



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-87189333-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-87189333-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EVEREX ARGENTINA S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada PERTROMB / ELTROMBOPAG (COMO ELTROMBOPAG OLAMINA), COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 59.288.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma EVEREX ARGENTINA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará PERTROMB, la nueva concentración de ELTROMBOPAG (COMO ELTROMBOPAG OLAMINA) 50 mg, cuya composición para los excipientes será: CELULOSA MICROCISTALINA 220,600 mg, MANITOL 70,000 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 35,000 mg, POVIDONA K30 6,600 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4,000 mg; CUBIERTA: ALCOHOL POLIVINILICO 6,556 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 3,129 mg, TALCO 2,980 mg, POLIETILENGLICOL 3000 1,788 mg, LECITINA 0,447 mg, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,100 mg; a expendirse en BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA; en envase conteniendo 14, 28, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo (UHE); efectuándose su elaboración en: LABORATORIO SCHAFER S.A. (25 de Mayo 256, Gualeguay, Entre Rios), propuesto como elaborador para el total de las etapas y; LABORATORIOS MACPHARMA S.A. (La Paz 1151, Martínez, Provincia de Buenos Aires) propuesto como elaborador alternativo de las etapas de acondicionamiento primario y secundario; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un periodo de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, conservar a temperatura desde 15°C a 30°C.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los proyectos de rótulo según GEDO N° IF-2021-118516157-APN-DERM#ANMAT, rótulo según GEDO N° IF-2021-118515938-APN-DERM#ANMAT, Prospecto según GEDO N° IF-2021-118516261-APN-DERM#ANMAT, e Información paciente según GEDO N° IF-2021-118516427-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 59.288, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscribáse la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-87189333-APN-DGA#ANMAT

ab

ROTULO PRIMARIO

**PERTROMB 50
ELTROMBOPAG 50 MG
Comprimidos recubiertos**

Lote:

Vto:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo primario prod. PERTROMB EX-2021-87189333- -APN-DGA%ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.06 17:56:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 17:56:41 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

PERTROMB 50mg ELTROMBOPAG 50 MG Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALI CUANTITATIVA

PERTROMB 50 MG

Cada comprimido recubierto contiene:

Eltrombopag (como Eltrombopag olamina 63,8 mg)	50,000	mg
Celulosa microcristalina	220,600	mg
Manitol	70,000	mg
Almidón Glicolato sódico	35,000	mg
Povidona K30	6,600	mg
Estearato de magnesio	4,000	mg
Alcohol polivinílico	6,556	mg
Dióxido de titanio (CI 77891)	3,129	mg
Talco	2,980	mg
PEG 3000	1,788	mg
Lecitina	0,447	mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,100	mg

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos en blisters de aluminio- aluminio

CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

LOTE:

VTO:

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA**



**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.288

Everex Argentina S.A. Garcia de Cossio 6160/62/64 (C1408EWN), CABA, Argentina.

Dirección Técnica: Silvia A Manuel – Farmacéutica.

Elaborado en: Laboratorio Schafer S.A.. 25 de mayo 259 (E2840), Gualeguay, Entre Ríos, Argentina.

Acondicionador: Laboratorios MacPharma S.A., La paz 1151 (B1640CXI), Martínez, Buenos Aires, Argentina.

Everex Argentina S.A. Garcia de Cossio 6160/62/64 (C1408EWN), CABA, República Argentina.

Nota: rótulo válido para los envases conteniendo blisters aluminio-aluminio con 28 comprimidos recubiertos, y para los envases para uso hospitalario conteniendo blisters aluminio-aluminio con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



MANUEL Silvia Alejandra
CUIL 27287560139



VIGNIERI Gabriel Fabio
CUIL 20202788042





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo secundario prod. PERTROMB EX-2021-87189333- -APN-DGA%ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.06 17:56:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 17:56:09 -03:00

PROSPECTO

PERTROMB ELTROMBOPAG 50 MG Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

PERTROMB 50 mg: Cada comprimido recubierto contiene Eltrombopag lamina 63,8 mg (equivalentes a 50,0 mg de Eltrombopag). Excipientes: Celulosa microcristalina 220,6 mg, Manitol 70,0 mg, Almidón glicolato sódico 35,0 mg, Povidona K30 6,6 mg, Estearato de magnesio 4,0 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 6,556 mg, Dióxido de titanio (CI 77891) 3,129 mg, Talco 2,980 mg, Polietilenglicol 3000 1,788 mg, Lecitina 0,447 mg, Óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,100 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Hemostático sistémico. Código ATC: B02BX05

INDICACIONES

Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con PTI Crónica (PTI)

PERTROMB está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con trombocitopenia inmune (idiopática) crónica que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas, o la esplenectomía.

Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C



PERTROMB está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con Hepatitis C crónica (HCV) para permitir el inicio y el mantenimiento de la terapia a base de interferón.

Tratamiento de la Anemia Aplásica Severa (AAS)

PERTROMB está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

PERTROMB está indicado para el tratamiento de primera línea en combinación con la terapia inmunosupresora estándar en pacientes con Anemia Aplásica Severa adultos y pediátricos de 6 años en adelante.

Limitaciones de uso

- PERTROMB sólo se debe usar en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y la condición clínica aumentan el riesgo de sangrado.
- PERTROMB se debe usar sólo en pacientes con Hepatitis C crónica cuyo grado de trombocitopenia impide el inicio de la terapia a base de interferón o limita la capacidad para mantener la terapia a base de interferón.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en combinación con fármacos antivirales de acción directa usados sin interferón para el tratamiento de la infección por Hepatitis C crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGIAS / PROPIEDADES

Mecanismos de Acción

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

Propiedades farmacodinámicas

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

Propiedades farmacocinéticas



La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag tras su administración a pacientes adultos con PTI.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag plasmático en estado de equilibrio en adultos con PTI

Dosis de Eltrombopag (una vez al día)	N	C _{máx} (µg/mL)	ABC (inf) (µg.h/mL)
50 mg	34	8,01 (6,73 ; 9,53)	108 (88 ; 134)
75 mg	26	12,7 (11,0 ; 14,5)	168 (143 ; 198)

Los datos se presentan como una media geométrica (IC 95 %), ABC_{inf} y C_{máx} estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori*.

En un análisis de farmacocinética poblacional, los datos de la concentración plasmática de Eltrombopag en función del tiempo recogidos de 590 pacientes con infección por el HCV inscritos en los estudios de fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con los datos de pacientes con infección por el HCV incluidos en el estudio de fase II TPL102357 y datos de adultos sanos. En la Tabla 2 se presentan, por cada dosis estudiada, valores estimados de la C_{máx} y el ABC_{inf} plasmáticas de Eltrombopag de los pacientes con infección por el HCV incluidos en los estudios de fase III. En los pacientes con infección por HCV, la exposición a Eltrombopag fue más alta tras la administración de una dosis dada.

Tabla 2. Media geométrica (IC del 95 %) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario de Eltrombopag en pacientes con Hepatitis C crónica.

Dosis de Eltrombopag (una vez al día)	N	C _{máx} (µg/mL)	ABC _{inf} (µg.h/mL)
25 mg	330	6,40 (5,97 ; 6,86)	118 (109 ; 128)
50 mg	119	9,08 (7,96 ; 10,35)	166 (143 ; 192)
75 mg	45	16,71 (14,26 ; 19,58)	301 (250 ; 363)
100 mg	96	19,19 (16,81 ; 21,91)	354 (304 ; 411)

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

Los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag después de la administración de 150 mg de Eltrombopag a 45 pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento previo junto con la terapia inmunosupresora se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag plasmático de estado estable en pacientes con Anemia Aplásica Severa sin tratamiento previo junto con la terapia inmunosupresora.

