



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49315620-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-49315620-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ELOPAG / ELTROMBOPAG, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 58.856.

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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. para la especialidad medicinal que se denominará ELOPAG, la nueva concentración de ELTROMBOPAG (como ELTROMBOPAG olamina) 50 mg, cuya composición para los excipientes será: NÚCLEO: MANITOL 59,40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 507,40 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 6,40 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 56,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 7,00 mg; CUBIERTA: ALCOHOL POLIVINILICO 8,40 mg, POLIETILENGLICOL 4,41 mg, DIOXIDO DE TITANIO (CI N° 77891) 3,78 mg, TALCO 3,15 mg, ÓXIDO DE HIERRO ROJO (CI N° 77491) 0,63 mg, ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N° 77492) 0,63 mg; a expenderse en BLISTER ALU/ALU; en envase conteniendo 14, 28 u 84 comprimidos recubiertos; efectuándose su elaboración en: VICROFER S.R.L. (Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando) Elaboración del granel - Acondicionamiento primario; TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. (Av. Eva Perón 5824/30) Acondicionamiento secundario; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un periodo de vida útil de TREINTA Y SEIS (36) MESES, conservar a temperatura ambiente menor 25°C.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los proyectos de rótulo según GEDO N° IF-2022-29931704-APN-DERM#ANMAT, rótulo según GEDO N° IF-2022-29931830-APN-DERM#ANMAT, Prospecto según GEDO N° IF-2022-29932031-APN-DERM#ANMAT, e Información paciente según GEDO N° IF-2022-29932124-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 58.856, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscribáse las nuevas concentraciones 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-2020-49315620-APN-DGA#ANMAT

rp



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **ELOPAG® 50 mg** contiene: Eltrombopag Olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**ELOPAG®, Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.**

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 58.856**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 28 y 84 comprimidos recubiertos.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** ROTULO SECUNDARIO PROD. ELOPAG EX-2020-49315620- -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: 2022.03.29 18:10:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.29 18:10:38 -03:00



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER**

**TUTEUR**  
**ELTROMBOPAG 50 mg**

Lote:  
Vencimiento:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** ROTULO PRIMARIO PROD. ELOPAG EX-2020-49315620- -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: 2022.03.29 18:10:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.29 18:10:51 -03:00



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **ELOPAG® 25** contiene: Eltrombopag Olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **ELOPAG® 50** contiene: Eltrombopag Olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos.  
Código ATC: B02BX05.

**INDICACIONES**

**Púrpura Trombocitopénica Inmune**

**ELOPAG®** está indicado para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI) de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico en pacientes mayores de 1 año que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

**Trombocitopenia asociada a Hepatitis C crónica**

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

**Anemia Aplásica Grave**

**ELOPAG®** está indicado en pacientes adultos con Anemia Aplásica Grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o que han recibido varios tratamientos, y no son candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

**ELOPAG®** está indicado para el tratamiento de AAG en primera línea en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años en combinación con terapia inmunosupresora estándar.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

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

**Eficacia clínica y seguridad**





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

La eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratados, se evaluó en dos estudios Fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo (Estudios 1 y 2), y en dos estudios abiertos (Estudios 3 y 4). En total, se administró Eltrombopag a 277 pacientes con PTI durante al menos 6 meses y a 202 pacientes durante al menos 1 año.

**Púrpura Trombocitopénica Inmune**

**Estudios clínicos doble ciego controlados por placebo**

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

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

La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 16000/ $\mu$ l para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de Eltrombopag se mantuvo sobre 50000/ $\mu$ l en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el día 15. En comparación, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo placebo permaneció  $< 30000$ / $\mu$ l durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50000- 400000/ $\mu$ l en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con Eltrombopag durante el período de tratamiento de 6 meses ( $p < 0,001$ ). El 54% de los pacientes tratados con Eltrombopag y el 13% de los tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52% y un 16% de los pacientes que respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses.

**Tabla 1: Resultados de eficacia secundarios del Estudio 1**

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas $\geq 50000$ a 400000/ $\mu$ l, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con $\geq 75\%$ de evaluaciones en el intervalo establecido (50000 a 400000/ $\mu$ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de $p^a$	$< 0,001$	
Pacientes con sangrado (grados 1-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor de $p^a$	$0,012$	
Pacientes con sangrado (grados 2-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor de $p^a$	$0,002$	
Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de $p^a$	$0,001$	
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentaron reducir/interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
Valor de $p^a$	$0,016$	

<sup>a</sup> Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización





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

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

En el Estudio 2, la variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta  $\geq 50000/\mu\text{l}$  en el día 43 desde un valor basal de  $< 30000/\mu\text{l}$ ; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas  $> 200000/\mu\text{l}$  se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI previamente tratados se aleatorizaron en proporción 2:1, a Eltrombopag (n=76) o placebo (n=38).

**Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio 2**

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
<b>VARIABLES PRINCIPALES CLAVE</b>		
Pacientes elegibles para el análisis de eficacia, n	73	37
Pacientes con recuento de plaquetas $\geq 50000/\mu\text{l}$ después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de $< 30000/\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valor de $p^a$	$< 0,001$	
<b>VARIABLES SECUNDARIAS CLAVE</b>		
Pacientes con evaluación de sangrado en el día 43, n	51	30
Sangrado (grados 1-4 de la OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valor de $p^a$	0,029	

<sup>a</sup>Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

En ambos Estudios 1 y 2, la respuesta a Eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal ( $\leq 15000/\mu\text{l}$ ,  $> 15000/\mu\text{l}$ ) en la aleatorización.

En los Estudios 1 y 2, en el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal  $\leq 15000/\mu\text{l}$ , la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido ( $> 50000/\mu\text{l}$ ), aunque en ambos estudios, el 43% de estos pacientes tratados con Eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el Estudio 1, el 42% de los pacientes con recuento de plaquetas basal  $\leq 15000/\mu\text{l}$  tratados con Eltrombopag respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses. Del 42 al 60% de los pacientes tratados con Eltrombopag en el Estudio 1 recibieron 75 mg desde el día 29 hasta el final del tratamiento.

