombopag con mantenimiento de la respuesta (mediana de seguimiento: 20,6 meses, rango: 5,7 a 22,5 meses). Los 5 pacientes restantes interrumpieron el tratamiento, tres debido a recaída en el mes 3 de la visita de extensión.

Durante el tratamiento con eltrombopag el 59% (23/39) fueron independientes de transfusiones de plaquetas (28 días sin transfusión de plaquetas) y 27% (10/37) fueron independientes de transfusiones de glóbulos rojos (56 días sin transfusión de glóbulos rojos). El mayor periodo sin transfusiones de plaquetas en los no-respondedores fue de 27 días (mediana). El mayor periodo sin transfusiones de plaquetas en los respondedores fue de 287 días (mediana). El mayor periodo sin transfusiones de glóbulos rojos en los no-respondedores fue 29 días (mediana). El mayor periodo sin transfusiones de glóbulos rojos de los respondedores fue 266 días (mediana).

Del 50% de los respondedores que eran inicialmente dependientes de las transfusiones, hubo una reducción de necesidad de transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos en comparación al inicio $> 80\%$.

Resultados preliminares de un estudio de soporte (estudio ELT116826), un estudio en marcha en pacientes con AAG refractarios abierto, fase II no aleatorizado, de un solo brazo, mostraron resultados consistentes. Los datos están limitados a 21 de los 60 pacientes con respuesta hematológica notificada por el 52% de los pacientes a 6 meses. Se ha notificado respuesta multilínea en el 45% de los pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron los datos de la concentración en el tiempo de eltrombopag en plasma en 88 pacientes con PTI en los estudios TRA100773A y TRA100773B y se combinaron con los datos de 111 adultos sanos. En la tabla siguiente se presentan los datos de $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} de eltrombopag en plasma estimados para pacientes con PTI (Tabla 8).

Tabla 8: Media geométrica (95% intervalos de confianza) de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de eltrombopag en plasma en adultos con PTI

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a - $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados.

En un análisis farmacocinético poblacional de la concentración plasmática de eltrombopag, se combinaron los datos recogidos de 590 sujetos con VHC incluidos en los estudios de Fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2, con los datos procedentes de pacientes con VHC incluidos en el estudio Fase II TPL102357 y con datos procedentes de sujetos adultos sanos. En la Tabla 9 se presentan para cada dosis estudiada, las estimaciones de la C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma para los pacientes con VHC reclutados en los estudios Fase III

Tabla 9 Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario, en pacientes con VHC crónica

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

Datos presentados como media geométrica (IC 95%).

$AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc, estimado a la dosis más alta de los datos de cada paciente.

Absorción y biodisponibilidad

Eltrombopag se absorbe con un pico de concentración que ocurre a las 2-6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como productos lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a eltrombopag (ver sección 4.2). En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos, eltrombopag polvo para suspensión oral presentó un 22% más de $AUC_{(0-\infty)}$ en plasma que la formulación en comprimidos. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de eltrombopag tras la administración a humanos. En base a la excreción urinaria y la eliminación de metabolitos en heces, la absorción oral del material relacionado con el medicamento tras la administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag en solución se estimó que es al menos el 52%.

Distribución

Eltrombopag se une altamente a proteínas plasmáticas humanas (> 99,9%), predominantemente a albúmina. Eltrombopag es un sustrato de BCRP, pero no es un sustrato para la P-glicoproteína o OATP1B1.

Biotransformación

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio de radiomarcado humano, eltrombopag representó el 64% del $AUC_{0-\infty}$ del radiocarbono en plasma. También se detectaron metabolitos menores debido a la glucuronidación y la oxidación. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de eltrombopag. Las enzimas uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la glucuronidación y las bacterias en el tracto gastrointestinal bajo pueden ser responsables de la vía de hidrólisis.

Eliminación

El eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La vía principal de eliminación de eltrombopag es a través de las heces (59%), con un 31% de la dosis hallada en orina como metabolitos. No se ha detectado en orina el compuesto principal inalterado (eltrombopag). La cantidad de eltrombopag inalterado detectado en heces representa aproximadamente el 20% de la dosis. La semivida de eliminación de eltrombopag en plasma es de aproximadamente 21-32 horas.

Interacciones farmacocinéticas

Basado en un estudio humano con eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación juega un papel menor en el metabolismo de eltrombopag. Los estudios en microsomas hepáticos identificaron UGT1A1 y UGT1A3 como las enzimas responsables de la glucuronidación del eltrombopag. Eltrombopag fue un inhibidor *in vitro* de un número de enzimas UGT. No se prevé que existan interacciones de fármacos clínicamente significativas que incluyen glucuronidación debido a la limitada contribución individual de las enzimas UGT en la glucuronidación de eltrombopag.

Aproximadamente el 21% de una dosis de eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las enzimas responsables de la oxidación de eltrombopag. En base a los estudios *in vitro* e *in vivo*, eltrombopag no inhibe o induce enzimas CYP (ver sección 4.5).

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP y en un ensayo clínico de interacción de fármacos, eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP, rosuvastatina (ver sección 4.5). En los ensayos clínicos con eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50%. Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP), la C_{\max} y la AUC_{inf} de eltrombopag disminuyó en un 25% y 18%, respectivamente. Cuando se administró de forma concomitante con 600 mg de ciclosporina, la C_{\max} y la AUC_{inf} de eltrombopag disminuyó en un 29% y 24%, respectivamente.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (ver las secciones 4.2 y 4.5).

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno estándar con alto contenido en calorías, rico en grasas, que incluyó productos lácteos redujo el $AUC_{0-\infty}$ medio de eltrombopag plasmático en un 59% y la C_{\max} media en un 65%.

La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral con una comida con alto contenido en calcio, moderada en grasas y calorías, redujo el $AUC_{0-\infty}$ medio de eltrombopag plasmático en un 75% y la C_{max} media en un 79%. Esta disminución en la exposición se atenuó cuando se administró la dosis única de 25 mg de eltrombopag polvo para suspensión oral 2 horas antes de la comida rica en calcio ($AUC_{0-\infty}$ media disminuyó en un 20% y la C_{max} media en un 14%).

Los alimentos bajos en calcio (< 50 mg de calcio) incluida la fruta, jamón magro, carne de vaca no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadido), zumo de fruta, leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectaron significativamente a la exposición de eltrombopag plasmático, a pesar de su contenido calórico y en grasas (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de eltrombopag a adultos con insuficiencia renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag fue del 32% al 36% menor en individuos con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60% menor en individuos con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas. Los pacientes con función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo comprobando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver sección 4.2). No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en sujetos con insuficiencia renal de moderada a grave e insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de eltrombopag a adultos con insuficiencia hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag fue un 41% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 80 a 93% mayor en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición significativa de las exposiciones entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas.

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con enfermedad hepática crónica (673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología). De los 714 pacientes, 642 presentaban insuficiencia hepática leve, 67 insuficiencia hepática moderada y 2 insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de aproximadamente el 111% (IC 95%: 45% al 283%) en comparación con voluntarios sanos, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentaron unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de aproximadamente el 183% (IC 95%: 90% al 459%) en comparación con voluntarios sanos.

Por tanto, eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver las secciones 4.2 y 4.4). En pacientes con VHC, iniciar el tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Raza

La influencia de la etnia del Este Asiático en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 adultos del Este Asiático) y 88 pacientes con PTI (18 adultos del Este Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático (por ej. japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) con PTI, tuvieron unos valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 49% mayor, en comparación con los pacientes que no eran del Este Asiático, predominantemente caucásicos (ver sección 4.2).

La influencia de grupo étnico del Este Asiático (como los chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos y tailandeses) sobre la farmacocinética de eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 pacientes del Este Asiático y 69 pacientes del Sur Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 55% en comparación con pacientes de otras razas, predominantemente Caucásicos (ver sección 4.2).

Género

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). En base a los estimados del análisis de farmacocinética poblacional, las mujeres con PTI tuvieron unos valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 23% mayor, en comparación con los hombres, sin ajustes por diferencias de peso corporal.

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (260 mujeres). En base a las estimaciones del modelo, las pacientes mujeres con VHC presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 41% en comparación con los pacientes hombres.

Edad

La influencia de la edad sobre la farmacocinética de eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 sujetos sanos, 673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología, con rangos de edad entre los 19 y los 74 años. No hay datos farmacocinéticos sobre el uso de eltrombopag en pacientes ≥ 75 años de edad. En base a las estimaciones del modelo, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 41% en comparación con los pacientes más jóvenes (ver sección 4.2).