Dosis de Eltrombopag (una vez al día)	N	C _{máx} (µg/mL)	ABC _{inf} (µg.h/mL)
150 mg	330	40,1 (44,9 %)	772 (47,2 %)

Datos presentados como media geométrica (coeficiente de variación media geométrica)

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación/Metabolismo

Eltrombopag se metaboliza principalmente por escisión, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio con Eltrombopag radiactivo efectuado en seres humanos, alrededor del 64 % del ABC_{inf} plasmática del carbono radiactivo correspondió a Eltrombopag. También se detectaron metabolitos menores producidos por glucuronidación y oxidación, cada uno de los cuales representó menos del 10 % de la radiactividad plasmática. Se ha calculado, a partir de un estudio con Eltrombopag radiactivo en seres humanos, que alrededor del 20 % de la dosis se metaboliza mediante oxidación.

Eliminación

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

Evaluación in vitro de las potenciales interacciones del fármaco

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

Según un estudio en seres humanos con Eltrombopag radiomarcado, aproximadamente el 21 % de una dosis de Eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Los estudios con microsomas hepáticos humanos revelaron que las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 son las responsables de la oxidación de Eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos en los que se utilizaron Paclitaxel y Diclofenaco como sustratos de prueba, Eltrombopag (hasta 100 μM) no actuó *in vitro* como inhibidor de las formas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema CYP450 y sí como inhibidor de la CYP2C8 y la CYP2C9, con una CI_{50} de 24,8 μM (11 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y 20,2 μM (8,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$), respectivamente.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el Eltrombopag actúa como inhibidor del transportador OATP1B1 con una CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y del transportador BCRP con una CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Los estudios *in vitro*, también revelaron que las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo son la CYP1A2 y la CYP2C8, las responsables de la glucuronidación son la Uridina Difosfato Glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) y la UGT1A3, y que las bacterias intestinales podrían ser responsables de las vías de escisión.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que Eltrombopag no es sustrato del Polipéptido Transportador de Aniones Orgánicos OATP1B1, sino que actúa como inhibidor del mismo (IC_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)). También se ha demostrado en estudios *in vitro* que Eltrombopag es sustrato e inhibidor de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP) (CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)).



Poblaciones Especiales

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

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

En la Tabla 4 se recogen los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario de Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI

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

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

Pacientes geriátricos (de 60 años o mayores)

La influencia de la edad en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 voluntarios sanos y 635 pacientes con infección por el HCV de edades comprendidas entre los 19 y los 74 años. De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del ABC_{inf} plasmática de Eltrombopag en las personas de edad avanzada (> 60 años) fueron aproximadamente un 36 % mayores en comparación con el grupo más joven.

Sexo biológico

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88

pacientes con PTI (57 mujeres). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del ABCinf plasmática de Eltrombopag fueron alrededor de un 50 % mayores en las mujeres con PTI en comparación con los varones, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso.

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 663 pacientes con infección por el HCV (260 mujeres). Según las estimaciones del modelo, los valores del ABCinf plasmática de Eltrombopag fueron alrededor de un 41 % mayores en las mujeres que en los varones.

Raza/Etnia

PTI: La influencia de la ascendencia asiática en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del ABCinf plasmática de Eltrombopag en los pacientes con PTI de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses y coreanos) fueron aproximadamente un 87 % mayores en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

HCV: La influencia de la ascendencia asiática en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 663 pacientes con infección por el HCV (214 del Este/Sudeste asiático). Según las estimaciones de dicho análisis, la farmacocinética de Eltrombopag es similar entre las poblaciones del este o del sudeste asiático. Los valores del ABCinf plasmática de Eltrombopag fueron de media un 55 % mayores en los pacientes asiáticos en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática



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

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

También se llevó a cabo un análisis parecido en 28 adultos sanos y 635 pacientes con infección por el HCV. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 5 o 6 en la escala de Child-Pugh. Según las estimaciones de este análisis de farmacocinética poblacional, los valores del ABCinf plasmática de Eltrombopag fueron mayores en los pacientes con infección por el HCV que en los voluntarios sanos y aumentaban conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh; en comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con infección por el HCV y disfunción hepática leve presentaron un ABCinf plasmática de Eltrombopag entre un 100 % y un 144 % mayor. La dosis inicial de Eltrombopag en pacientes con infección por el HCV debe ser de 25 mg una vez al día (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN – Insuficiencia hepática").

Datos de toxicidad Preclínica

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la Cmáx y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y a siete veces la exposición



clínica humana determinada mediante la $C_{máx}$ y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, Eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que Eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Toxicidad reproductiva

Eltrombopag no afectó la fertilidad en ratas hembras en dosis de hasta 20 mg/kg/día (dos veces la exposición clínica humana basado en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y similar a la exposición clínica humana basado en el ABC en pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día). Eltrombopag no afectó la fertilidad de ratas macho en dosis de hasta 40 mg/kg/día, la mayor dosis evaluada (tres veces la exposición clínica humana basado en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y dos veces la exposición clínica humana basado en el ABC en pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día (ver "MUJERES Y HOMBRES EN EDAD FERTIL").

Estudios en animales jóvenes

A dosis no tolerables en ratas, previo al final de la lactancia, se observaron opacidades oculares. Sin embargo, a dosis tolerables, dichas opacidades no fueron observadas (ver "DATOS DE TOXICIDAD PRECLINICA – Datos de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas"). No se dispone de datos en ratas jóvenes para sugerir un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento con Eltrombopag en pacientes pediátricos frente a adultos.

Datos de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a seis veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y a tres veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV, se observaron cataratas en ratones después de seis semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con cuatro veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y dos veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. A dosis no tolerables en ratas jóvenes previo al final de la lactancia desde los 4-32 (aproximadamente similar a 2 años de edad en humanos al finalizar el periodo de tratamiento), se observaron opacidades oculares (no se realizaron estudios histológicos) con 9 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a una dosis de 75 mg/día, basado en el ABC. Sin embargo, no se observaron cataratas en ratas jóvenes



que recibieron dosis tolerables, 5 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI, basado en el ABC. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición dos veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbimortalidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de dos años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja dosis fue 1,2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 0,6 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron cuatro y dos veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y dos veces superiores y equivalentes a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV.

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Esquema posológico

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

MODO DE ADMINISTRACION

PERTROMB debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, derivados lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (ver "INTERACCIONES - Interacciones con bebidas y alimentos").

PERTROMB puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio (ver "INTERACCIONES – Interacciones con bebidas y alimentos").

Población destinataria general

Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica



Se debe utilizar la dosis más baja de PERTROMB necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50000/\mu\text{L}$. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe utilizar PERTROMB para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos publicados, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento con comprimidos de Eltrombopag y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de PERTROMB es de 50 mg una vez al día. En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de PERTROMB será de 25 mg una vez al día (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES – Poblaciones especiales").