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

En el estudio de extensión, abierto (Estudio 4) se administró Eltrombopag a 302 pacientes con PTI; 218 pacientes completaron 1 año, 180 2 años, 107 3 años, 75 4 años, 34 5 años y 18 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal fue de  $19000/\mu\text{l}$  antes de iniciar la administración con Eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas al 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio, fueron de  $85000/\mu\text{l}$ ,  $85000/\mu\text{l}$ ,  $105000/\mu\text{l}$ ,  $64000/\mu\text{l}$ ,  $75000/\mu\text{l}$ ,  $119000/\mu\text{l}$  y  $76000/\mu\text{l}$ , respectivamente.



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

**Población pediátrica (de 1 a 17 años)**

La seguridad y la eficacia de Eltrombopag en pacientes pediátricos fue investigada en dos estudios (Estudios 5 y 6).

En el Estudio 5 la variable principal fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de pacientes que recibieron Eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron niveles plaquetarios  $\geq 50000/\mu\text{l}$  durante al menos 6 de 8 semanas (sin tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 durante el período aleatorizado doble ciego. Los pacientes presentaban diagnóstico de PTI de al menos un año de evolución, con refractariedad o recaída tras un tratamiento o con imposibilidad para continuar con otros tratamientos para la PTI por razones clínicas y presentaban recuentos plaquetarios a  $< 30000/\mu\text{l}$ . Se aleatorizaron 92 pacientes en tres cohortes de edades (2:1) con Eltrombopag (n=63) o con placebo (n=29). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con Eltrombopag (40%) en comparación con placebo (3%) alcanzaron la variable principal [Razón de Odds (OR): 18,0 (IC 95%: 2,3- 140,9)  $p < 0,001$ ] que fue similar en las tres cohortes de edad (ver **Tabla 3**).

**Tabla 3: Tasas de respuesta plaquetaria sostenida por cohorte de edad en pacientes pediátricos con PTI crónica**

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

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

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

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

En el Estudio 6 la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios  $\geq 50000/\mu\text{l}$  al menos una vez entre la semana 1 y la 6 del período de aleatorización. Los pacientes fueron diagnosticados con PTI de al menos 6 meses y eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI con un recuento plaquetario  $< 30000/\mu\text{l}$  (n=67). Durante el período de aleatorización del estudio, se distribuyeron los pacientes en 3 cohortes de edad (2:1) con Eltrombopag (n=45) o placebo (n=22). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

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

Se ha observado respuesta sostenida en el 50% de los respondedores iniciales durante las 20 de las 24 semanas en el Estudio 5 y durante las 15 de las 24 semanas en el Estudio 6.

**Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica**

La eficacia y seguridad de Eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por VHC, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el Estudio 7 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el Estudio 8 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas <75000/μl fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas (<50000/μl y ≥50000/μl <75000/μl), identificación sistemática de ARN del VHC (<800000 UI/ml y ≥800000 UI/ml), y genotipo del VHC (genotipo 2/3, y genotipos 1/4/6).

Las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos estudios y fueron consistentes con la población de pacientes con VHC y cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes tenían genotipo VHC 1 (64%) y presentaban inicio de fibrosis/cirrosis. El 31% de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de 59500/μl: el 0,8%, el 28% y el 72% de los pacientes reclutados presentaban recuentos de plaquetas <20000/μl, <50000/μl y ≥50000/μl, respectivamente.

Los estudios presentaban dos fases, una fase previa al tratamiento antiviral y una fase con tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron, de manera abierta, Eltrombopag para incrementar el recuento de plaquetas a ≥90000/μl para el Estudio 7 y ≥100000/μl para el Estudio 8. La mediana del tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas establecido como objetivo, ≥90000/μl para el Estudio 7 y ≥100000/μl para el Estudio 8, fue de 2 semanas.

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

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de los tratados con Eltrombopag (n=201, 21%) alcanzaron la RVS en comparación con los que recibieron placebo (n=65, 13%) (ver **Tabla 4**). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal (< 50000 vs > 50000), carga viral (< 800000 UI/ml vs ≥ 800000 UI/ml) y genotipo (2/3 vs 1/4/6)).

**Tabla 4: Respuesta virológica en pacientes con VHC, en los Estudios 7 y 8**

	Datos agrupados		Estudio 7 <sup>a</sup>		Estudio 8 <sup>b</sup>	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas adecuado para iniciar el tratamiento antiviral <sup>c</sup>	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
<b>Número total de pacientes que entraron en la Fase de tratamiento antiviral</b>	<b>n=956</b>	<b>n=485</b>	<b>n=450</b>	<b>n=232</b>	<b>n=506</b>	<b>n=253</b>
<b>% pacientes que alcanzaron respuesta virológica</b>						
<b>RVS global<sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipo ARN VHC</i>						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Niveles de albúmina<sup>f</sup></i>						
≤ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
<i>Puntuación MELD<sup>g</sup></i>						
≥ 10	18	10				
≤ 10	23	17				



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

<sup>b</sup>Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 mcg/kg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1400 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral).

<sup>c</sup> El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue  $\geq 90000/\mu\text{l}$  para el Estudio 7 y de  $\geq 100000/\mu\text{l}$  para el Estudio 8. En el Estudio 7, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 pacientes retiraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.

<sup>d</sup> valor de  $p < 0.05$  para Eltrombopag frente a placebo.

<sup>e</sup> el 64% de los pacientes que participaron en los Estudios 7 y 8 presentaban genotipo 1.

<sup>f</sup>Análisis post-hoc.