Población pediátrica (de 1 a 17 años de edad)

La farmacocinética de eltrombopag se ha evaluado en dos estudios en 168 pacientes pediátricos con PTI con una dosis diaria: TRA108062/PETIT y TRA115450/PETIT-2. Tras la administración oral el aclaramiento plasmático de eltrombopag aparente aumentó con el incremento del peso corporal. Los efectos de la raza y del género en el aclaramiento de eltrombopag plasmático se estimó que era consistente entre pacientes pediátricos y adultos. Pacientes pediátricos del Este Asiático con PTI presentaron aproximadamente un 43% más de valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag plasmático que pacientes que no eran del Este Asiático. Las niñas con PTI tuvieron aproximadamente un 25% más de valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag plasmático que los niños.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en sujetos pediátricos con PTI se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 Media geométrica (95% IC) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario de pacientes pediátricos con PTI (50 mg en régimen de dosificación de una vez al día)

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

Los datos se presentan como media geométrica (95%IC). AUC_(0-τ) y C_{max} en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc estimada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Eltrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratones, ratas o perros por la especificidad única del receptor de TPO. Por tanto, los datos de estos animales no modelan por completo las reacciones adversas potenciales relacionadas con la farmacología de eltrombopag en humanos, incluyendo los estudios de reproducción y carcinogenicidad.

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A ≥ 6 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 3 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. A una exposición clínica ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizando dosis no toleradas, pre-destete, tratadas del día 4 al 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del periodo de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asociaron generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a las dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis menores y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición a la menor dosis fue 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día. No se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas a exposiciones de 4 y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI y 3 y 2 veces la exposición clínica en humanos de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

La degeneración y/o necrosis de los hepatocitos, a menudo acompañada de un incremento de los niveles de enzimas hepáticas en suero, se observó en ratones, ratas y perros a dosis que se asociaron con morbilidad y mortalidad o dosis que fueron mal toleradas. No se observaron efectos hepáticos tras el tratamiento crónico en ratas (28 semanas) y en perros (52 semanas) a 4 o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI y 3 o 2 veces la exposición clínica en humanos de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

A dosis mal toleradas en ratas y perros (> 10 veces o 7 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y > 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día), en los estudios a corto plazo se observó una disminución en el recuento de reticulocitos e hiperplasia eritroide de médula ósea regenerativa (sólo en ratas). No hubo efectos notables en la masa eritrocitaria o en los recuentos de reticulocitos tras la administración de un tratamiento durante 28 semanas en ratas, 52 semanas en perros y 2 años en ratones o ratas a las dosis máximas toleradas que fueron de 2 a 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y ≤ 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

En un estudio de toxicidad en ratas con una dosis no tolerada de 60 mg/kg/día (6 veces o 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día), se observó hiperostosis endóstica en la semana 28. No se observaron cambios en los huesos de ratones o ratas tras una exposición de por vida (2 años) a 4 veces o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones de hasta 4 veces o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en dos ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, 10 veces u 8 veces la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la C_{max} de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el ensayo *in vivo* de linfoma en ratón, eltrombopag fue marginalmente positivo (< 3 veces de aumento en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que eltrombopag no tiene un riesgo genotóxico en humanos.

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrional temprano o el desarrollo embriofetal en ratas, a dosis 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o adolescentes (12-17 años) con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embriofetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (de 0,3 a 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y > 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Sin embargo, a una dosis materna tóxica de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) en ratas, el tratamiento con eltrombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y post-implantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embriofetal. Solamente se puede utilizar eltrombopag durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto (ver sección 4.6). Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta probada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de

75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F₀ de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F₁). Se detectó eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F₁ para todo el periodo de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F₀, lo que sugiere que la exposición a eltrombopag de las crías de rata fue probable a través de la lactancia.

Los estudios *in vitro* con eltrombopag sugieren un riesgo potencial de fototoxicidad, sin embargo, en roedores no hubo evidencia de fototoxicidad cutánea (10 o 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) o fototoxicidad ocular (≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Además, un estudio de farmacología clínica en 36 individuos no mostró evidencia de que la fotosensibilidad aumente tras la administración de 75 mg de eltrombopag. Esto se midió con el índice de fototoxicidad retardada. No obstante, no se puede descartar un potencial riesgo de fotoalergia debido a que no se puede realizar un estudio preclínico específico.

No se han detectado hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento de eltrombopag en pacientes adultos vs. pediátricos con PTI.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Sucralosa
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la reconstitución, el medicamento debe administrarse inmediatamente pero puede almacenarse durante un periodo máximo de 30 minutos.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres laminados de aluminio sellados térmicamente. El material laminado está compuesto por poliéster (PET) / poliamida orientada (OPA) / lámina de aluminio de 9 µm (AL) / lámina de sellado térmico de polietileno de baja densidad (LDPE). El material en contacto con el producto es la lámina de sellado térmico de polietileno. Los sobres se envasan en un kit que contiene un frasco de mezcla 40 ml de HDPE y 30 jeringas de dosificación para uso oral de 20 ml (polipropileno/goma de silicona) graduada por 1 ml de un solo uso. Además, se incluye un tapón de rosca (etileno acetato de vinilo / LDPE) para acoplar la jeringa.

Envase de 30 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Instrucciones de uso

Evite el contacto directo con el medicamento. Lave cualquier área expuesta inmediatamente con jabón y agua.

Preparación y administración del polvo para suspensión oral:

- Administrar la suspensión oral inmediatamente tras la preparación. Descartar la suspensión si no se administra en los 30 minutos tras la preparación.
- Preparar la suspensión únicamente con agua.
- Añadir 20 ml de agua y el contenido del número de sobres prescritos (dependiendo de la dosis recomendada) en el frasco de mezcla y agitar suavemente.
- Dar al paciente el contenido completo del frasco utilizando una de las jeringas para uso oral que se incluyen.
- **IMPORTANTE:** dado que quedará medicamento en el frasco de mezcla, siga los siguientes pasos.
- Añadir 10 ml de agua al frasco de mezcla y agitar suavemente
- Dar el contenido entero del frasco al paciente utilizando la misma jeringa para uso oral.

Limpie el equipo de mezcla.

- Tire la jeringa para uso oral utilizada.
- Enjuague el frasco de mezcla y la tapa con agua corriente. (El frasco de mezcla se puede manchar debido al medicamento. Esto es normal.)
- Deje que se seque al aire todo el equipo.
- Lave sus manos con agua y jabón.

No reutilice la jeringa de dosificación para uso oral. Utilice una nueva jeringa de dosificación para uso oral cada vez que prepare una nueva dosis de la suspensión oral de Revolade.

Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver las Instrucciones de Uso del prospecto.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 de Marzo de 2010
Fecha de la última renovación: 15 de Enero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg y 75 mg comprimidos recubiertos con película

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
España

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Reino Unido

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral:

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Reino Unido

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Reino Unido

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 12,5 mg - 14, 28, 84 (3 ENVASES de 28) COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/010 (14 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/011 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/012 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

Envase múltiple de 84 (3 envases de 28 comprimidos recubiertos con película) – sin Blue Box – comprimidos de 12,5 mg recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película
eltrombopag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 25 mg - 14, 28, 84 (3 ENVASES de 28) COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/001 (14 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/002 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/003 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

Envase múltiple de 84 (3 envases de 28 comprimidos recubiertos con película) – sin Blue Box – comprimidos recubiertos con película de 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película
eltrombopag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 50 mg - 14, 28, 84 (3 ENVASES de 28) COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/004 (14 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/005 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/006 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

Envase múltiple de 84 (3 envases de 28 comprimidos recubiertos con película) – sin Blue Box – comprimidos recubiertos con película de 50 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 50 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película
eltrombopag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA 75 mg- 14, 28, 84 (3 ENVASES de 28) COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple que contiene 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/007 (14 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/008 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/10/612/009 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

Envase múltiple de 84 (3 envases de 28 comprimidos recubiertos con película) – sin Blue Box – comprimidos recubiertos con película de 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 75 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película
eltrombopag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje para 25 mg polvo para suspensión oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 sobres y 1 frasco de mezcla + 30 jeringas para uso oral de un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en los 30 minutos tras la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/013 (30 sobres de polvo para suspensión oral)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 25 mg sobres

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

CARTONAJE PARA 25 mg polvo para suspensión oral – sin Blue Box – 30 sobres

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral

eltrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 sobres.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en los 30 minutos tras la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/612/013

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

revolade 25 mg sobres

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO
SOBRE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ASMINISTRACIÓN

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral

eltrombopag

Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Revolade 12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Revolade 25 mg comprimidos recubiertos con película
Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película
Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película

eltrombopag

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Revolade y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revolade
3. Cómo tomar Revolade
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revolade
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Revolade y para qué se utiliza

Revolade contiene eltrombopag, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados agonistas del receptor de trombopoyetina, que se utiliza para ayudar a aumentar el número de plaquetas en sangre. Las plaquetas son células presentes en la sangre que ayudan a reducir o prevenir hemorragias.