Monitoreo y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con PERTROMB, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50000/\mu\text{L}$, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con PERTROMB, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática y modificar el esquema posológico de PERTROMB en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 5. También se debe realizar semanalmente un hemograma completo, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50000/\mu\text{L}$ durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 5. Ajustes de dosis de PERTROMB en pacientes con Trombocitopenia Inmune (idiopática) Crónica

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de Dosis o Respuesta
< 50000/ μL después de al menos 2 semanas de tratamiento con PERTROMB	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día. [#]
$\geq 200000/\mu\text{L}$ a $\leq 400000/\mu\text{L}$ en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de cualquier ajuste posterior de la dosis.*

> 400000/ μ L	Interrumpir PERTROMB y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150000/ μ L, reanudar el tratamiento a una dosis diaria más baja.*
-------------------	--

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

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de PERTROMB una vez al día, considerar una reducción a 25 mg en días alternos.

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

Después de cada ajuste de la dosis de PERTROMB, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos dos semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se debe esperar tres semanas antes de aumentar la dosis (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN – Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática").

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica

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

Se debe utilizar la dosis más baja de PERTROMB necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. La dosis se debe ajustar en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar PERTROMB para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos publicados, el número de plaquetas aumenta en la primera semana de tratamiento con comprimidos de Eltrombopag.



Esquema posológico inicial

Adultos

PERTROMB debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de PERTROMB será de 25 mg una vez al día (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES – Poblaciones especiales").

Monitoreo y ajuste de la dosis

La dosis de PERTROMB debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (ver la Tabla 6). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

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

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

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de Peg interferón alfa o Ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 6. Ajustes de la dosis de PERTROMB durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
< 50000/ μ L después de por lo menos 2 semanas de tratamiento con PERTROMB	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 200000/ μ L hasta \leq 400000/ μ L	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*

> 400000/ μ L	<p>Interrumpir el tratamiento con PERTROMB y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana.</p> <p>Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150000/μL, reanudar el tratamiento a una dosis diaria más baja*</p>
-------------------	--

* - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de PERTROMB una vez al día, considerar una reducción 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

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

La administración de PERTROMB deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con PERTROMB si la respuesta plaquetaria es excesiva, como se indica en la Tabla 6, o si aparecen alteraciones importantes en las pruebas de función hepática (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Anemia Aplásica Severa en primera línea

PERTROMB debe iniciarse simultáneamente con la terapia inmunosupresora estándar. La dosis inicial de PERTROMB no debe excederse.

Régimen de dosis inicial

Pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años

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

Para pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia asiática (como China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), PERTROMB debe iniciarse con una dosis de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

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

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática (como China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), PERTROMB debe iniciarse con una dosis diaria de 25 mg más una dosis día por medio de 50 mg durante 6 meses (equivalente a una dosis diaria de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses).



Monitoreo y ajuste de dosis para Eltrombopag

Durante el tratamiento con PERTROMB, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 7.

En la Tabla 8 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión estándar de PERTROMB para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 7. Ajustes de la dosis de PERTROMB en la Anemia Aplásica Severa de primera línea

Resultado del recuento plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
> 200000/ μ L a \leq 400000/ μ L	Disminuya la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el recuento de plaquetas \geq 50000/ μ L. En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuya la dosis en 12,5 mg.*
> 400000/ μ L	Suspender el tratamiento con PERTROMB durante una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 200000/ μ L, reanudar el tratamiento con PERTROMB con una dosis reducida 25 mg menor (o 12,5 mg en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad).*
* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de PERTROMB una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos	

Tabla 8. Modificaciones de dosis recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos.

Evento	Recomendación
--------	---------------

<p>Anomalías en las pruebas de la función hepática</p>	<p><u>Aumento de la ALT >6 × LSN:</u> Suspender el tratamiento con PERTROMB. Cuando la ALT sea <5 × Límite Superior de la Normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con PERTROMB con la misma dosis.</p> <p><u>Aumento de la ALT >6 × LSN después de la reanudación de PERTROMB (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</u> Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</p> <p><u>Si la ALT se mantiene en >6 × LSN al repetir los análisis sanguíneos:</u> Suspender el tratamiento con PERTROMB. Cuando la ALT sea <5 × LSN, reanudar el tratamiento con PERTROMB con una dosis diaria reducida en 25 mg comparada con la anterior.</p> <p><u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT >6 × LSN:</u> Reducir la dosis diaria de PERTROMB en 25 mg hasta que la ALT sea <5 × LSN.</p> <p>En pacientes pediátricos menores de 12 años, reducir la dosis diaria en un 15 % como mínimo hasta la dosis más cercana que puede administrarse.</p>
<p>Eventos tromboembólicos</p>	<p><u>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con comprimidos de Eltrombopag:</u> Suspender el tratamiento con PERTROMB pero mantener la h-ATG y la ciclosporina.</p>

Suspensión del tratamiento:

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

También se debe suspender el tratamiento con PERTROMB si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se describe en la Tabla 7) o si aparecen ciertos eventos adversos (como se describe en la Tabla 8).

Anemia Aplásica Severa Refractaria



Esquema posológico inicial

Adultos

PERTROMB debe iniciarse con una dosis de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de PERTROMB será de 25 mg una vez al día (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES – Poblaciones especiales”).

Monitoreo y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con PERTROMB. La dosis de PERTROMB debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 50000/\mu\text{L}$. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con PERTROMB, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y el esquema posológico de PERTROMB se debe modificar en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 9.

Tabla 9. Ajustes de dosis de PERTROMB en pacientes con Anemia Aplásica Severa.

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
< 50000/ μL después de por lo menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200000/\mu\text{L}$ hasta $\leq 400000/\mu\text{L}$ en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400000/ μL	Suspender la administración de PERTROMB durante 1 semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150000/ μL , reiniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida en 50 mg.
> 400000/ μL después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de PERTROMB	Suspender definitivamente el tratamiento con PERTROMB.

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

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas $> 50000/\mu\text{L}$, una cifra de hemoglobina $> 10 \text{ g/dL}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y un Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $> 1000/\mu\text{L}$ durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de PERTROMB hasta un 50 %. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de PERTROMB y se deben realizar hemogramas de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $30000/\mu\text{L}$, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dL o el RAN por debajo de $500/\mu\text{L}$, se podrá reanudar la administración de PERTROMB con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de PERTROMB. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También se debe suspender el tratamiento con PERTROMB si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)

Los datos sobre la administración de PERTROMB a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos de PERTROMB no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años o mayores vs los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales").

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con PERTROMB debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con disfunción renal (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales").

Insuficiencia hepática



En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con PERTROMB debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (ver “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales”).

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

La dosis inicial de PERTROMB en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática o con anemia aplásica severa refractaria es de 25 mg una vez al día (ver “PRECAUCIONES - Interacciones”).

En el ensayo clínico realizado en pacientes con Anemia Aplásica Severa sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora, se excluyó de la participación a aquellos pacientes que tuvieron valores iniciales de AST/ALT $> 5 \times$ LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con PERTROMB y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la eficacia y la seguridad de Eltrombopag comprimidos en pacientes pediátricos con PTI menores de 1 año de edad, con infección crónica por el VHC, AAS refractaria y AAS no tratada previamente con terapia inmunosupresora menores de 6 años de edad (ver “REACCIONES ADVERSAS – Trombocitopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos”).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Eltrombopag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

No se han establecido la eficacia y la seguridad de Eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los Síndromes Mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad

El tratamiento con Eltrombopag puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatobiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente severa.

Datos Clínicos



En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica tratados con comprimidos de Eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de Alanina-Aminotransferasa (ALT), Aspartato-Aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (ver "REACCIONES ADVERSAS").