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

#### **Anemia Aplásica Grave con tratamiento previo**

Eltrombopag ha sido estudiado en un estudio clínico abierto de un solo brazo en 43 pacientes con AAG con trombocitopenia refractaria, después de un tratamiento inmunosupresor (TIS) previo y con un recuento de plaquetas  $\leq 30000/\mu\text{l}$ .

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

Al inicio del estudio el recuento medio de plaquetas fue de  $20000/\mu\text{l}$ , 8,4 g/dl de hemoglobina, el recuento de neutrófilos de  $0,58 \times 10^9/\text{L}$  y el recuento absoluto de reticulocitos de  $24,3 \times 10^9/\text{L}$ . El 86% de los pacientes eran dependientes de transfusiones de hematíes y el 91% de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) había recibido al menos dos TIS previos. Al inicio del estudio, tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas.

La variable principal fue la respuesta hematológica valorada después de 12 semanas de tratamiento con Eltrombopag. La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas en  $20000/\mu\text{l}$  o por encima del nivel inicial de  $20000/\mu\text{l}$  o recuento de plaquetas estable con independencia de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina de  $>1,5 \text{ g/dl}$  o una reducción en  $\geq 4$  unidades de transfusiones de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de un 100% del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) o  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

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

Durante el tratamiento con Eltrombopag el 59% (23/39) fueron independientes de transfusiones de plaquetas (28 días sin transfusión de plaquetas) y 27% (10/37) fueron independientes de transfusiones de glóbulos rojos



(56 días sin transfusión de glóbulos rojos). El mayor período sin transfusiones de plaquetas en los no respondedores fue de 27 días (mediana). El mayor período sin transfusiones de plaquetas en los respondedores fue de 287 días (mediana). El mayor período sin transfusiones de glóbulos rojos en los no respondedores fue de 29 días (mediana). El mayor período sin transfusiones de glóbulos rojos de los respondedores fue de 266 días (mediana).

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

Resultados preliminares de un estudio de soporte (Estudio 9), en pacientes con AAG refractarios abierto, Fase II no aleatorizado, de un solo brazo, en curso, fueron consistentes. Los datos están limitados a 21 de los 60 pacientes con respuesta hematológica notificada por el 52% de los pacientes a 6 meses. Se ha notificado respuesta multilínea en el 45% de los pacientes.

#### **Anemia Aplásica Grave sin tratamiento previo en combinación con terapia inmunosupresora (TIS)**

En un estudio de cohortes secuenciales, unicéntrico, de un solo grupo y sin enmascaramiento se estudió la eficacia de Eltrombopag administrado en combinación con h-ATG (inmunoglobulina antitimocítica equina) y ciclosporina en pacientes con AAG que no habían recibido TIS previa (ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Las múltiples cohortes diferían en el día de inicio, la duración del tratamiento con Eltrombopag y en la instauración de dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) en el caso de pacientes que presentaron respuesta hematológica en el mes 6. Recibieron Eltrombopag 153 pacientes en cohortes secuenciales:

- Eltrombopag entre el día 14 y el mes 6 (D14-M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (cohorte 1, n=30).
- Eltrombopag entre el día 14 y el mes 3 (D14-M3) en combinación con h-ATG y ciclosporina (cohorte 2, n=31); en el mes 6 la mitad de los pacientes que presentaron respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).
- Eltrombopag entre el día 1 y el mes 6 (D1-M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (cohorte 3, n=92); en el mes 6 todos los pacientes que presentaron respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).

La dosis inicial de Eltrombopag fue de 150 mg una vez al día en pacientes adultos y pediátricos de 12 a 17 años (dosis reducida de 75 mg en los de Asia oriental o el sudeste asiático); de 75 mg una vez al día en pacientes de 6 a 11 años (dosis reducida de 37,5 mg en los de Asia oriental o el sudeste asiático); y de 2,5 mg/kg una vez al día en pacientes de 2 a 5 años (dosis reducida de 1,25 mg/Kg en los de Asia oriental o el sudeste asiático). Se redujo la dosis de Eltrombopag cuando las plaquetas superaron 200000/ $\mu$ l y se interrumpió y posteriormente se redujo cuando superaron 400000/ $\mu$ l.

Todos los pacientes recibieron 40 mg/Kg/d de h-ATG en los días 1 a 4 y una dosis diaria de ciclosporina (6 mg/Kg/d para pacientes >12 años o de 12 mg/Kg/d para pacientes de 2 a 11 años) durante 6 meses. A 15 pacientes de la cohorte D14-M3 y a todos los pacientes de la cohorte D1-M6 que presentaron respuesta hematológica en el mes 6 se les administraron dosis de mantenimiento de 2 mg/Kg/d de ciclosporina durante 18 meses más.

La mediana de duración de la exposición a Eltrombopag en la cohorte 3 fue de 183 días, en el 83,7% de los pacientes la exposición duró más de 12 semanas.

En la **Tabla 5**, a continuación, se presentan los datos correspondientes a la pauta de la cohorte 3 del estudio. En esta cohorte se alcanzó la mayor tasa de respuestas completas.

En la cohorte entre D1 y M6, la mediana de edad fue 28 años (intervalo: 5- 82 años); el 16,3% y el 28,3% de los pacientes tenían  $\geq$  65 años y <18 años, respectivamente; 45,7% eran varones y 62,0% caucásicos.

La eficacia de Eltrombopag en combinación con h-ATG y ciclosporina se estableció definiendo como base la respuesta hematológica completa en el mes 6. Se consideró respuesta completa si los parámetros hematológicos cumplían los siguientes tres criterios en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: RAN >1000/ $\mu$ l, recuento de plaquetas >100000/ $\mu$ l y hemoglobina >10 g/dl.

Se consideró respuesta parcial si el hemograma no cumplía los criterios de pancitopenia severa, es decir, si se cumplían al menos dos de los siguientes valores en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: RAN >500/ $\mu$ l, recuento de plaquetas >20000/ $\mu$ l o reticulocitos >60000/ $\mu$ l.

**Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con AAG sin tratamiento previo con TIS**

	<b>Eltrombopag D1-M6 + h-ATG + ciclosporina</b> <b>N= 92</b>
Mes 3, n <sup>*a</sup>	88
Respuesta Global, n (%)	66 (75,0)
IC 95%	(64,6- 83,6)
Respuesta Completa, n (%)	24 (27,3)
IC 95%	(18,3- 37,8)
Mes 6, n <sup>*a</sup>	87
Respuesta Global, n (%)	69 (79,3)
IC 95%	(69,3- 87,3)
Respuesta Completa, n (%)	38 (43,7)
IC 95%	(33,1- 54, 7)
Duración media de la respuesta global, n <sup>b</sup>	70
Meses (IC 95%)	24,3 (21,4- NE)
Duración media de la respuesta completa, n <sup>b</sup>	46
Meses (IC 95%)	24,3 (23,0- NE)

<sup>\*a</sup> El número de pacientes que alcanzó la evaluación a los 3 o 6 meses o se retiró antes, es el denominador para el cálculo del porcentaje.

<sup>b</sup> Número de respondedores en cualquier momento

NE = no estimable

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

**Tabla 6: Dosis de TIS estándar administrada con Eltrombopag en el ensayo pivotal**

<b>Agente</b>	<b>Dosis administradas en el ensayo pivotal</b>
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/día, basado en el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del D1 al M6, con dosis ajustadas para obtener una C <sub>min</sub> terapéutica ideal entre 200 y 400 $\mu$ g/l)	<i>Pacientes &gt;12 años:</i> 3 mg/Kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). <i>Pacientes &gt;20 años con índice de masa corporal &gt;35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal &gt;al percentil 95:</i> 3 mg/Kg (según el peso corporal normalizado) <sup>#</sup> administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). <i>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:</i> 6 mg/Kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). <i>Pacientes con índice de masa corporal &gt;al percentil 95:</i> 6 mg/Kg (según el peso corporal normalizado) <sup>#</sup> administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/Kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).
Ciclosporina (dosis de mantenimiento, desde el mes 6 al mes 24)	<i>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</i> Dosis fija diaria de 2 mg/Kg por vía oral durante 18 meses más



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

\* Es posible que sea necesario ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar los niveles mínimos recomendados anteriormente cuando se usa ciclosporina de forma concomitante con otras terapias; consulte el prospecto de ciclosporina

# Punto intermedio entre el peso corporal teórico y el real.

**Pacientes pediátricos**

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

**FARMACOCINÉTICA**

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron datos de la concentración en el tiempo de Eltrombopag en plasma en 88 pacientes con PTI en los Estudios 1 y 2, y se combinaron con los datos de 111 adultos sanos. En la tabla siguiente se presentan los datos de  $AUC_{(0-\tau)}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de Eltrombopag en plasma estimados para pacientes con PTI (ver **Tabla 7**).

**Tabla 7: Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de Eltrombopag en plasma en adultos con PTI**

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

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

En un análisis farmacocinético poblacional de la concentración plasmática de Eltrombopag, se combinaron los datos recogidos de 590 pacientes con VHC incluidos en los Estudios 7 y 8, con los datos procedentes de pacientes con VHC incluidos en el Estudio 1 y con datos procedentes de pacientes adultos sanos. En la **Tabla 8** se presentan para cada dosis estudiada, las estimaciones de  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{(0-\tau)}$  de Eltrombopag en plasma para los pacientes con VHC reclutados en los estudios Fase III.

**Tabla 8: Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en plasma en estado estacionario, en pacientes con VHC crónica**

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

Datos presentados como media geométrica (IC 95%).

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

Los parámetros farmacocinéticos después de la administración de 150 mg de Eltrombopag a 45 pacientes con AAG sin tratamiento previo junto con TIS se presentan en la **Tabla 9**.

**Tabla 9: Media geométrica de los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en plasma en estado estacionario, en pacientes con AAG sin tratamiento previo junto con TIS**

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



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

**Absorción y biodisponibilidad**

Eltrombopag se absorbe con un pico de concentración que ocurre a las 2-6 horas después de la administración oral. La administración de Eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a Eltrombopag (ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No ha sido establecida la biodisponibilidad oral absoluta de Eltrombopag tras la administración en humanos.

**Distribución**

Eltrombopag se une a proteínas plasmáticas humanas (>99,9%), predominantemente a albúmina. Eltrombopag es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no es un sustrato para la P-glicoproteína o el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1.

**Metabolismo**

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

**Eliminación**

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

**Interacciones farmacocinéticas**

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

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

Los estudios *in vitro* demostraron que Eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP. En un estudio clínico de interacción de fármacos, Eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP rosuvastatina (ver **PRECAUCIONES**). En los estudios clínicos con Eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50%. Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP), la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{inf}$  de Eltrombopag disminuyeron en un 25% y 18%, respectivamente. Cuando se administró de forma concomitante con 600 mg de ciclosporina, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{inf}$  de Eltrombopag disminuyeron en un 39% y 24%, respectivamente.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).





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

Los alimentos bajos en calcio (<50 mg de calcio) incluidos fruta, jamón magro, carne de vaca, jugo de fruta no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadido), leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectaron significativamente a la exposición de Eltrombopag plasmático, a pesar de su contenido calórico y graso (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal**

Se ha estudiado la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración a adultos con insuficiencia renal. Luego de la administración de una dosis única de 50 mg, el  $AUC_{0-\infty}$  de Eltrombopag fue del 32% al 36% menor en individuos con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60% menor con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de Eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (Eltrombopag activo). Los pacientes con función renal alterada deben utilizar Eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo, controlando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