- Revolade se utiliza para tratar un trastorno de la sangre llamado púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) en pacientes de más de 1 año de edad que ya han tomado otros medicamentos (corticosteroides o inmunoglobulinas) que no les han funcionado.

La PTI está causada por un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia). Las personas con PTI tienen mayor riesgo de tener hemorragias. Los síntomas que los pacientes con PTI pueden notar son petequias (puntitos rojos redondos y planos localizados bajo la piel), cardenales, sangrado de nariz, sangrado de encías e incapacidad para controlar el sangrado si se cortan o se hieren.

- Revolade también se puede utilizar para tratar los niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia) en adultos con infección del virus de la hepatitis C (VHC), en el caso de que hubieran tenido problemas con los efectos adversos del tratamiento con interferón. Muchas personas con hepatitis C tienen niveles de plaquetas bajos, no sólo por la enfermedad, sino también debido a los tratamientos antivirales que se utilizan para tratarla. Tomar Revolade puede ayudarle a completar el ciclo con los antivirales (peginterferón y ribavirina).
- Revolade también se puede utilizar en pacientes con bajos niveles de células sanguíneas provocado por una anemia aplásica grave (AAG).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revolade

No tome Revolade

- **si es alérgico** a eltrombopag o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 bajo el título “*Composición de Revolade*”).
→ **Consulte con su médico** si cree que esto puede afectarle.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Revolade:

- si tiene **problemas de hígado**. Las personas que tienen un recuento de plaquetas bajo así como una enfermedad crónica de hígado avanzada (desde hace mucho tiempo), tienen más riesgo de efectos adversos, de daño en el hígado que puede ser mortal y de coágulos de sangre. Si su médico considera que el beneficio de Revolade supera los riesgos, le tendrá muy controlado durante el tratamiento.
- si tiene **riesgo de sufrir un trombo en venas o arterias**, o si sabe que la aparición de trombos es algo frecuente en su familia.

El riesgo de sufrir un trombo puede ser mayor en las siguientes circunstancias:

- si tiene edad avanzada
 - si ha estado en cama durante un largo periodo de tiempo
 - si tiene cáncer
 - si está tomando la píldora anticonceptiva o terapia hormonal sustitutiva
 - si ha sido sometido a cirugía recientemente o si ha sufrido un daño físico
 - si tiene mucho sobrepeso (obesidad)
 - si es fumador
 - si tiene una enfermedad crónica y avanzada en el hígado.
- Si se encuentra en cualquiera de estas situaciones, **informe a su médico** antes de iniciar el tratamiento. No debe tomar Revolade a menos que su médico considere que el beneficio esperado supera el riesgo de tener trombos.
- si tiene **cataratas** (el cristalino, la lente del ojo, se enturbia).
 - si tiene otra **enfermedad de la sangre**, como el síndrome mielodisplásico (SMD). Antes de empezar a tomar Revolade, su médico le realizará pruebas para comprobar que no tiene esta enfermedad. Si tiene SMD y toma Revolade, el SMD puede empeorar.
→ **Informe a su médico** si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Exámenes oculares

Su médico le recomendará que se haga una revisión para comprobar si tiene cataratas. Si no se hace revisiones rutinarias de los ojos, su médico le pedirá que las haga. También deben revisarle la retina (cápa de células sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo), para ver si existe sangrado en la retina o alrededor de ella.

Necesitará hacerse análisis de forma regular

Antes de que empiece a tomar Revolade, su médico le hará un análisis de sangre para ver como están sus células sanguíneas, incluyendo las plaquetas. Estos análisis se repetirán con frecuencia mientras esté tomando el medicamento.

Análisis de sangre para comprobar la función del hígado

Revolade puede provocarle resultados del análisis de sangre que indiquen daño en el hígado - un aumento de algunas enzimas hepáticas, especialmente bilirrubina y alanina/aspartato transaminasa. Si está tomando interferón, tratamiento base junto con Revolade para tratar los niveles bajos de plaquetas debidos a la hepatitis C, podrían empeorar alguno de los problemas hepáticos.

Se le realizarán análisis de sangre antes de empezar a tomar Revolade y con frecuencia mientras lo esté tomando para comprobar su función hepática. Puede ser necesario que interrumpa el tratamiento con Revolade si los niveles de estos marcadores aumentan demasiado o si tiene cualquier otro signo de daño hepático.

→ **Lea la información “Problemas de hígado” en la sección 4 de este prospecto**

Análisis de sangre para el recuento (niveles) de plaquetas

Si interrumpe el tratamiento con Revolade, es probable que a los pocos días, vuelva a presentar unos niveles de plaquetas bajos (trombocitopenia). Se controlarán los niveles de plaquetas y su médico le indicará cuáles son las precauciones que ha de tomar.

Niveles de plaquetas muy altos, podría aumentar el riesgo de formación de trombos. Sin embargo, los trombos pueden también formarse con niveles de plaquetas normales e incluso bajos. Su médico ajustará la dosis de Revolade para asegurar que el recuento de plaquetas no llegue a ser demasiado alto.



Busque ayuda médica inmediatamente si presenta cualquiera de estos signos de aparición de un trombo:

- **hinchazón, dolor** o sensibilidad en una pierna
- **dificultad respiratoria repentina**, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración rápida
- **dolor abdominal** (estómago), abdomen agrandado, sangre en las heces.

Análisis para examinar su médula ósea

En personas con alteraciones en la médula ósea, medicamentos como Revolade pueden empeorar las alteraciones. Los signos de cambios en la médula ósea pueden aparecer como resultados anormales en sus análisis de sangre. Su médico podría también realizar análisis para comprobar directamente su médula ósea durante el tratamiento con Revolade.

Revisión de hemorragias digestivas

Si está tomando interferón, tratamiento base junto con Revolade, se le realizará un seguimiento para detectar cualquier signo de hemorragia en su estómago o intestino después de que deje de tomar Revolade.

Supervisión del corazón

Su médico puede considerar, si es necesario, supervisar su corazón mientras se encuentre en tratamiento con Revolade mediante un electrocardiograma.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Revolade en niños menores de 1 año con PTI. Tampoco se recomienda en niños menores de 18 años con bajos niveles de plaquetas debidas a hepatitis C o a anemia aplásica grave.

Otros medicamentos y Revolade

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos de uso común pueden interaccionar con Revolade (incluyendo medicamentos con receta médica, sin receta médica y minerales). Estos incluyen:

- medicamentos antiácidos para tratar la **indigestión, ardor de estómago** o **úlceras de estómago** (ver también la sección 3 “**Cuándo tomarlo**”).
 - medicamentos llamados estatinas, para disminuir el colesterol
 - algunos medicamentos para tratar la **infección por VIH**, como lopinavir y/o ritonavir
 - ciclosporina, utilizada en los **trasplantes** o en **enfermedades inmunológicas**
 - minerales como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc, que pueden estar presentes en **suplementos de vitaminas y minerales** (ver también la sección 3 “**Cuándo tomarlo**”).
 - medicamentos como el metotrexato y topotecan, utilizados para tratar el **cáncer**
- ➔ **Consulte con su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Algunos no se deben tomar con Revolade, puede ser necesario ajustar la dosis o puede requerir modificar las horas en que los toma. Su médico revisará los medicamentos que está tomando y le recomendará alternativas si es necesario.

Si además está tomando medicamentos para prevenir la formación de trombos, existe un mayor riesgo de tener hemorragias. Su médico hablará de esto con usted.

Si está tomando **corticosteroides, danazol, y/o azatioprina** junto con Revolade, puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento de estos medicamentos.

Toma de Revolade con alimentos y bebidas

No tome Revolade con alimentos o bebidas lácteas, ya que el calcio de los productos lácteos afecta la absorción del medicamento. Para más información, ver la sección 3, “**Cuándo tomarlo**”.

Embarazo y lactancia

No tome Revolade si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende específicamente. No se conoce el efecto de Revolade durante el embarazo.

- **Informe a su médico si está embarazada**, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- **Utilice un método anticonceptivo fiable** para prevenir el embarazo mientras esté tomando Revolade.
- **Si se queda embarazada durante el tratamiento** con Revolade, informe a su médico.

No dé el pecho mientras está tomando Revolade. Se desconoce si Revolade pasa a la leche materna.

➔ **Si está en periodo de lactancia** o planea dar el pecho, informe a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Revolade le puede provocar mareos y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos alerta.

➔ **No conduzca o use máquinas** a menos que esté seguro de que Revolade no le afecta.

3. Cómo tomar Revolade

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. No cambie la dosis o la pauta de tratamiento con Revolade, a menos que su médico o farmacéutico se lo aconsejen. Mientras este tomando Revolade, estará bajo la supervisión de un médico especialista con experiencia en el tratamiento de su enfermedad.