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

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

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora que recibieron comprimidos de Eltrombopag simultáneamente con h-ATG y Ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST > 3 x LSN con bilirrubina total $> 1,5$ x LSN en el 43,5 % (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En un estudio de fase II, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con AAS refractaria, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x LSN concurrentes con un valor de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5$ x LSN en un 5 % de los pacientes. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5$ x LSN en un 14 % de los pacientes.

Ajuste de dosis

En los pacientes con PTI, infección del virus de la Hepatitis C y AAS refractaria, deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con PERTROMB, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe a UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede conducir a una hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se deben hacer pruebas de la función



hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con PERTROMB si aumentan los valores de ALT ($\geq 3 \times$ LSN) en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $> 5 \times$ LSN, que es el más bajo) en pacientes con elevación de las Transaminasas antes del tratamiento y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

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

Antes de instaurar PERTROMB para el tratamiento de primera línea en Anemia Aplásica Severa deben determinarse la ALT, AST y bilirrubina. Los aumentos de la Alt que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 9.

La administración de PERTROMB a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI o AAS refractaria y disfunción hepática, el tratamiento con PERTROMB debe comenzar con una dosis más baja (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Disfunción hepática severa

Se han notificado casos aislados de injuria hepática severa en estudios clínicos. Las elevaciones de valores hepáticos de laboratorio mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación de Eltrombopag. No se ha identificado casos de disfunción hepática severa relacionada con Eltrombopag en los estudios clínicos en pacientes de AAS sin terapia inmunosupresora previa o AAS refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en estas indicaciones terapéuticas fue limitado.

Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en las indicaciones de AAS (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, es esperable una injuria hepática inducida por el fármaco en esta población de pacientes.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo que recibió comprimidos de Eltrombopag (13 %) que en el grupo placebo (7 %). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/L) o una puntuación inicial ≥ 10 en el Índice MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de



suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con PERTROMB.

Complicaciones Trombóticas / Tromboembólicas

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

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de PERTROMB debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con PERTROMB (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

No fueron identificados casos de ETE en el estudio clínico en pacientes con AAS refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación terapéutica fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de AAS (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, son esperables casos de ETE por el fármaco en esta población de pacientes.

PERTROMB no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de PERTROMB a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS").

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



comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de 143 pacientes adultos (4 %) con hepatopatía crónica que recibieron comprimidos de Eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1 %) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con Eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de Eltrombopag y con un recuento de plaquetas >200000/uL.

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

Hemorragia después de suspender el tratamiento con PERTROMB

En la mayoría de los pacientes con PTI o infección por HCV, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con Eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con PERTROMB se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. La efectividad y seguridad de Eltrombopag no han sido establecidas para el tratamiento de la trombocitopenia causada por el SMD. No se debe utilizar Eltrombopag fuera de los estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia causada por SMD.

Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en pacientes con un valor de International Prognostic Scoring System (IPSS) de intermedio-1, intermedio-2 o alto riesgo de SMD con trombocitopenia, recibiendo Azacitidina en combinación con comprimidos de Eltrombopag o placebo, fue interrumpido debido al poco beneficio del mismo y al aumento en la progresión del SMD, incluyendo la progresión a LMA. Un total de 356 pacientes (179 tratados con comprimidos de Eltrombopag y 177 con placebo) fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 y estratificados de acuerdo al International Prognostic Scoring System (IPSS) en: intermedio-1 (n = 64 [36 %]; intermedio-2 (n = 79 [44 %]) y alto riesgo (n = 36 [20 %]) en el grupo de pacientes tratados con comprimidos de Eltrombopag frente a intermedio-1 (n = 65 [37 %]); intermedio-2 (n = 79 [45 %]) y alto riesgo (n = 33 [19 %]) en el grupo placebo. Los pacientes fueron tratados



con comprimidos de Eltrombopag, con una dosis inicial de 200 mg una vez al día hasta un máximo de 300 mg una vez al día, o el grupo placebo en combinación con Azacitidina por al menos seis ciclos. Basado en una evaluación de revisión central, se registraron 76 (42 %) y 67 (38 %) de eventos de supervivencia libre de progresión, en el grupo de Eltrombopag y placebo, respectivamente. Se registraron, mediante una evaluación de revisión central, 21 (12 %) y 10 (6 %) pacientes que progresaron a LMA en el grupo de Eltrombopag y placebo, respectivamente. En el análisis final, la supervivencia global fue favorable en el grupo placebo: un total de 57 (32 %) pacientes murieron en el grupo de Eltrombopag frente a 51 (29 %) pacientes en el grupo placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos de Eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver "Datos de toxicidad Preclínica").

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

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con determinaciones serológicas

Eltrombopag es una sustancia altamente coloreada y tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. En pacientes bajo tratamiento con Eltrombopag han sido reportadas la decoloración del suero y la interferencia con la determinación de bilirrubina total y de creatinina. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, una evaluación contemporánea de los valores de Aminotransferasas puede ayudar a determinar la validez de los bajos valores de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica y debe evaluarse el valor de urea sanguínea en caso de un inesperado valor aumentado de creatinina sérica. La reevaluación utilizando otro método puede también contribuir a la determinación de la validez de los resultados.

PRECAUCIONES

Interacciones

Efectos de otros fármacos sobre PERTROMB

Ciclosporina:

Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de Ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) se observó una disminución de la exposición a Eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis de PERTROMB en función del recuento plaquetario del paciente (ver



“POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION”). Al coadministrar PERTROMB con la Ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de PERTROMB en función de estos recuentos.

Cationes polivalentes (quelación):

El Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES"). Para evitar una reducción significativa de la absorción de PERTROMB, este debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos y los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Lopinavir/Ritonavir:

La coadministración de Eltrombopag con Lopinavir/Ritonavir puede causar un descenso en la concentración de Eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos; la coadministración de una dosis única de 100 mg de Eltrombopag con dosis repetidas de Lopinavir/Ritonavir de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del ABCinf del 17 % (IC del 90 %: 6,6 %, 26,6 %).

Por consiguiente, la administración de PERTROMB junto con Lopinavir/Ritonavir debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de PERTROMB.

Inhibidores de proteasa de HCV:

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 altera de manera clínicamente significativa la exposición plasmática de Eltrombopag.

Efecto de PERTROMB sobre otros fármacos

Rosuvastatina:

La administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante cinco días con una dosis única de 10 mg de Rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y la BCRP), a 39 adultos sanos aumentó la Cmax plasmática un 103 % (IC del 90 %: 82 %, 126 %) y el ABCinf un 55 % (IC del 90 %: 42 %, 69 %). Cuando se administra junto con Eltrombopag, debe considerarse una reducción de la dosis de Rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con comprimidos de Eltrombopag se ha recomendado reducir un 50 % la dosis de Rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de PERTROMB y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

Sustrato del Citocromo P450:



La administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante siete días a 24 varones sanos no dio lugar a inhibición ni inducción del metabolismo de los sustratos de prueba de las formas 1A2 (Cafeína), 2C19 (Omeprazol), 2C9 (Flurbiprofeno) y 3A4 (Midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de Eltrombopag y sustratos de CYP450, ya sean inductores o inhibidores.