##### **Insuficiencia hepática**

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

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con enfermedad hepática crónica (673 pacientes con VHC y 41 con enfermedad hepática crónica de otra etiología). De los 714 pacientes, 642 presentaban insuficiencia hepática leve, 67 insuficiencia hepática moderada y 2 insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron unos valores superiores de  $AUC_{(0-t)}$  de aproximadamente el 111% (IC 95%: 45- 283%) en comparación con voluntarios sanos, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentaron unos valores superiores de  $AUC_{(0-t)}$  de aproximadamente el 183% (IC 95%: 90- 459%) en comparación con voluntarios sanos. Por ello, Eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (Child-Pugh  $\geq 5$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). En pacientes con VHC, se debe iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

##### **Raza**

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

La influencia del grupo étnico del Este Asiático (como los chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos y tailandeses) sobre la farmacocinética de Eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético

poblacional en 635 pacientes con VHC (145 del Este Asiático y 69 del Sur Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático presentaron valores superiores del  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag en plasma de alrededor del 55% en comparación con otras razas, predominantemente caucásicos (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Género**

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

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

**Edad**

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

**Población pediátrica (de 1 a 17 años)**

La farmacocinética de Eltrombopag ha sido evaluada en dos estudios (Estudios 5 y 6) en 168 pacientes pediátricos con PTI con una dosis diaria. Tras la administración oral el *clearance* plasmático aparente de Eltrombopag aumentó con el incremento del peso corporal. Los efectos de la raza y del género en el *clearance* de Eltrombopag plasmático eran consistentes entre pacientes pediátricos y adultos. Pacientes pediátricos del Este Asiático con PTI presentaron aproximadamente un 43% más de valores de  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag plasmático que los que no eran del Este Asiático. Las niñas con PTI tuvieron aproximadamente un 25% más de valores de  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag plasmático que los niños.

Los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI se muestran en la **Tabla 10**.

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

Edad	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{(0-t)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )
12 a 17 años (n=62)	6,80 (6,17- 7,50)	103 (91,1- 116)
6 a 11 años (n=68)	10,3 (9,42- 11,2)	153 (137- 170)
1 a 5 años (n=38)	11,6 (10,4- 12,9)	162 (139- 187)

Los datos se presentan como media geométrica (IC 95%).

$AUC_{(0-t)}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc estimada.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

**Posología**





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

***Trombocitopenia Inmune (idiopática)***

Se debe utilizar la mínima dosis de **ELOPAG®** para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50000/\mu\text{l}$ . Los ajustes de dosis se deben hacer en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas. No se debe utilizar **ELOPAG®** para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos con Eltrombopag, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general entre la primera y la segunda semana después de iniciar el tratamiento, y disminuyó entre la primera y la segunda semana después de la suspensión del tratamiento.

***Adultos y población pediátrica de 6 a 17 años***

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

***Población pediátrica de 1 a 5 años***

La dosis inicial recomendada de **ELOPAG®** es de 25 mg una vez al día.

***Monitoreo y ajuste de dosis***

Después de iniciar el tratamiento con **ELOPAG®**, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50000/\mu\text{l}$  necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con **ELOPAG®**, se debe realizar control con hemograma y hepatograma, y se debe modificar la dosis de **ELOPAG®** en función del recuento de plaquetas, según **Tabla 11**. Durante el tratamiento con **ELOPAG®** se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ( $\geq 50000/\mu\text{l}$  durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar hemogramas completos y frotis de sangre periférica en forma mensual.

**Tabla 11: Ajustes de dosis de **ELOPAG®** en pacientes con PTI**

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
<50000/ $\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día <sup>a</sup> .
$\geq 50000/\mu\text{l}$ a $\leq 150000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de <b>ELOPAG®</b> y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
>150000/ $\mu\text{l}$ a $\leq 250000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis <sup>b</sup> .
>250000/ $\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> . Aumentar la frecuencia de monitoreo de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\leq 100000/\mu\text{l}$ , reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

<sup>a</sup>Para pacientes que toman 25 mg de **ELOPAG®** una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

<sup>b</sup>Para pacientes que toman 25 mg de **ELOPAG®** una vez al día disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día o 25mg una vez en días alternos.

**ELOPAG®** se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con **ELOPAG®** se debe modificar la dosis de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

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

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

***Suspensión del tratamiento***



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

**Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica**

Cuando se administra **ELOPAG®** en combinación con antivirales, se debe consultar el prospecto de los medicamentos que se administran junto con **ELOPAG®** para ver los detalles relevantes de la información de seguridad o contraindicaciones.

En los estudios clínicos, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general en la primera semana de inicio del tratamiento con Eltrombopag. El objetivo del tratamiento con **ELOPAG®** es alcanzar el nivel mínimo necesario de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral, cumpliendo con las recomendaciones de la práctica clínica. Durante la terapia antiviral, el objetivo del tratamiento con **ELOPAG®** es mantener un nivel en el recuento de plaquetas, normalmente entre 50000- 75000/ $\mu$ l, que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas >75000/ $\mu$ l. Se debe utilizar la mínima dosis de **ELOPAG®** para alcanzar estos niveles. Los ajustes de dosis se deben realizar en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas.

**Dosis inicial**

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

**Monitoreo y ajustes de dosis**

Los ajustes de dosis con **ELOPAG®** se deben realizar en incrementos de 25 mg cada 2 semanas, y según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral. Antes de iniciar el tratamiento antiviral, se debe monitorear el recuento de plaquetas todas las semanas. Una vez se inicie el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar ajustes de dosis inmediatos de **ELOPAG®** (ver **Tabla 9**).

Durante el tratamiento antiviral, se pueden producir descensos en el recuento de plaquetas que pueden poner a los pacientes en riesgo de sangrado, por lo tanto, se debe ajustar la dosis de **ELOPAG®** según sea necesario para evitar reducciones de dosis de peginterferón (ver **Tabla 12**). Durante el tratamiento antiviral, se debe monitorear el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, normalmente alrededor de 50000-75000/ $\mu$ l. Posteriormente, se deben realizar hemogramas mensuales, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica. Si el recuento de plaquetas excede el nivel deseado, se puede realizar una reducción de la dosis diaria de 25 mg. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis, así como de posteriores ajustes de dosis.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de **ELOPAG®** una vez al día.