Cuánto tomar

Para PTI

Adultos y niños (de 6 a 17 años) - la dosis inicial habitual para PTI es de **un comprimido de 50 mg** de Revolade al día. Si es una persona con orígenes del Este Asiático (chino, japonés, taiwanés, tailandés o coreano), puede necesitar iniciar el tratamiento con **una dosis menor, de 25 mg**.

Niños (de 1 a 5 años) - la dosis inicial habitual para PTI es de **un comprimido de 25 mg** de Revolade al día.

Para Hepatitis C

Adultos - la dosis inicial habitual para hepatitis C es de **un comprimido de 25 mg** de Revolade al día. Si es una persona con orígenes del Este Asiático (chino, japonés, taiwanés, tailandés o coreano) inicie el tratamiento con la **misma dosis de 25 mg**.

Para AAG

Adultos – la dosis inicial habitual para AAG es de un comprimido de 50 mg de Revolade al día. Si es una persona con orígenes del Este Asiático (chino, japonés, taiwanés, tailandés o coreano) puede necesitar iniciar el tratamiento con **una dosis menor de 25 mg**.

Revolade puede tardar de 1 a 2 semana en hacerle efecto. En función de su respuesta a Revolade su médico puede recomendarle cambiar su dosis diaria.

Cómo tomar los comprimidos

Trague el comprimido entero, con agua

Cuándo tomarlo

Asegurese que –

- en las **4 horas antes** de tomar Revolade
- y en las **2 horas después** de tomar Revolade

no consuma nada de:

- **alimentos lácteos** como queso, mantequilla, yogur o helado
- **leche o batidos de leche**, bebidas hechas con leche, yogur o nata
- **antiácidos**, un tipo de medicamentos para la **indigestión y el ardor**
- algunos **suplementos de vitaminas y minerales**, incluyendo hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

Si lo hace, su organismo no absorberá adecuadamente el medicamento.



Para obtener más información sobre qué alimentos y bebidas son los adecuados, consulte a su médico.

Si toma más Revolade del que debe

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Si es posible muéstrelle el envase o este prospecto. Se le controlará por si aparecen signos o síntomas de efectos adversos y se le administrará inmediatamente el tratamiento adecuado.

Si olvidó tomar Revolade

Tome la siguiente dosis a la hora de siempre. No tome más de una dosis de Revolade al día.

Si interrumpe el tratamiento con Revolade

No deje de tomar Revolade sin antes consultar con su médico. Si su médico le aconseja interrumpir el tratamiento, se le controlarán los niveles de plaquetas cada semana, durante cuatro semanas. Ver también **“Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento”** en la sección 4.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Síntomas a los que necesita prestar atención: acuda a su médico

Las personas que toman Revolade tanto para la PTI como para los recuentos bajos de plaquetas asociados a la hepatitis C, pueden presentar signos relacionados con posibles efectos adversos graves.

Es importante que informe a su médico si desarrolla los síntomas.

Mayor riesgo de trombos

Algunas personas pueden tener mayor riesgo de tener un trombo, y los medicamentos como Revolade pueden empeorar este problema. El bloqueo repentino de un vaso sanguíneo por un trombo, es un efecto adverso poco frecuente y que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas.



Busque ayuda médica inmediatamente si presenta signos o síntomas de trombo, como:

- **hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento o sensibilidad en una pierna**
- **dificultad respiratoria repentina**, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración agitada.
- dolor abdominal (estómago), abdomen agrandado, sangre en sus heces.

Problemas de hígado

Revolade puede causar cambios que aparezcan reflejados en los análisis de sangre, y que pueden ser signos de daño hepático. Los problemas en el hígado (aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre) son frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas. Otros problemas de hígado y problemas en el flujo de la bilis son poco frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

Si tiene cualquiera de los signos de problemas en el hígado:

- **color amarillento** en la piel o en el área blanca de los ojos (ictericia)
- **orina de un color oscuro** inusual.

➔ **contacte con su médico inmediatamente**

Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento

A las dos semanas después de interrumpir el tratamiento con Revolade, normalmente sus niveles de plaquetas caerán a niveles similares a los que tenía antes de iniciar Revolade. Un descenso en los niveles de plaquetas puede aumentar el riesgo de tener hemorragias o hematomas. Su médico comprobará sus niveles de plaquetas durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con Revolade.

➔ **Contacte con su médico** si tiene hemorragias o hematomas al dejar de tomar Revolade.

Algunas personas tienen **sangrados en el sistema digestivo** tras dejar de tomar peginterferón, ribavirina y Revolade. Los síntomas incluyen:

- heces negras de aspecto alquitranado (la decoloración de las heces es un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- sangre en las heces
- vomitar sangre o algo que parecen granos de café

➔ **Contacte con su médico inmediatamente** si tiene alguno de estos síntomas.

Otros posibles efectos adversos en adultos con PTI

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas

- náuseas
- diarrea
- enturbiamiento del cristalino, la lente del ojo (cataratas)
- ojos secos
- caída del pelo o pelo fino de forma anormal
- erupción cutánea
- picazón
- dolor muscular, espasmo muscular
- dolor de espalda
- dolor de huesos
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o los pies
- menstruación abundante
- úlceras en la boca

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- aumento de enzimas hepáticas
- aumento en la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- aumento en los niveles de algunas proteínas.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- interrupción del aporte de sangre a partes del corazón
- dificultad respiratoria repentina, especialmente cuando va acompañada de dolor agudo en el pecho y/o respiración agitada, que podrían ser signos de un trombo en los pulmones (ver “**Mayor riesgo de trombos**” anteriormente en la sección 4)
- pérdida parcial de la función pulmonar causada por un bloqueo en la arteria pulmonar
- problemas hepáticos, incluyendo coloración amarillenta de ojos y piel (ver “**Problemas de hígado**” anteriormente en la sección 4)
- latido más rápido del corazón, latido del corazón irregular, decoloración azulada de la piel
- alteraciones del ritmo del corazón (prolongación del intervalo QT)
- inflamación de una vena
- hinchazón localizada con contenido sanguíneo debido a la rotura de un vaso sanguíneo (hematoma)
- dolor de garganta y molestias al tragar, inflamación de los pulmones, senos, amígdalas, nariz y garganta
- gripe
- neumonía
- pérdida de apetito
- dolor e hinchazón de las articulaciones debido al ácido úrico (gota)
- problemas para dormir, depresión, falta de interés, cambios en el estado de ánimo
- sensación de somnolencia, problemas de equilibrio, alteraciones en el habla y en la función nerviosa, migrañas, temblor
- problemas en los ojos, incluyendo visión borrosa y menos clara
- dolor de oído, sensación de dar vueltas (vértigo)
- problemas de nariz, de garganta y de senos nasales, problemas para respirar al dormir, problemas en el aparato digestivo, incluyendo: vómitos, gases, deposiciones frecuentes, dolor de estómago y sensibilidad, intoxicación alimentaria
- cáncer rectal
- alteraciones en la boca, incluyendo sequedad o irritación en la boca, sensibilidad en la lengua, sangrado de encías

- cambios en la piel incluyendo: sudoración excesiva, erupción con picor y pápulas, manchas rojas, cambios en la apariencia de la piel
- quemadura solar
- enrojecimiento o inflamación alrededor de las heridas
- sangrado alrededor de un catéter (si lo tuviera) en la piel
- sensación de cuerpo extraño
- debilidad muscular
- problemas de riñón incluyendo: inflamación de los riñones, micción excesiva (aumento de la necesidad de orinar) durante la noche, fallo renal, infección en el tracto urinario, glóbulos blancos en orina
- malestar general, temperatura elevada, sensación de calor, dolor en el pecho
- sudor frío
- inflamación de las encías
- infección en la piel

Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas
- aumento del número de glóbulos rojos
- cambios en la composición de la sangre
- cambios en los niveles de ácido úrico, calcio y potasio

Otros posibles efectos adversos en niños con PTI

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de **1 de cada 10** niños

- dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal y estornudos
- infección en la nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado (infección del tracto respiratorio superior)
- diarrea

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** niños

- dificultad para dormir (insomnio)
- dolor abdominal
- dolor de dientes
- tos
- dolor de garganta y de nariz
- picor, secreción o congestión nasal
- temperatura alta

Otros posibles efectos adversos en personas con hepatitis C

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- disminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- tos
- malestar (náuseas), diarrea
- dolor muscular, picor, falta de energía, temperatura alta, caída inusual del pelo, sensación de debilidad, malestar similar al que produce la gripe, hinchazón de manos o pies, escalofríos

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- descenso del número de glóbulos rojos (anemia)