Inhibidores de proteasa de HCV:

La coadministración de una única dosis de 200 mg de Eltrombopag junto con 750 mg de Telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática a Telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de Eltrombopag junto con 800 mg de Boceprevir cada 8 horas no alteró el ABCinf, incrementó la Cmax un 19 % y disminuyó la Cmin un 32 %. No se requiere ajuste de dosis cuando PERTROMB es coadministrado con Telaprevir o Boceprevir.

Interacciones con bebidas y alimentos

La administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el ABCinf plasmática un 59 % (IC del 90 %: 54 %, 64 %) y la Cmax un 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática de Eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Embarazo, lactancia y mujeres y hombres en edad fértil

Embarazo

Resumen de riesgo

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado al fármaco. En estudios de toxicidad reproductiva y en el desarrollo en animales, la administración oral de Eltrombopag a conejos y ratas preñadas durante la organogénesis resultó en el desarrollo de toxicidad en ratas (ver "DATOS EN ANIMALES"). Se desconoce el efecto que pueda tener el efecto que pueda tener el Eltrombopag en el embarazo humano. Las mujeres embarazadas o en edad reproductiva deben ser aconsejadas acerca del potencial riesgo de PERTROMB al feto. PERTROMB sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal, se administró Eltrombopag por vía oral a animales preñados durante la organogénesis. En ratas, la dosis toxica maternal de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día) resultó en una disminución del peso fetal y un ligero aumento de la incidencia de la variación fetal de costilla cervical. No se observó evidencia de malformaciones estructurales mayores. En conejos, no hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal o teratogenicidad con una dosis de hasta 150 mg/kg/día (0,5 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y 0,3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día).

En un estudio de toxicidad pre y postnatal en ratas preñadas, Eltrombopag fue administrado por vía oral desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia. No se observaron efectos adversos en la función reproductiva materna o en el desarrollo de la descendencia a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica humana basada en el ABC de pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y similar en el ABC de pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día). Eltrombopag fue detectada en el plasma de la descendencia. Las concentraciones plasmáticas en las crías incrementaron la dosis, luego de la administración de la droga a la generación inicial (F0).

Periodo de lactancia

Resumen del riesgo

No se dispone de información acerca de la presencia de Eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Sin embargo, Eltrombopag fue detectado en las crías de ratas en periodo de lactancia 10 días postparto, sugiriendo el potencial de transferencia durante la lactancia. Se debe decidir si discontinuar la lactancia o continuar/suspender la terapia con PERTROMB, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

En base a estudios sobre la reproducción en animales, Eltrombopag puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas (ver "EMBARAZO"). Las mujeres sexualmente activas o en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz (métodos que resulten en una tasa de embarazo menor a 1 %) durante su tratamiento con PERTROMB y por al menos 7 días después de terminar el tratamiento con PERTROMB.

Infertilidad



En base a estudios en animales, Eltrombopag no tiene efecto sobre la fertilidad (ver "DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA"). Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas a dosis de 2 y 3 veces, respectivamente, en la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI con una dosis de 75 mg/día y en pacientes con Hepatitis C crónica con una dosis de 100 mg/día (ver "DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Trombocitopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de Eltrombopag fue evaluada utilizando el conjunto de estudios doble ciego, comparativos con placebo TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los cuales 403 pacientes fueron expuestos a Eltrombopag y 179 a placebo y adicionalmente, con los datos de los estudios sin enmascaramiento TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de ocho años (en EXTEND). Las reacciones adversas del fármaco de la población adulta con PTI del estudio están mostradas en la Tabla 10.

La seguridad de Eltrombopag se ha demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica previamente tratada. El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos partes, una con doble ciego y otra sin enmascaramiento. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron Eltrombopag (n = 63) o un placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres partes, de cohortes escalonadas, sin enmascaramiento y doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron Eltrombopag (n = 44) o un placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas al fármaco que se reportaron adicionalmente en la población pediátrica con PTI en estudio están detalladas en la Tabla 11.

Trombocitopenia asociada a la infección por HCV en pacientes adultos

El ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y el ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron dos estudios multicéntricos aleatorizados, con doble ciego y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Eltrombopag en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble ciego durante la segunda parte del ENABLE 1 (n = 450 con Eltrombopag y n = 232 con placebo) y el ENABLE 2 (n = 506 con Eltrombopag y n = 253 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble ciego, n = 955 con Eltrombopag y n = 484 con placebo).

Anemia Aplásica Severa sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo se evaluó la seguridad de Eltrombopag administrado en combinación con h-ATG y Ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad terapia inmunodepresora (es decir, ATG, Alemtuzumab o Ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Eltrombopag, h-ATG y Ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de Eltrombopag una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y Ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de Ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado repuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Eltrombopag en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7 % de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. En la Tabla 13 se presenta un resumen del perfil de seguridad.

Anemia Aplásica Severa Refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Eltrombopag en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un ensayo de un solo grupo y sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26 %) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16 %) durante más de un año.

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

A continuación, se citan las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia que se han identificado en estudios clínicos publicados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas están clasificadas según su frecuencia, siendo las primeras las más frecuentes. Las categorías de frecuencia para cada reacción adversa están basadas en la conversión (CIOMS III):

Muy frecuente	≥ 1 de cada 10 pacientes
Frecuente	≥ 1 de cada 100 pacientes y < 1 de cada 10 pacientes
Poco frecuente	≥ 1 de cada 1000 pacientes y < 1 de cada 100 pacientes
Rara	≥ 1 de cada 10000 pacientes y < 1 de cada 1000 pacientes
Muy rara	< 1 de cada 10000 pacientes

A continuación, se presentan las reacciones adversas que se han identificado en pacientes tratados con Eltrombopag:

Tabla 10. Reacciones adversas en la población adulta de los estudios sobre PTI

Reacción Adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	3,7	<i>Frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Náuseas	11,1	<i>Muy frecuente</i>
Vómitos	7,4	<i>Frecuente</i>
Sequedad de boca	1,0	<i>Frecuente</i>
Trastornos oculares		
Cataratas	5,2	<i>Frecuente</i>
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de la alanina-Aminotransferasa	10,7	<i>Muy frecuente</i>
Hiperbilirrubinemia	9,9	<i>Frecuente</i>
Aumento de la Aspartato-aminotransferasa	9,8	<i>Frecuente</i>
Daño hepático inducido por medicamentos	0,1	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	2,9	<i>Frecuente</i>
Exantema	1,7	<i>Frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	8,7	<i>Frecuente</i>
Dolor osteomuscular (incluyendo Dolor torácico osteomuscular)	3,9	<i>Frecuente</i>
Mialgia	3,9	<i>Frecuente</i>
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	4,7	<i>Frecuente</i>
Microangiopatía trombótica con falla renal aguda	0,1	<i>Poco frecuente</i>

Estas reacciones adversas adicionales fueron observadas en la población pediátrica.