**Tabla 12: Ajustes de dosis de ELOPAG® en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral**

Recuento de plaquetas	Ajustes de dosis o respuesta
<50000/ $\mu$ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq$ 50000/ $\mu$ l a $\leq$ 100000/ $\mu$ l	Usar la menor dosis de <b>ELOPAG®</b> necesaria para evitar reducciones de dosis de peginterferón.
>100000/ $\mu$ l a $\leq$ 150000/ $\mu$ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y posteriores ajustes de dosis <sup>9</sup> .
>150000/ $\mu$ l	Suspender el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> . Aumentar la frecuencia de





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

	monitoreo del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100000/\mu\text{l}$ , reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria <sup>a</sup> .
--	--

<sup>a</sup> Para pacientes que estén tomando 25 mg de **ELOPAG®** una vez al día, se debe considerar el reinicio del tratamiento con 25 mg de **ELOPAG®** en días alternos (un día sí, un día no).

<sup>b</sup> Al iniciar el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar reducciones inmediatas de la dosis de **ELOPAG®**.

**Suspensión del tratamiento**

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

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

**Anemia Aplásica Grave con tratamiento previo**

**Dosis inicial**

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

**Monitoreo y ajuste de dosis**

La respuesta hematológica requiere una titulación de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tardar hasta 16 semanas después de comenzar con **ELOPAG®** (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Se debe ajustar la dosis de **ELOPAG®** con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas  $\geq 50000/\mu\text{l}$ . En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe sobrepasar la dosis de 150 mg al día. Se deben monitorear clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con **ELOPAG®** y modificar la dosis de **ELOPAG®** en función del recuento de plaquetas, como se detalla en la **Tabla 13**.

**Tabla 13: Ajuste de dosis de ELOPAG® en pacientes con Anemia Aplásica Grave**

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
$< 50000/\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Incrementar la dosis en 50 mg al día hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ y $\leq 150000/\mu\text{l}$	Utilizar la dosis más baja de <b>ELOPAG®</b> que mantenga los recuentos plaquetarios.
$> 150000/\mu\text{l}$ y $\leq 250000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
$> 250000/\mu\text{l}$	Suspender el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> ; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100000/\mu\text{l}$ , reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

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

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

Si los recuentos se mantienen estables después de 8 semanas con la dosis reducida, entonces se debe suspender **ELOPAG®** y vigilar los recuentos sanguíneos. Si los recuentos de plaquetas caen a  $< 30.000/\mu\text{l}$ , los de hemoglobina a  $< 9 \text{ g/dl}$  o RAN  $< 0,5 \times 10^9 /\text{L}$ , se puede reanudar el tratamiento con **ELOPAG®** con la dosis anterior eficaz.

**Suspensión del tratamiento**





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Si no hubiera respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con **ELOPAG®**, se debe suspender. Si se detectaran nuevas anomalías citogenéticas, se debe evaluar la conveniencia de continuar con **ELOPAG®** (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). Las respuestas excesivas en el recuento plaquetario (ver **Tabla 10**) o anomalías importantes en las pruebas hepáticas requieren también la suspensión del tratamiento con **ELOPAG®** (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Anemia Aplásica Grave en primera línea**

**ELOPAG®** se debe iniciar simultáneamente con la terapia inmunosupresora estándar.

No debe excederse la dosis inicial de **ELOPAG®**.

**Dosis inicial**

*Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años*

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

Para pacientes adultos y adolescentes con ascendencia del Este Asiático (por ejemplo, población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), el tratamiento con **ELOPAG®** se debe iniciar a una dosis reducida de 75 mg vez al día durante 6 meses.

*Pacientes pediátricos de 6 a 11 años*

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

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de ascendencia del Este Asiático (por ejemplo, población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), el tratamiento con **ELOPAG®** se debe iniciar a 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**

Se deben monitorear clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con **ELOPAG®** y modificar la dosis de **ELOPAG®** en función del recuento de plaquetas, como se detalla en la **Tabla 14**.

**Tabla 14: Ajuste de dosis de ELOPAG® en pacientes con Anemia Aplásica Grave en primera línea**

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
>200000/ $\mu$ l a $\leq$ 400000/ $\mu$ l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el recuento de plaquetas $\geq$ 50000/ $\mu$ l. En pacientes pediátricos <12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg*
$\geq$ 400000/ $\mu$ l	Suspender el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> durante una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea <200000/ $\mu$ l, reanudar el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> con una dosis reducida 25 mg menor (o 12,5 mg en pacientes pediátricos <12 años)*

\* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de **ELOPAG®** 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 15: Ajustes de dosis recomendadas en caso de anomalías en las pruebas hepáticas o acontecimientos tromboembólicos**

Acontecimiento	Recomendación
Anomalías en las pruebas hepáticas	<i>Aumento de la ALT &gt;6 x LSN:</i> Suspender el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> Cuando la ALT sea <5 x LSN, reanudar el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> con la misma dosis.  <i>Aumento de la ALT &gt;6 x LSN después de la reanudación de ELOPAG® (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</i> Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.  <i>Si la ALT se mantiene en &gt;6 x LSN al repetir los análisis sanguíneos:</i> Suspender el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> . Cuando la ALT sea <5 x LSN, reanudar el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> con una dosis diaria reducida en 25 mg comparada con la anterior.



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

	<p><i>Si con la dosis reducida reaparece una ALT &gt;6 x LSN:</i> Reducir la dosis diaria de <b>ELOPAG®</b> en 25 mg hasta que la ALT sea &lt;5 x LSN.</p> <p>En pacientes pediátricos &lt;12 años, reducir la dosis diaria en un 15 % como mínimo hasta la dosis más cercana que puede administrarse.</p>
Acontecimientos tromboembólicos	<p><i>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus. o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con <b>ELOPAG®</b>:</i> Suspender el tratamiento con <b>ELOPAG®</b> pero mantener h-ATG y ciclosporina.</p>

**Suspensión del tratamiento**

La duración total del tratamiento con **ELOPAG®** es de 6 meses.