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- infección del tracto urinario
- inflamación de los conductos nasales, garganta y boca, síntomas similares a los de la gripe, sequedad de boca, irritación o inflamación de la boca, dolor de muelas
- pérdida de peso
- trastornos del sueño, somnolencia anormal, confusión, depresión, ansiedad, agitación
- mareos, problemas de atención y de memoria
- hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- inflamación en el cerebro
- problemas en los ojos, incluyendo: enturbiamiento de la lente del ojo (cataratas), ojos secos, pequeños depósitos amarillos en la retina, color amarillento en el área blanca de los ojos
- sangrado alrededor de la retina (en la parte posterior del ojo)
- alrededor de ella
- sensación de que todo da vueltas, latidos del corazón rápidos e irregulares (palpitaciones), dificultad para respirar
- tos con flemas
- alteraciones del sistema digestivo, incluyendo: vómitos, dolor de estómago, indigestión, estreñimiento, estómago hinchado, alteraciones en el gusto, inflamación del estómago, hemorroides (hemorroides), vasos sanguíneos inflamados y sangrado de la garganta (esófago), irritación de garganta
- problemas de hígado, incluyendo trombos, color amarillento en el área blanca de los ojos (ictericia), tumor en el hígado (ver “*Problemas de hígado*” anteriormente en la sección 4)
- cambios en la piel, incluyendo: erupción, piel seca, eczema, enrojecimiento de la piel, picor, sudoración excesiva, crecimiento de la piel inusual
- dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en las manos y pies, espasmos musculares
- irritabilidad, sensación de malestar general, dolor en el pecho y molestias
- reacción en el lugar de la inyección
- alteraciones en el ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- aumento del azúcar (glucosa) en sangre
- reducción del número de glóbulos blancos
- reducción de proteínas de la sangre
- destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- cambios en las enzimas que controlan la coagulación de la sangre

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta **1 de cada 100** personas:

- dolor al orinar

Efectos adversos de frecuencia no conocida

No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- decoloración de la piel

Se han observado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con Revolade en pacientes con anemia aplásica grave (AAG)

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- tos
- dolor de cabeza
- respiración entrecortada
- dolor en la nariz y garganta
- moqueo (rinorrea)
- dolor abdominal
- diarrea
- náuseas
- moratones (quimosis)
- dolor articular (artralgia)
- espasmos musculares
- dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies)
- vértigos
- sentirse muy cansado (fatiga)
- fiebre
- incapacidad para dormir (insomnio)

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en una analítica

- aumento de algunas enzimas del hígado (transaminasas)

Pruebas de laboratorio puede mostrar cambios anormales de las células de su médula ósea.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- ansiedad
- depresión
- sentir frío
- sentirse mal
- problemas en los ojos: visión borrosa y visión menos clara, cristalino del ojo opaco (cataratas), manchas o depósitos en el ojo (cuerpos vítreos flotantes), sequedad de ojos, picor de ojos, amarilleo del blanco de los ojos o de la piel
- sangrado de nariz
- sangrado de las encías
- ampollas en la boca
- problemas digestivos: manchas rojas o púrpuras debidas a sangrados debajo de la piel (petequias), erupción, picor, lesiones en la piel
- dolor de espalda
- debilidad (astenia)
- hinchazón de los tejidos, normalmente en las extremidades inferiores debido a una acumulación de líquidos
- coloración anormal de la orina
- interrupción en la circulación al bazo (infarto esplénico)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en una analítica

- aumento de algunas enzimas debido a la degradación muscular (creatinina fosfoquinasa)
- acumulación de hierro en el cuerpo (sobrecarga de hierro)
- disminución de glóbulos blancos (neutropenia)
- disminución de los niveles de azúcar (hipoglucemia)
- aumento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)

Efectos adversos de frecuencia no conocida

No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- decoloración de la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Revolade

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Revolade

El principio activo de Revolade es eltrombopag.

Comprimidos recubiertos con película de 12,5 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

Comprimidos recubiertos con película de 25 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Comprimidos recubiertos con película de 50 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

Comprimidos recubiertos con película de 75 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

Los demás componentes son: hipromelosa, macrogol 400, estearato de magnesio, manitol (E421), celulosa microcristalina, povidona, carboximetilalmidón sódico, dióxido de titanio (E171).

Revolade 12,5 mg y 25 mg comprimidos recubiertos con película también contienen polisorbato 80 (E433).

Revolade 50 mg comprimidos recubiertos con película también contiene: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Revolade 75 mg comprimidos recubiertos con película también contiene: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Revolade 12,5 mg son de color blanco, redondos, biconvexos, grabados con ‘GS MZ1’ y ‘12.5’ en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Revolade 25 mg son de color blanco, redondos, biconvexos, grabados con ‘GS NX3’ y ‘25’ en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Revolade 50 mg son de color marrón, redondos, biconvexos, grabados con ‘GS UFU’ y ‘50’ en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Revolade 75 mg son de color rosa, redondos, biconvexos, grabados con ‘GS FFS’ y ‘75’ en una cara.

Se suministran en blisters de aluminio en un estuche conteniendo 14 o 28 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples conteniendo 84 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA “Novartis Baltics” Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospecto: información para el paciente

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral

eltrombopag

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Revolade y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revolade
3. Cómo tomar Revolade
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revolade
6. Contenido del envase e información adicional
Instrucciones de uso

1. Qué es Revolade y para qué se utiliza

Revolade contiene eltrombopag, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados agonistas del receptor de trombopoyetina, que se utiliza para ayudar a aumentar el número de plaquetas en sangre. Las plaquetas son células presentes en la sangre que ayudan a reducir o prevenir hemorragias.

- Revolade se utiliza para tratar un trastorno de la sangre llamado púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) en pacientes de más de 1 año de edad que ya han tomado otros medicamentos (corticosteroides o inmunoglobulinas) que no les han funcionado.

La PTI está causada por un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia). Las personas con PTI tienen mayor riesgo de tener hemorragias. Los síntomas que los pacientes con PTI pueden notar son Petequias (puntitos rojos redondos y planos localizados bajo la piel), cardenales, sangrado de nariz, sangrado de encías e incapacidad para controlar el sangrado si se cortan o se hieren.

- Revolade también se puede utilizar para tratar los niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia) en adultos con infección del virus de la hepatitis C (VHC), en el caso de que hubieran tenido problemas con los efectos adversos del tratamiento con interferón. Muchas personas con hepatitis tienen niveles de plaquetas bajos, no sólo por la enfermedad, sino también debido a los tratamientos antivirales que se utilizan para tratarla. Tomar Revolade puede ayudarle a completar su ciclo con los antivirales (peginterferon y ribavirina).
- Revolade también se puede utilizar en pacientes con bajos niveles de células sanguíneas provocado por una anemia aplásica grave (AAG).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revolade

No tome Revolade

- si es **alérgico** a eltrombopag o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 bajo el título “**Composición de Revolade**”).
→ **Consulte con su médico** si cree que esto puede afectarle.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Revolade:

- si tiene **problemas de hígado**. Las personas que tienen un recuento de plaquetas bajo así como una enfermedad crónica de hígado avanzada (desde hace mucho tiempo), tienen más riesgo de efectos adversos, daño en el hígado que puede ser mortal y coágulos de sangre. Si su médico considera que el beneficio de Revolade supera los riesgos, le tendrá muy controlado durante el tratamiento.
- si tiene **riesgo de sufrir un trombo en venas o arterias**, o si sabe que la aparición de trombos es algo frecuente en su familia.

El riesgo de sufrir un trombo puede ser mayor en las siguientes circunstancias:

- si tiene edad avanzada
 - si ha estado en cama durante un largo periodo de tiempo
 - si tiene cáncer
 - si está tomando la píldora anticonceptiva o terapia hormonal sustitutiva
 - si ha sido sometido a cirugía recientemente o si ha sufrido un daño físico
 - si tiene mucho sobrepeso (obesidad)
 - si es fumador
 - si tiene una enfermedad crónica y avanzada en el hígado.
- Si se encuentra en cualquiera de estas situaciones, **informe a su médico** antes de iniciar el tratamiento. No debe tomar Revolade a menos que su médico considere que el beneficio esperado supera el riesgo de tener trombos.
- si tiene **cataratas** (el cristalino, la lente del ojo, se enturbia).
 - si tiene otra **enfermedad de la sangre**, como el síndrome mielodisplásico (SMD). Antes de empezar a tomar Revolade, su médico le realizará pruebas para comprobar que no tiene esta enfermedad. Si tiene SMD y toma Revolade, el SMD puede empeorar.
- **Informe a su médico** si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Exámenes oculares

Su médico le recomendará que se haga una revisión para comprobar si tiene cataratas. Si no se hace revisiones rutinarias de los ojos, su médico le pedirá que las haga. También deben revisarle la retina (cápa de células sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo), para ver si existe sangrado en la retina o alrededor de ella.

Necesitará hacerse análisis de forma regular

Antes de que empiece a tomar Revolade, su médico le hará un análisis de sangre para ver como están sus células sanguíneas, incluyendo las plaquetas. Estos análisis se repetirán con frecuencia mientras esté tomando el medicamento.