Tabla 11. Reacciones adversas adicionales en la población pediátrica de los estudios sobre PTI (de 1 a 17 años de edad)

Reacción Adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías	55,1	<i>Muy frecuente</i>

respiratorias altas		
Rinofaringitis	8,7	<i>Frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	14,0	<i>Muy frecuente</i>
Dolor Bucofaríngeo	9,7	<i>Frecuente</i>
Rinorrea	4,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26,4	<i>Muy frecuente</i>
Dolor de dientes	6,1	<i>Frecuente</i>
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Fiebre	16,4	<i>Muy frecuente</i>

Tabla 12. Reacciones adversas en la población de los estudios sobre HCV (Eltrombopag en combinación con tratamiento antiviral con Interferón)

Reacción Adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	39,7	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	16,8	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24,2	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos oculares		
Cataratas	3,2	<i>Frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	15,6	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20,2	<i>Muy frecuente</i>
Diarrea	18,4	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	16,9	<i>Muy frecuente</i>
Falla hepática	1,1	<i>Frecuente</i>
Daño hepático inducido por medicamentos	1,2	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	18,6	<i>Muy frecuente</i>
Alopecia	11,5	<i>Muy frecuente</i>
Erupción cutánea	3,6	<i>Frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Mialgia	12,5	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Cansancio	28,6	<i>Muy frecuente</i>



Fiebre	29,4	<i>Muy frecuente</i>
Escalofríos	13,1	<i>Muy frecuente</i>
Astenia	17,0	<i>Muy frecuente</i>
Edema	10,1	<i>Muy frecuente</i>
Síndrome pseudogripal	17,4	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa portal)	3,3	<i>Frecuente</i>

Tabla 13. Reacciones adversas en la población de los estudios anemia aplásica severa refractaria

Reacción Adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	26,1	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos oculares		
Cataratas	2,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Dolor bucofaríngeo	19,3	<i>Muy frecuente</i>
Tos	15,2	<i>Muy frecuente</i>
Rinorrea	7,0	<i>Frecuente</i>
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30,7	<i>Muy frecuente</i>
Diarrea	19,2	<i>Muy frecuente</i>
Dolor abdominal	16,6	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de las Transaminasas	23,6	<i>Muy frecuente</i>
Hiperbilirrubinemia	7,1	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	5,2	<i>Frecuente</i>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14,6	<i>Muy frecuente</i>
Dolor de extremidades	14,0	<i>Muy frecuente</i>
Espasmos musculares	9,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Cansancio	32,1	<i>Muy frecuente</i>
Mareos	11,6	<i>Muy frecuente</i>
Fiebre	14,0	<i>Muy frecuente</i>

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

Población con Anemia Aplásica Severa sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora

La única reacción adversa asociada a Eltrombopag que se notificó en los pacientes con AAS sin tratamiento previo con terapia inmunodepresora y que no se había notificado ya en la población experimental de pacientes con AAS refractaria es el cambio del color de la piel, incluida la hiperpigmentación cutánea (5,4 %). En los pacientes con AAS sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora, los casos de bilirrubinemia elevada, se notificaron con más frecuencia (17,4 %) que en la población experimental de pacientes con AAS refractaria (véase la Tabla 13).

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

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Eltrombopag en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos fue similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10 %) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que experimentaron una anomalía citogenética: en 7 se detectó una pérdida del cromosoma 7, y 6 de las pérdidas se produjeron en un plazo de 6,1 meses, 4 presentaron aberraciones cromosómicas de significancia incierta: 3 pacientes tuvieron delección del cromosoma 13, que se considera factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un 1 paciente tuvo en el seguimiento a 5 años una evaluación de la médula ósea con características de displasia con hiperplasia, relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Eltrombopag entre el día 1 y el mes 6, 7 pacientes tuvieron una nueva anomalía citogenética informada, de los cuales 4 presentaron pérdida del cromosoma 7 dentro de los 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se



debieron a la enfermedad primaria, a la terapia inmunodepresora o al tratamiento con Eltrombopag.

Reacciones adversas de notificación espontáneas y casos de la literatura (Frecuencia desconocida)

Desde la aprobación de Eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas y de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que se tratan de notificaciones reportadas voluntariamente de una población de tamaño indeterminado, no es posible estimar las frecuencias con certeza, por lo que han sido categorizadas como *Desconocida*. Las reacciones adversas listadas a continuación por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRa.

Tabla 14. Reacciones adversas identificadas durante el periodo de postcomercialización de Eltrombopag

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Decoloración de la piel*
<i>*En pacientes que toman Eltrombopag, se observó decoloración de la piel reversible incluyendo hiperpigmentación y coloración amarillenta de la piel con dosis de Eltrombopag mayores a 100 mg por día. La decoloración de la piel se observó especialmente en los pacientes que toman Eltrombopag para las indicaciones que requieren la administración de altas dosis de Eltrombopag incluyendo el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa.</i>

SOBREDOSIFICACION

En los ensayos clínicos hubo un caso de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 mg de Eltrombopag. Los eventos adversos notificados fueron erupción leve, bradicardia transitoria, cansancio y Transaminasas elevadas. Las enzimas hepáticas, medidas entre los días 2 y 18 después de la ingestión, alcanzaron un máximo de 1,6 x LSN en el caso de la AST, 3,9 x LSN en el caso de la ALT y 2,4 x LSN en el caso de la bilirrubina total. El recuento de plaquetas el día 18 después de la ingestión fue de 672000/uL y la cifra máxima fue de 929000/uL. Todos los eventos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y producir complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, tal como preparaciones con calcio, aluminio, o magnesio para quelar a Eltrombopag y, de esta forma, limitar la absorción. Es necesario hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. El tratamiento con Eltrombopag se reanudará de acuerdo con las

recomendaciones relativas a la posología y la forma de administración (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

-Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

PRESENTACIONES

PERTROMB 50 mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos en blisters aluminio - aluminio. Uso exclusivo hospitalario 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

***ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA***

***MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.288

Everex Argentina S.A. Garcia de Cossio 6160/62/64 (C1408EWN), CABA. República Argentina.

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel – Farmacéutica.

Elaborado en: Laboratorio Schafer S.A. 25 de mayo 259 (E2840), Gualeguay, Entre Ríos, Argentina.



Acondicionador: Laboratorios MacPharma S.A., La paz 1151 (B1640CXI), Martínez,
Buenos Aires, Argentina.
Everex Argentina S.A. Garcia de Cossio 6160/62/64 (C1408EWN), CABA. República
Argentina.

Ultima revisión: 09/2021





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. PERTROMB EX-2021-87189333- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.06 17:56:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 17:56:56 -03:00

INFORMACION PARA PACIENTE

PERTROMB ELTROMBOPAG 50 MG Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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.

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 perjudicarlos.

Si presenta algún efecto secundario grave o alguno que no figura en la lista incluida en este prospecto, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es PERTROMB y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes y durante su tratamiento con PERTROMB?
3. ¿Cómo tomar PERTROMB?
4. Posibles efectos adversos.
5. ¿Cómo conservar PERTROMB?
6. Información adicional

1. ¿Qué es PERTROMB y para qué se utiliza?

¿Qué es PERTROMB?

PERTROMB contiene la sustancia activa Eltrombopag olamina, la cual pertenece al grupo de medicinas llamadas "agonistas del receptor de Trombopoyetina".

PERTROMB es un medicamento que se utiliza para aumentar el recuento de plaquetas, un tipo de células sanguíneas que ayudan a reducir o prevenir las hemorragias.



¿Para qué se utiliza PERTROMB?

PERTROMB se puede utilizar en adultos y en niños mayores de 6 años para tratar un trastorno llamado púrpura Trombocitopénica Inmunitaria (Idiopática) (PTI), que se caracteriza por una disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia). Los síntomas que pueden presentar los pacientes con PTI son puntitos rojos, redondos y planos localizados bajo la piel (petequias), hematomas (púrpura), sangrado de nariz, sangrado de encías e imposibilidad de detener la hemorragia tras un corte o una herida.

Muchos pacientes con infección por el Virus de la Hepatitis C (HCV) tienen un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia) no solo como consecuencia de la enfermedad, sino también a causa de algunos de los medicamentos administrados para tratarla.