Las respuestas excesivas en el recuento plaquetario (ver **Tabla 14**) o si se presentan ciertas reacciones adversas (ver **Tabla 15**) requieren también la suspensión del tratamiento con **ELOPAG®**.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal**

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con la función renal alterada deben utilizar **ELOPAG®** con precaución y estrecho monitoreo, por ejemplo, mediante análisis de creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver **FARMACOCINÉTICA**).

**Insuficiencia hepática**

No se debe utilizar **ELOPAG®** en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática (Child-Pugh  $\geq 5$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver **ADVERTENCIAS**).

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

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a VHC crónica (Child-Pugh  $\leq 6$ ). Los pacientes con VHC crónica o con AAG refractaria y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con **ELOPAG®** a dosis de 25 mg una vez al día (ver **FARMACOCINÉTICA**). En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un período de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con **ELOPAG®** para poder realizar incrementos de la dosis.

En el estudio clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora, se excluyó de la participación a aquellos que tuvieron valores iniciales de AST/ALT  $>5$  x LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con **ELOPAG®** y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y el monitoreo estrecho de la función hepática.

Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y eventos tromboembólicos en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con **ELOPAG®**, en la preparación de procedimientos quirúrgicos invasivos y en pacientes con VHC que estén recibiendo tratamiento antiviral (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**).

**Pacientes de edad avanzada**

Los datos sobre el uso de **ELOPAG®** en pacientes con PTI  $>65$  años son limitados y no existe experiencia clínica en pacientes con PTI  $>85$  años. En los estudios clínicos de Eltrombopag, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de **ELOPAG®** entre pacientes  $\geq 65$  años y más jóvenes. En otra experiencia clínica notificada, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Los datos sobre el uso de Eltrombopag en pacientes  $>75$  años con VHC o con AAG son limitados. Se aconseja tener precaución en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS**).

**Pacientes del Este Asiático**





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

**Población pediátrica**

No se recomienda el uso de **ELOPAG®** en niños menores de un año con PTI crónica debido a la ausencia de datos suficientes de seguridad y de eficacia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **ELOPAG®** en niños y adolescentes (<18 años) con trombocitopenia relacionada con VHC crónica o con AAG refractaria o en <6 años con AAG no tratada previamente con terapia inmunosupresora. No se dispone de datos.

**Forma de administración**

Vía oral

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

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Eltrombopag o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS**

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

**Riesgo de hepatotoxicidad**

La administración de Eltrombopag puede causar alteraciones en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría poner en riesgo la vida (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se deben medir los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis, y mensualmente una vez alcanzada la dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debería analizar si es a expensas de la fracción directa o indirecta. Se deben evaluar las alteraciones del hepatograma con pruebas repetidas entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorear hasta que se resuelvan, se estabilicen o vuelvan a niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si los niveles de ALT aumentan ( $\geq 3$  x límite superior de la normalidad [LSN] en pacientes con función hepática normal, o  $\geq 3$  x valor basal o  $>5$  x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevación de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante  $\geq 4$  semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o





- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencias de descompensación hepática.

Se debe tener precaución cuando se administre Eltrombopag en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI o con AAG, se debe utilizar una dosis inicial de Eltrombopag menor. Cuando se administre Eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática se debe llevar a cabo un estrecho monitoreo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Antes de instaurar Eltrombopag para el tratamiento de primera línea en AAG se deben determinar 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 14**.

#### **Disfunción hepática grave**

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Eltrombopag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede excluir el riesgo de presentar esta reacción en esta población debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una daño hepático inducido por el medicamento en esta población.

#### **Descompensación hepática (uso de Eltrombopag en combinación con interferón)**

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

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

#### **Complicaciones trombóticas/tromboembólicas**

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



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Se ha identificado que el riesgo de tener ETEs es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) que fueron tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante dos semanas, y que se estaban preparando para un procedimiento invasivo. Seis de los 143 (4%) pacientes adultos con EHC que recibieron Eltrombopag presentaron ETEs (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 (1%) del grupo de placebo presentaron ETEs (uno en el sistema venoso portal y el otro infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con Eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios >200000/ $\mu$ l en los 30 días posteriores a la última dosis de Eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con EHC, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

En los estudios clínicos de Eltrombopag en PTI, se observaron eventos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre Eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo incluyendo, pero no limitándose a factores hereditarios (por ejemplo, Factor V Leiden) o adquiridos (por ejemplo, deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico), edad avanzada, períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, uso de anticonceptivos hormonales y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo. Se debe realizar un estrecho monitoreo del recuento de plaquetas y considerar realizar una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento con Eltrombopag, si el recuento de plaquetas excede los niveles deseados (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En pacientes con riesgo de presentar ETEs de cualquier etiología, se debe considerar el balance beneficio/riesgo.

En el estudio clínico de AAG refractaria no se identificó ningún caso de ETE, sin embargo, no se puede excluir el riesgo de presentar esta reacción en esta población debido al bajo número de pacientes expuestos. Como la dosis más alta autorizada está indicada en los pacientes con AGG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar ETEs en esta población.

Eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (Child-Pugh  $\geq 5$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre Eltrombopag a pacientes con insuficiencia hepática (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**).

**Sangrado tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag**

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

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

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

Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de TPO, no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo. Antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, se debe examinar el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de Eltrombopag, se debe realizar mensualmente un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (por ejemplo, dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag y considerar la realización de una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

**Progresión de síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes**

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

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

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

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Eltrombopag para el tratamiento de trombocitopenia asociada al SMD. Eltrombopag no se debe utilizar fuera de estudios clínicos, para el tratamiento de la trombocitopenia asociada al SMD.