Análisis de sangre para comprobar la función del hígado

Revolade puede provocar resultados del análisis de sangre que indiquen daño en el hígado - un aumento de algunas enzimas hepáticas, especialmente bilirrubina y alanina/aspartato transaminasa. Si está tomando interferón, tratamiento base junto con Revolade para tratar los niveles bajos de plaquetas debidos a la hepatitis C, podrían empeorar alguno de los problemas hepáticos.

Se le realizarán análisis de sangre antes de empezar a tomar Revolade y con frecuencia mientras lo esté tomando para comprobar su función hepática. Puede ser necesario que interrumpa el tratamiento con Revolade si los niveles de estos marcadores aumentan demasiado o si tiene cualquier otro signo de daño hepático.

→ **Lea la información “Problemas de hígado” en la sección 4 de este prospecto**

Análisis de sangre para el recuento (niveles) de plaquetas

Si interrumpe el tratamiento con Revolade, es probable que a los pocos días, vuelva a presentar unos niveles de plaquetas bajos (trombocitopenia). Se controlarán los niveles de plaquetas y su médico le indicará cuáles son las precauciones que ha de tomar.

Niveles de plaquetas muy altos, podría aumentar el riesgo de formación de trombos. Sin embargo, los trombos pueden también formarse con niveles de plaquetas normales e incluso bajos. Su médico ajustará la dosis de Revolade para asegurar que el recuento de plaquetas no llegue a ser demasiado alto.



Busque ayuda médica inmediatamente si presenta cualquiera de estos signos de aparición de un **trombo**:

- **hinchazón, dolor** o sensibilidad **en una pierna**
- **dificultad respiratoria repentina**, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración rápida
- **dolor abdominal** (estómago), abdomen agrandado, sangre en las heces.

Análisis para examinar su médula ósea

En personas con alteraciones en la médula ósea, medicamentos como Revolade pueden empeorar las alteraciones. Los signos de cambios en la médula ósea pueden aparecer como resultados anormales en sus análisis de sangre. Su médico podría también realizar análisis para comprobar directamente su médula ósea durante el tratamiento con Revolade.

Revisión de hemorragias digestivas

Si está tomando interferón, tratamiento base junto con Revolade, se le realizará un seguimiento para detectar cualquier signo de hemorragia en su estómago o intestino después de que deje de tomar Revolade.

Supervisión del corazón

Su médico puede considerar, si es necesario, supervisar su corazón mientras se encuentre en tratamiento con Revolade mediante un electrocardiograma.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Revolade en niños menores de 1 año con PTI. Tampoco se recomienda en niños menores de 18 años con bajos niveles de plaquetas debidas a hepatitis C o a anemia aplásica grave.

Otros medicamentos y Revolade

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos de uso común pueden interactuar con Revolade (incluyendo medicamentos con receta médica, sin receta médica y minerales). Estos incluyen:

- medicamentos antiácidos para tratar la **indigestión, ardor de estómago o úlceras de estómago** (ver también la sección 3 “**Cuándo tomarlo**”).
 - medicamentos llamados estatinas, para disminuir el colesterol
 - algunos medicamentos para tratar la **infección por VIH**, como lopinavir y/o ritonavir
 - ciclosporina, utilizada en los **trasplantes** o en **enfermedades inmunológicas**
 - minerales como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc, que pueden estar presentes en **suplementos de vitaminas y minerales** (ver también la sección 3 “**Cuándo tomarlo**”).
 - medicamentos como el metotrexato y toptecan, utilizados para tratar el **cáncer**
- ➔ **Consulte con su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Algunos no se deben tomar con Revolade, puede ser necesario ajustar la dosis o puede requerir modificar las horas en que los toma. Su médico revisará los medicamentos que está tomando y le recomendará alternativas si es necesario.

Si además está tomando medicamentos para prevenir la formación de trombos, existe un mayor riesgo de tener hemorragias. Su médico hablará de esto con usted.

Si está tomando **corticosteroides, danazol, y/o azatioprina** junto con Revolade, puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento de estos medicamentos.

Toma de Revolade con alimentos y bebidas

No tome Revolade con alimentos o bebidas lácteas, ya que el calcio de los productos lácteos afecta la absorción del medicamento. Para más información, ver la sección 3, “**Cuándo tomarlo**”.

Embarazo y lactancia

No tome Revolade si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende específicamente. No se conoce el efecto de Revolade durante el embarazo.

- **Informe a su médico si está embarazada**, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- **Utilice un método anticonceptivo fiable** para prevenir el embarazo mientras esté tomando Revolade.
- **Si se queda embarazada durante el tratamiento** con Revolade, informe a su médico.

No dé el pecho mientras está tomando Revolade. Se desconoce si Revolade pasa a la leche materna.

➔ **Si está en periodo de lactancia** o planea dar el pecho, informe a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Revolade le puede provocar mareos y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos alerta.

➔ **No conduzca o use máquinas** a menos que esté seguro de que Revolade no le afecta.

3. Cómo tomar Revolade

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. No cambie la dosis o la pauta de tratamiento con Revolade, a menos que su médico o farmacéutico se lo aconsejen. Mientras este tomando Revolade, estará bajo la supervisión de un médico especialista con experiencia en el tratamiento de su enfermedad.

Cuánto tomar

Para PTI

Adultos y niños (de 6 a 17 años) - la dosis inicial habitual para PTI es de **dos sobres de 25 mg** de Revolade al día. Si es una persona con orígenes del Este Asiático (chino, japonés, taiwanés, tailandés o coreano), puede necesitar iniciar el tratamiento con **una dosis menor, de 25 mg**.

Niños (de 1 a 5 años) - la dosis inicial habitual para PTI es de **un sobre de 25 mg** de Revolade al día.

Para Hepatitis C

Adultos - la dosis inicial habitual para hepatitis C es de **un sobre de 25 mg** de Revolade al día. Si es una persona con orígenes del Este Asiático (chino, japonés, taiwanés, tailandés o coreano) inicie el tratamiento con la **misma dosis de 25 mg**.

Para AAG

Adultos – la dosis inicial habitual para AAG es de **dos sobres de 25 mg** de Revolade al día. Si es una persona con orígenes del Este Asiático (chino, japonés, taiwanés, tailandés o coreano) puede necesitar iniciar el tratamiento con **una dosis menor de 25 mg**.

Revolade puede tardar de 1 a 2 semana en hacerle efecto. En función de su respuesta a Revolade su médico puede recomendarle cambiar su dosis diaria.

Cómo tomar una dosis del medicamento

El polvo para la suspensión oral se encuentra en los sobres, cuyo contenido necesitará mezclarlo antes de que pueda tomarse el medicamento. Después de la sección 6 del prospecto están las **Instrucciones de Uso** que le explica cómo mezclar y administrar el medicamento. Si tiene dudas o no entiende las Instrucciones de Uso, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

IMPORTANTE – Utilice inmediatamente el medicamento tras haberlo mezclado con agua. Si no lo usa **en 30 minutos** desde la mezcla, necesitará preparar una nueva dosis. No reutilice la jeringa de dosificación para uso oral. Utilice una nueva jeringa de dosificación para uso oral cada vez que prepare una nueva dosis de la suspensión oral de Revolade.

Cuándo tomarlo

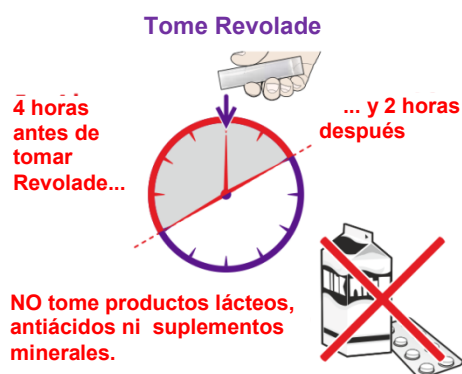
Asegurese que –

- en las **4 horas antes** de tomar Revolade
- y en las **2 horas después** de tomar Revolade

no consuma nada de:

- **alimentos lácteos** como queso, mantequilla, yogur o helado
- **leche o batidos de leche**, bebidas hechas con leche, yogur o nata
- **antiácidos**, un tipo de medicamentos para la **indigestión y el ardor**
- algunos **suplementos de vitaminas y minerales**, incluyendo hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

Si lo hace, su organismo no absorberá adecuadamente el medicamento.



Para obtener más información sobre qué alimentos y bebidas son los adecuados, consulte a su médico.

Si toma más Revolade del que debe

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Si es posible muéstrelle el envase o este prospecto. Se le controlará por si aparecen signos o síntomas de efectos adversos y se le administrará inmediatamente el tratamiento adecuado.

Si olvidó tomar Revolade

Tome la siguiente dosis a la hora de siempre. No tome más de una dosis de Revolade al día.