El uso de PERTROMB en adultos para aumentar y mantener el recuento de plaquetas antes de empezar el tratamiento antiviral contra la hepatitis C y durante el mismo aumenta las posibilidades de que el paciente reciba el tratamiento antiviral con la dosis y la duración óptimas.

PERTROMB puede utilizarse para tratar la Anemia Aplásica Severa (AAS):

- En combinación con la terapia inmunodepresora estándar, como tratamiento de primera línea en los adultos y niños de 6 años en adelante.
- En los adultos, cuando otros medicamentos para tratar la AAS no han sido suficientes eficaces.

La anemia aplásica severa es una enfermedad en donde se encuentra dañada la médula ósea, causando una deficiencia de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia).

¿Cómo funciona PERTROMB?

En el cuerpo, una hormona llamada "Trombopoyetina" estimula la producción de plaquetas, mediante la unión a ciertos receptores en la médula ósea. PERTROMB puede conducir a un incremento en la producción de plaquetas.

2. ¿Qué necesita saber antes y durante su tratamiento con PERTROMB?

Siga todas las instrucciones que su médico le haya dado cuidadosamente. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Advertencia y precauciones:

Si alguna de las siguientes situaciones le aplica, dígaselo a su médico antes de comenzar el tratamiento con PERTROMB:

- Si usted tiene problemas de hígado. Es posible que necesite una dosis más baja de PERTROMB.
- Si está tomando junto con PERTROMB tratamientos a base de interferón para tratar el recuento bajo de plaquetas debido a la hepatitis C. Algunos problemas hepáticos pueden empeorar.



- Si usted tiene antecedentes de formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo, que obstruye la circulación de la sangre (trombosis), o si sabe que las trombosis son frecuentes en su familia.
- Si usted tiene alguna otra condición de la sangre, como por ejemplo, síndromes mielodisplásicos (SMD). Su médico le realizará las pruebas necesarias para comprobar que usted no tiene esta condición de la sangre antes de comenzar su tratamiento con PERTROMB. Si usted padece SMD y toma PERTROMB, es posible que empeore su SMD.
- Si tiene antecedentes de problemas de vista (cataratas).
- Si usted se ha sometido a cirugía para extirpar su bazo (esplenectomía).
- Si usted tiene problemas de hemorragias.
- Si usted es de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses o coreanos). Puede que necesite una dosis menor de PERTROMB.

Informe a su médico de inmediato si usted presenta alguno de estos síntomas durante su tratamiento con PERTROMB:

- Si usted experimenta síntomas causados por problemas hepáticos, como coloración amarilla de piel o el blanco de los ojos (ictericia), oscurecimiento inusual de la orina, cansancio inusual, dolor en la parte superior derecha del área del estómago.
- Si usted experimenta síntomas causados por un coágulo sanguíneo, tales como hinchazón, dolor o sensibilidad en una de sus piernas.

Monitoreo durante el tratamiento con PERTROMB

En el comienzo del tratamiento, es esperable que se realice un monitoreo frecuente del recuento de plaquetas y otros parámetros de la sangre de rutina, tales como enzimas hepáticas.

En estudios en animales se observó que Eltrombopag provocaba la aparición de cataratas (opacificación del cristalino del ojo). En ensayos clínicos en pacientes con infección por el HCV también se ha observado un mayor riesgo de cataratas. Es posible que el médico aconseje que su revisión oftalmológica regular incluya un examen específico de detección de cataratas.

Su doctor puede recomendar el monitoreo de su función hepática y de sus componentes sanguíneos antes y durante su tratamiento.

Si padece anemia aplásica severa, la médula ósea puede transformarse y presentar otras enfermedades. Es probable que el médico vigile la evolución de la AAS para detectar la aparición de esos eventos.

Población de edad avanzada (65 años y mayores)

Existe información limitada acerca del uso de Eltrombopag en pacientes de 65 años y mayores. Si usted tiene 65 años o más, debe utilizar PERTROMB con cuidado.

Niños (6 a 17 años)

PERTROMB puede ser usado en niños entre 6 y 17 años para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (PTI).

No se recomienda el uso PERTROMB en niños con el virus de la Hepatitis C (HCV) para el tratamiento del recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).

PERTROMB se puede utilizar con la terapia inmunosupresora estándar en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad como tratamiento de primera línea para la anemia aplásica severa.

PERTROMB no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes con un recuento de células sanguíneas bajo causado por Anemia Aplásica Severa cuando otros medicamentos para tratar AAS no han funcionado lo suficientemente bien.

Uso de otros fármacos

Dígale a su médico si usted está recibiendo o ha recibido recientemente otras medicinas. Esto incluye aquellas obtenidas sin una prescripción médica y vitaminas.

Hay algunos grupos de medicamentos, incluidos los de venta con y sin receta y las vitaminas, que interactúan con PERTROMB, motivo por el que no debe administrarse al mismo tiempo que PERTROMB o que hacen necesario un ajuste de la dosis durante el tratamiento. Estos medicamentos abarcan productos de los siguientes grupos:

- Antiácidos para el tratamiento de la úlcera gástrica o el ardor de estómago.
- Algunos fármacos utilizados para disminuir el colesterol (estatinas), minerales como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc, presentes en los suplementos minerales.

Algunas familias de fármacos requieren mediciones adicionales del recuento de plaquetas, lo cual incluye al Lopinavir/Ritonavir (para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y a la ciclosporina (utilizada en el marco de trasplantes o enfermedades inmunitarias)).

Consulte a su médico en caso de no estar seguro si el medicamento que se encuentra recibiendo está incluido en el listado anterior.

Toma de PERTROMB con alimentos y bebidas

El calcio ingerido afecta la absorción de PERTROMB. No tome PERTROMB con alimentos con alto contenido de calcio. PERTROMB puede tomarse con alimentos, con un bajo contenido de calcio, tales como:

- Frutas como el ananá, las uvas pasas y las frutillas.
- Jamón magro, pollo o ternera.
- Jugos de frutas, leche de soja y cereales no enriquecidos (<no enriquecidos> significa sin calcio, magnesio o hierro añadidos).



Comente esta cuestión con el médico; le aconsejará sobre los alimentos más adecuados mientras esté en tratamiento con PERTROMB.

No tome PERTROMB durante las dos horas anteriores y las cuatro horas posteriores a la administración de:

- Antiácidos para tratar la indigestión.
- Suplementos de minerales, como aluminio, calcio, hierro, magnesio selenio o zinc.
- Productos lácteos.

Si lo hace, el medicamento no se absorberá correctamente en el organismo.

Una manera de evitar cualquier problema sería tomar estos productos por la mañana y PERTROMB por la noche. Si tiene alguna duda, consulte al médico.

Embarazo y lactancia

El uso de PERTROMB durante el embarazo sólo es recomendado si es justificado por una necesidad médica, ya que se desconoce el efecto de PERTROMB en el embarazo. Utilice un método anticonceptivo fiable (para evitar el embarazo).

Si usted está embarazada, piensa que podría estarlo o está planeando tener un bebé, consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Si queda embarazada durante el tratamiento con PERTROMB, informe al médico inmediatamente.

Se recomienda a las madres no amamantar a sus hijos mientras tomen PERTROMB. Se desconoce si PERTROMB pasa a la leche materna.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Mujeres en edad fértil y pacientes varones

PERTROMB puede dañar al bebé antes del nacimiento. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con PERTROMB y al menos 7 días después de haber terminado el mismo. Consulte a su médico acerca de las diferentes opciones de métodos anticonceptivos efectivos.