Si interrumpe el tratamiento con Revolade

No deje de tomar Revolade sin antes consultar con su médico. Si su médico le aconseja interrumpir el tratamiento, se le controlarán los niveles de plaquetas cada semana, durante cuatro semanas. Ver también “**Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento**” en la sección 4.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Síntomas a los que necesita prestar atención: acuda a su médico

Las personas que toman Revolade tanto para la PTI como para los recuentos bajos de plaquetas asociados a la hepatitis C, pueden presentar signos relacionados con posibles efectos adversos graves.

Es importante que informe a su médico si desarrolla los síntomas.

Mayor riesgo de trombos

Algunas personas pueden tener mayor riesgo de tener un trombo, y los medicamentos como Revolade pueden empeorar este problema. El bloqueo repentino de un vaso sanguíneo por un trombo, es un efecto adverso poco frecuente y que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas.



Busque ayuda médica inmediatamente si presenta signos o síntomas de trombo, como:

- **hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento o sensibilidad en una pierna**
- **dificultad respiratoria repentina**, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración agitada.
- dolor abdominal (estómago), abdomen agrandado, sangre en sus heces.

Problemas de hígado

Revolade puede causar cambios que aparezcan reflejados en los análisis de sangre, y que pueden ser signos de daño hepático. Los problemas en el hígado (aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre) son frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas. Otros problemas de hígado y problemas en el flujo de la bilis son poco frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

Si tiene cualquiera de los signos de problemas en el hígado:

- **color amarillento** en la piel o en el área blanca de los ojos (*ictericia*)
 - **orina de un color oscuro** inusual.
- ➔ **contacte con su médico inmediatamente**

Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento

A las dos semanas después de interrumpir el tratamiento con Revolade, normalmente sus niveles de plaquetas caerán a niveles similares a los que tenía antes de iniciar Revolade. Un descenso en los niveles de plaquetas puede aumentar el riesgo de tener hemorragias o hematomas. Su médico comprobará sus niveles de plaquetas durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con Revolade.

➔ **Contacte con su médico** si tiene hemorragias o hematomas al dejar de tomar Revolade.

Algunas personas **tienen sangrados en el sistema digestivo** tras dejar de tomar peginterferón, ribavirina y Revolade. Los síntomas incluyen:

- heces negras de aspecto alquitranado (la decoloración de las heces es un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- sangre en las heces
- vomitar sangre o algo que parecen granos de café

➔ **Contacte con su médico inmediatamente** si tiene alguno de estos síntomas.

Otros posibles efectos adversos en adultos con PTI

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas

- náuseas
- diarrea
- enturbiamiento del cristalino, la lente del ojo (cataratas)
- ojos secos
- caída del pelo o pelo fino de forma anormal
- erupción cutánea
- picazón
- dolor muscular, espasmo muscular
- dolor de espalda
- dolor de huesos
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o los pies
- menstruación abundante
- úlceras en la boca

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- aumento de enzimas hepáticas
- aumento en la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- aumento en los niveles de algunas proteínas.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- interrupción del aporte de sangre a partes del corazón
- dificultad respiratoria repentina, especialmente cuando va acompañada de dolor agudo en el pecho y/o respiración agitada, que podrían ser signos de un trombo en los pulmones (ver “*Mayor riesgo de trombos*” anteriormente en la sección 4)
- pérdida parcial de la función pulmonar causada por un bloqueo en la arteria pulmonar
- problemas hepáticos, incluyendo coloración amarillenta de ojos y piel (ver “*Problemas de hígado*” anteriormente en la sección 4)
- latido más rápido del corazón, latido del corazón irregular, decoloración azulada de la piel
- alteraciones del ritmo del corazón (prolongación del intervalo QT)
- inflamación de una vena
- hinchazón localizada con contenido sanguíneo debido a la rotura de un vaso sanguíneo (hematoma)
- dolor de garganta y molestias al tragar, inflamación de los pulmones, senos, amígdalas, nariz y garganta
- gripe
- neumonía
- pérdida de apetito
- dolor e hinchazón de las articulaciones debido al ácido úrico (gota)
- problemas para dormir, depresión, falta de interés, cambios en el estado de ánimo
- sensación de somnolencia, problemas de equilibrio, alteraciones en el habla y en la función nerviosa, migrañas, temblor
- problemas en los ojos, incluyendo visión borrosa y menos clara
- dolor de oído, sensación de dar vueltas (vértigo)
- problemas de nariz, de garganta y de senos nasales, problemas para respirar al dormir,
- problemas en el aparato digestivo, incluyendo: vómitos, gases, deposiciones frecuentes, dolor de estómago y sensibilidad, intoxicación alimentaria
- cáncer rectal
- alteraciones en la boca, incluyendo sequedad o irritación en la boca, sensibilidad en la lengua, sangrado de encías

- cambios en la piel incluyendo: sudoración excesiva, erupción con picor y pápulas, manchas rojas, cambios en la apariencia de la piel
- quemadura solar
- enrojecimiento o inflamación alrededor de las heridas
- sangrado alrededor de un catéter (si lo tuviera) en la piel
- sensación de cuerpo extraño
- debilidad muscular
- problemas de riñón incluyendo: inflamación de los riñones, micción excesiva (aumento de la necesidad de orinar) durante la noche, fallo renal, infección en el tracto urinario, glóbulos blancos en orina
- malestar general, temperatura elevada, sensación de calor, dolor en el pecho
- sudor frío
- inflamación de las encías
- infección en la piel

Efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas
- aumento del número de glóbulos rojos
- cambios en la composición de la sangre
- cambios en los niveles de ácido úrico, calcio y potasio

Otros posibles efectos adversos en niños con PTI

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de **1 de cada 10** niños

- dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal y estornudos
- infección en la nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado (infección del tracto respiratorio superior)
- diarrea

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** niños

- dificultad para dormir (insomnio)
- dolor abdominal
- dolor de dientes
- tos
- dolor de garganta y de nariz
- picor, secreción o congestión nasal
- temperatura alta

Otros posibles efectos adversos en personas con hepatitis C

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- disminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- tos
- malestar (náuseas), diarrea
- dolor muscular, picor, falta de energía, temperatura alta, caída inusual del pelo, sensación de debilidad, malestar similar al que produce la gripe, hinchazón de manos o pies, escalofríos

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- descenso del número de glóbulos rojos (anemia)

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- infección del tracto urinario
- inflamación de los conductos nasales, garganta y boca, síntomas similares a los de la gripe, sequedad de boca, irritación o inflamación de la boca, dolor de muelas
- pérdida de peso
- trastornos del sueño, somnolencia anormal, confusión, depresión, ansiedad, agitación
- mareos, problemas de atención y de memoria
- hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- inflamación en el cerebro
- problemas en los ojos, incluyendo: enturbiamiento de la lente del ojo (cataratas), ojos secos, pequeños depósitos amarillos en la retina, color amarillento en el área blanca de los ojos
- sangrado alrededor de la retina (en la parte posterior del ojo)
- alrededor de ella
- sensación de que todo da vueltas, latidos del corazón rápidos e irregulares (palpitaciones), dificultad para respirar
- tos con flemas
- alteraciones del sistema digestivo, incluyendo: vómitos, dolor de estómago, indigestión, estreñimiento, estómago hinchado, alteraciones en el gusto, inflamación del estómago, hemorroides (hemorroides), vasos sanguíneos inflamados y sangrado de la garganta (esófago), irritación de garganta
- problemas de hígado, incluyendo trombos, color amarillento en el área blanca de los ojos (ictericia), tumor en el hígado (ver “**Problemas de hígado**” anteriormente en la sección 4)
- cambios en la piel, incluyendo: erupción, piel seca, eczema, enrojecimiento de la piel, picor, sudoración excesiva, crecimiento de la piel inusual
- dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en las manos y pies, espasmos musculares
- irritabilidad, sensación de malestar general, dolor en el pecho y molestias
- reacción en el lugar de la inyección
- alteraciones en el ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- aumento del azúcar (glucosa) en sangre
- reducción del número de glóbulos blancos
- reducción de proteínas de la sangre
- destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- cambios en las enzimas que controlan la coagulación de la sangre

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta **1 de cada 100** personas:

- dolor al orinar

Efectos adversos de frecuencia no conocida

No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- decoloración de la piel

Se han observado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con Revolade en pacientes con anemia aplásica grave (AAG)

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- tos
- dolor de cabeza
- respiración entrecortada
- dolor en la nariz y garganta
- moqueo (rinorrea)
- dolor abdominal
- diarrea
- náuseas
- moratones (quimosis)
- dolor articular (artralgia)
- espasmos musculares
- dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies)
- vértigos
- sentirse muy cansado (fatiga)
- fiebre
- incapacidad para dormir (insomnio)

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en una analítica

- aumento de algunas enzimas del hígado (transaminasas)