3. ¿Cómo tomar PERTROMB?

Tome siempre PERTROMB exactamente como le haya indicado el médico. En caso de duda, consulte al médico.

¿Cuánto PERTROMB tomar?

- Tome PERTROMB exactamente como le indique su médico. Su médico le recetará la dosis de comprimidos de PERTROMB adecuada para usted.
- Si su médico le receta los comprimidos de PERTROMB, tómelos enteros. A los comprimidos de PERTROMB no los divida, mastique, triture ni mezcle con alimentos o líquidos.



- No deje de tomar PERTROMB sin consultarlo antes con su médico. No modifique la dosis ni la pauta posológica para tomar PERTROMB a menos que su médico se lo indique.
- Tome PERTROMB como mínimo 2 horas antes o 4 horas después de consumir productos lácteos o jugos enriquecidos con calcio.
- Si se olvida de una dosis de PERTROMB, espere y tome la siguiente dosis programada. No tome más de 1 dosis de PERTROMB al día.
- Si toma demasiado PERTROMB, podría tener un riesgo mayor de sufrir efectos secundarios graves. Llame inmediatamente a su médico.
- Su médico le hará un recuento de plaquetas durante el tratamiento con PERTROMB y cambiará su dosis de PERTROMB según sea necesario.
- Informe a su médico sobre cualquier moretón o hemorragia que suceda mientras tome PERTROMB y después de dejar de tomarlo.

Si tiene AAS, es posible que su médico realice pruebas de control de la médula ósea durante el tratamiento con PERTROMB.

No debe tomar más PERTROMB de lo que su médico le haya receta.

Su médico le recetará la terapia inmunosupresora adecuada además de PERTROMB.

El médico adaptará la dosis de PERTROMB en función de la respuesta al tratamiento; es posible que le recomiende aumentar o disminuir su dosis diaria de PERTROMB de acuerdo a su respuesta o a si usted tiene problemas renales, hepáticos u otros o si usted es una persona de edad avanzada.

¿Cuándo tomar PERTROMB?

PERTROMB debe tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales como aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc. Una manera de evitar cualquier problema sería tomar estos productos por la mañana y PERTROMB por la noche.

¿Cómo tomar PERTROMB?

Los comprimidos recubiertos de PERTROMB deben tomarse con agua una vez al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora.

Tomar PERTROMB a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuando debe tomarlo.

Si olvido tomar PERTROMB

Si un día olvida tomar una dosis, no tome una dosis doble para compensar; simplemente, reanude el tratamiento al día siguiente con la dosis programada.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de PERTROMB, consulte a su médico.

¿Durante cuánto tiempo tomar PERTROMB?



No deje de tomar PERTROMB hasta que el médico se lo indique.

Si deja de tomar PERTROMB

Si el médico le dice que interrumpa el tratamiento con PERTROMB le harán controles semanales del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Si tiene alguna otra pregunta o duda sobre el uso de PERTROMB consulte al médico.

Si toma más PERTROMB de lo debido

Si usted ha tomado más PERTROMB o si accidentalmente alguien ha tomado su medicamento, póngase en contacto con el médico o el Centro de Atención para recibir instrucciones. Muestre el envase de PERTROMB al médico, es posible que sea necesario recibir tratamiento médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

-Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

4. Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes que reciban tratamiento con PERTROMB pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

- **Aumento del riesgo de progresión de una afección precancerosa llamada Síndrome Mielodisplásico (MSD) a Leucemia Mielógena Aguda (LMA).** PERTROMB no debe utilizarse en personas con una afección precancerosa llamada Síndrome Mielodisplásico (SMD). Si tiene SMD y recibe PERTROMB, tiene un riesgo mayor de que su SMD empeore y se convierta en un cáncer de la sangre llamado LMA. Si su SMD empeora y se convierte en LMA, puede tener un mayor riesgo de muerte por la LMA.
- **Número alto de plaquetas y mayor riesgo de formación de coágulos.** El riesgo de padecer un coágulo sanguíneo aumenta si el número de plaquetas es demasiado elevado durante el tratamiento con PERTROMB. El riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo también puede aumentar durante el tratamiento con PERTROMB si presenta un número normal o bajo de plaquetas. Puede padecer problemas graves o morir a causa de algunos tipos de coágulos sanguíneos, como coágulos que viajan a los pulmones o que causan ataques al corazón o accidentes cerebrovasculares. Su médico le controlará el número de plaquetas y cambiará su dosis de PERTROMB o suspenderá su uso si su número de plaquetas aumenta demasiado. Informe inmediatamente a su médico si tiene signos y síntomas de un



coágulo sanguíneo en la pierna, como hinchazón, dolor o dolor a la palpación en la pierna.

- Las personas con enfermedad hepática crónica pueden tener riesgo de sufrir un tipo de coágulo sanguíneo en la zona del estómago (abdomen). Comuníquese inmediatamente a su médico si tiene dolor de estómago (abdomen), náuseas, vómitos o diarrea, ya que estos pueden ser síntomas de este tipo de coágulo sanguíneo.
- **Cataratas nuevas o que empeoran (opacidad del cristalino del ojo).** Las cataratas nuevas o que empeoran pueden producirse en las personas que toman PERTROMB. Su médico le hará una exploración de sus ojos antes y durante el tratamiento con PERTROMB. Informe a su médico acerca de cualquier cambio en su visión mientras esté tomando PERTROMB.

Los efectos secundarios más frecuentes de PERTROMB en adultos y niños son:

- Recuentos bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Tos
- Náuseas
- Cansancio
- Fiebre
- Cefalea
- Valores anómalos de las pruebas de la función hepática
- Diarrea

Las pruebas analíticas pueden indicar alteraciones anómalas en las células de la médula ósea.

Informe a su médico si tiene cualquier efecto secundario que le molesta o no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PERTROMB. Para obtener más información, pregunte a su médico.

Pida consejo a su médico sobre los efectos secundarios.

Si alguno de los anteriores efectos adversos lo afectan gravemente, o si nota algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquelo al médico.

5. Conservación

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

6. Información adicional

Presentaciones



PERTROMB 50 mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos en blisters aluminio- aluminio. Uso exclusivo hospitalario 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Composición

PERTROMB 50 mg: Cada comprimido recubierto contiene Eltrombopag olamina 63,8 mg (equivalentes a 50,0 mg de Eltrombopag). Excipientes: Celulosa microcristalina, Manitol, Almidón glicolato sódico, Povidona K30, Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Polietilenglicol 3000, Lecitina, Óxido de hierro rojo (CI 77491)

***ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA***

***MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.288

Everex Argentina S.A. Garcia de Cossio 6160/62/64 (C1408EWN), CABA. República Argentina.

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel – Farmacéutica.

Elaborado en: Laboratorio Schafer S.A. 25 de mayo 259 (E2840), Gualeguay, Entre Ríos, Argentina.

Acondicionador: Laboratorios MacPharma S.A., La paz 1151 (B1640CXI), Martínez, Buenos Aires, Argentina.

Everex Argentina S.A. Garcia de Cossio 6160/62/64 (C1408EWN), CABA. República Argentina.

Última revisión: 09/2021





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. PERTROMB EX-2021-87189333- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.06 17:57:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 17:57:20 -03:00