Pruebas de laboratorio puede mostrar cambios anormales de las células de su médula ósea.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- ansiedad
- depresión
- sentir frío
- sentirse mal
- problemas en los ojos: visión borrosa y visión menos clara, cristalino del ojo opaco (cataratas), manchas o depósitos en el ojo (cuerpos vítreos flotantes), sequedad de ojos, picor de ojos, amarilleo del blanco de los ojos o de la piel
- sangrado de nariz
- sangrado de las encías
- ampollas en la boca
- problemas digestivos: manchas rojas o púrpuras debidas a sangrados debajo de la piel (petequias), erupción, picor, lesiones en la piel
- dolor de espalda
- debilidad (astenia)
- hinchazón de los tejidos, normalmente en las extremidades inferiores debido a una acumulación de líquidos
- coloración anormal de la orina
- interrupción en la circulación al bazo (infarto esplénico)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en una analítica

- aumento de algunas enzimas debido a la degradación muscular (creatinina fosfoquinasa)
- acumulación de hierro en el cuerpo (sobrecarga de hierro)
- disminución de glóbulos blancos (neutropenia)
- disminución de los niveles de azúcar (hipoglucemia)
- aumento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)

Efectos adversos de frecuencia no conocida

No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- decoloración de la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Revolade

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el sobre.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No abra el sobre hasta que esté listo para utilizarlo. Una vez mezclado, Revolade se debe administrar inmediatamente, pero podría guardarlo no más de 30 minutos a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Revolade

25 mg polvo para suspensión oral

El principio activo de Revolade es eltrombopag. Cada sobre contiene un polvo para reconstituir que libera 32 mg de eltrombopag olamina, equivalente a 25 mg de eltrombopag ácido libre.

Los demás componentes son: manitol (E421), sucralosa y goma xantana.

Aspecto del producto y contenido del envase

Revolade 25 mg polvo para suspensión oral está disponible en un kit que contiene 30 sobres; cada sobre contiene un polvo marrón rojizo a amarillo. En el kit también se incluye un frasco reutilizable para mezclar de 40 ml con tapón y tapa y 30 jeringas de dosificación para uso oral de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ, Reino Unido

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16
7SR, Reino Unido

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA "Novartis Baltics" Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCCIONES DE USO

Revolade® 25 mg polvo para suspensión oral

(eltrombopag)

Lea y siga las siguientes instrucciones para preparar una dosis de Revolade y administrarlo al niño. Si tiene cualquier pregunta, o si está dañado o se ha perdido algún componente del kit, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

Antes de empezar

Lea estos mensajes primero

- El polvo de Revolade se debe mezclar únicamente con **agua** a temperatura ambiente.



Administre el medicamento inmediatamente al niño tras haber mezclado el polvo con el agua. Si no utiliza el medicamento **en 30 minutos**, necesitará preparar una nueva dosis. Elimine la mezcla no deseada en la basura, **no lo tire por el desagüe**.

- Intente que el medicamento no toque su piel. Si esto ocurriera, lave el área inmediatamente con agua y jabón. Si le da una reacción alérgica o tiene dudas, contacte con su médico.
- Si derrama el polvo o el líquido, límpielo con un paño húmedo (ver el paso 14 de estas instrucciones).
- **Tenga cuidado que** el niño no juegue con el frasco, el tapón, la tapa o las jeringas existe riesgo de asfixia si el niño se los pone en la boca.

Qué necesita

Cada kit de Revolade polvo para suspensión oral contiene:

30 sobres de polvo	
1 frasco de mezcla reutilizable con tapón y tapa (<i>nota — el frasco para mezclar se puede manchar</i>)	
30 jeringas de dosificación para uso oral de un solo uso	

Para preparar y dar la dosis de Revolade, usted necesita:

- El número correcto de sobres que su médico le haya recetado (incluido en el kit)
- 1 frasco reutilizable con tapón y tapa (incluido en el kit)
- 1 jeringa de dosificación para uso oral de un solo uso (incluido en el kit)
- 1 vaso o taza limpia con agua potable (no incluido)
- Tijeras para cortar el sobre (no incluido)

Compruebe que el frasco, el tapón y la tapa estén secos antes de utilizarlos.

Preparar la dosis

1. Compruebe que el tapón no este puesto en el frasco de mezcla.

2. Llene la jeringa con 20 ml de agua del vaso o taza. Utilice una nueva jeringa de dosificación para uso oral cada vez que prepare una nueva dosis de la suspensión oral de Revolade.

- Empuje el émbolo hasta el final de la jeringa.
- Coloque la punta de la jeringa en el fondo del agua
- Tire del émbolo hasta que marque 20 ml en la jeringa.



3. Vacíe el agua en el frasco para mezcla abierto

- Empuje lentamente el émbolo hasta el final de la jeringa.



4. Coja del kit solo el número de sobres que le han recetado para una dosis.

- **Dosis de 25 mg — 1 sobre**
- **Dosis de 50 mg— 2 sobres**
- **Dosis de 75 mg — 3 dosis**

5. Añada el polvo del número de sobres prescritos para una dosis en el frasco.

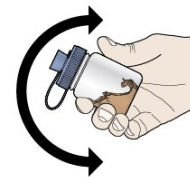
- Toque la parte de arriba de cada sobre para asegurarse de que el contenido está al fondo
- Corte la parte de arriba del sobre con unas tijeras
- Vacíe el contenido de cada sobre en el frasco de mezcla
- Asegúrese no derramar el polvo fuera del frasco.



6. Enrosque el tapón en el frasco. Asegúrese de que la tapa está bien apretada con el tapón para que quede bien cerrado.

7. Con cuidado y lentamente agite el frasco hacia delante y hacia atrás **durante al menos 20 segundos** para mezclar el polvo con el agua.

- **No agite fuertemente** el frasco — que podría hacer espuma.



Administrar la dosis al niño

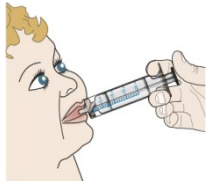


8. Asegúrese que el émbolo está al final de la jeringa.

- **Retire la tapa** del tapón del frasco de mezcla
- **Coloque la punta de la jeringa** en el orificio del tapón del frasco.

9. Llene la jeringa con el medicamento.

- Ponga el frasco boca abajo con la jeringa puesta.
- Tire del émbolo hasta que todo el medicamento esté en la jeringa.
- El medicamento es un líquido de color marrón oscuro.
- Retire la jeringa del frasco.



<p>10. Administre el medicamento al niño. Hágalo inmediatamente después de preparar la dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque la punta de la jeringa en el interior de la mejilla del niño. • Empuje lentamente el émbolo hasta el final para que el medicamento entre en la boca del niño. Asegúrese de que el niño tiene tiempo para tragar. 	
<p>IMPORTANTE: Ha administrado al niño casi toda la dosis. Aún queda algo en el frasco, aunque no lo vea. Ahora necesita completar los pasos del 11 al 13 para asegurarse del que el niño se ha tomado toda la medicina</p>	
<p>11. Una vez más llene la jeringa, esta vez con 10 ml de agua.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empuje el émbolo hasta el final de la jeringa. • Coloque la punta de la jeringa en el fondo del agua • Tire del émbolo hasta que marque 10 ml en la jeringa. 	
<p>12. Vacíe el agua en el frasco para mezcla.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque la punta de la jeringa en el orificio del tapón del frasco. • Empuje lentamente el émbolo hasta el final de la jeringa oral. • Ponga la tapa en el tapón del frasco de mezcla 	
<p>13. Repita los pasos del 7 al 10 – agite suavemente el frasco para mezclar lo que queda de medicamento, administre al niño todo el resto de líquido.</p>	
<p>Para limpiar</p>	
<p>14. Si ha derramado el polvo o la mezcla, límpielo con un con un paño desechable. Puede utilizar guantes desechables para que su piel no se manche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deseche a la basura la ropa y guantes utilizados para limpiar lo derramado. 	
<p>15. Limpie el equipo de mezcla.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tire la jeringa para uso oral utilizada. Utilice una nueva jeringa de dosificación para uso oral cada vez que prepare una nueva dosis de la suspensión oral de Revolade. • Enjuague el frasco de mezcla y la tapa con agua corriente. (El frasco de mezcla se puede manchar debido al medicamento. Esto es normal.) • Deje que se seque al aire todo el equipo. • Lave sus manos con agua y jabón. 	
<p>Cuando haya utilizado los 30 sobres del kit, deseche el frasco. Utilice siempre un nuevo kit completo cada 30 sobres.</p>	

Mantenga Revolade polvo para suspensión oral, incluido el kit de dosificación, y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para eltrombopag, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

La revisión de señales de interferencia con pruebas de laboratorio tras varias publicaciones indicó el potencial de interferencia entre eltrombopag y las pruebas de laboratorio incluyendo el resultado falso negativo de la bilirrubina y el falso positivo de la creatinina. Por ello se recomienda actualizar la sección 4.4 de la ficha técnica.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para eltrombopag, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) eltrombopag no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.