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

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si Eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico Fase II de AAG refractaria con Eltrombopag a una dosis inicial de 50 mg/día (escalado cada dos semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 17,1% de los pacientes [7/41 (donde 4 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)]. El tiempo promedio de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

En un estudio clínico Fase II de AAG refractaria con Eltrombopag a una dosis de 150 mg/día (con modificaciones según la raza o la edad), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 22,6% en los pacientes adultos [7/31 (donde 3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. Los 7 pacientes tenían una citogenética normal al inicio. Seis de ellos presentaron la anomalía citogenética a los 3 meses de tratamiento con Eltrombopag, y el restante, a los 6 meses.

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

En los pacientes con AAG, refractarios a un TIS previo o que han recibido varios tratamientos, se recomienda realizar un aspirado de médula ósea para un examen citogenético antes, a los 3 y a los 6 meses después de empezar el tratamiento con Eltrombopag. En el caso de que se detectara una nueva anomalía citogenética, se debe evaluar la continuidad del tratamiento con Eltrombopag.

**Alteraciones oculares**

En los estudios toxicológicos de Eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n=1439), se notificaron casos de progresión de cataratas preexistentes o hallazgos incidentales de cataratas en el 8% de los pacientes del grupo de Eltrombopag y en el 5% del grupo de placebo. En pacientes con VHC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y Eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de grado 1 o 2 (2% en el grupo de Eltrombopag y 2% en el grupo de placebo). Las



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (prerretinal), debajo de la retina (subretinal), o dentro del tejido de la retina. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario.

**Prolongación del intervalo QT/QTc**

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

**Pérdida de respuesta a Eltrombopag**

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

**Población pediátrica**

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

**PRECAUCIONES**

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

***Combinación con medicamentos antivirales de acción directa***

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

***Efectos de Eltrombopag en otros medicamentos***

***Inhibidores de la HMG CoA reductasa***

Los estudios *in vitro* demostraron que Eltrombopag no es un sustrato del OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador [IC<sub>50</sub> de 2,7 µM (1,2 µg/ml)]. Los estudios *in vitro* también demostraron que Eltrombopag es sustrato e inhibidor BCRP.

La administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, a 39 voluntarios adultos sanos aumentó la C<sub>máx</sub> de rosuvastatina en plasma un 103% (IC 90%: 82- 126%) y el AUC<sub>0-∞</sub> un 55% (IC 90%: 42- 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estatinas junto con Eltrombopag, se debe considerar la reducción de dosis de estatinas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estatinas (ver **FARMACOCINÉTICA**).

***Sustratos de OATP1B1 y BCRP***

La administración conjunta de Eltrombopag y de los sustratos OATP1B1 (por ejemplo, metotrexate) y BCRP (por ejemplo, topotecan y metotrexate) debe realizarse con precaución (ver **FARMACOCINÉTICA**).

***Sustratos del citocromo P450***

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

***Inhibidores de proteasa en VHC***

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





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de Eltrombopag con 800 mg de boceprevir cada 8 horas, no alteró el  $AUC_{(0-t)}$  de boceprevir, pero incrementó la  $C_{máx}$  en un 20%, y disminuyó la  $C_{mín}$  en un 32%. No se ha establecido la relevancia clínica de la disminución en la  $C_{mín}$ , por lo que se recomienda un mayor monitoreo clínico y analítico sobre la supresión del VHC.

**Efectos de otros medicamentos en Eltrombopag**

*Ciclosporina*

Los estudios *in vitro* demostraron que Eltrombopag es sustrato e inhibidor BCRP. Cuando se administró concomitantemente con 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP) se observó una disminución de Eltrombopag (ver **FARMACOCINÉTICA**). Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de Eltrombopag en función del recuento plaquetario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Cuando se administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función de este, puede ser necesario tener que aumentar la dosis de Eltrombopag.

*Cationes polivalentes (quelación)*

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de Eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el  $AUC_{0-\infty}$  de Eltrombopag en plasma en un 70% (IC 90%: 64- 76%) y la  $C_{máx}$  en un 70% (IC 90%: 62- 76%). Para evitar una reducción significativa en la absorción de Eltrombopag debido a la quelación, Eltrombopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro después de tomar antiácidos, lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

*Lopinavir/ritonavir*

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

*Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8*

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

*Inhibidores de proteasa en VHC*

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

*Medicamentos para el tratamiento de PTI*

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de PTI en combinación con Eltrombopag en estudios clínicos incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) e inmunoglobulina anti-D. El recuento de plaquetas se debe controlar cuando se combina Eltrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de PTI para evitar recuentos fuera del rango recomendado (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Interacción con alimentos**





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

La administración de los comprimidos de Eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (por ejemplo, productos lácteos) reduce significativamente el  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{máx}$  en plasma. Sin embargo, la administración de Eltrombopag 2 horas antes o 4 después de una comida rica o pobre en calcio (<50 mg de calcio), no alteró la exposición de Eltrombopag en plasma de forma clínicamente significativa (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA**).

**Interferencia con pruebas de laboratorio**

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

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

No hay datos disponibles o los existentes son muy limitados en relación con el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar Eltrombopag durante el embarazo.

**Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres**

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

**Lactancia**

Se desconoce si Eltrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que es probable que Eltrombopag se secrete en la leche (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, no se puede descartar el riesgo en lactantes amamantados. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o continuar/abstenerse del tratamiento con Eltrombopag, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento para la mujer.

**Fertilidad**

La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada a exposiciones comparables a las empleadas en humanos. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo en humanos (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

**Datos preclínicos sobre seguridad**

**Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas**

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

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





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

veces mayor de la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día).

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

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

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

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

**Carcinogenicidad y mutagenicidad**

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones de hasta 4 veces o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en dos estudios *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, 10 veces u 8 veces la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la  $C_{m\acute{a}x}$  de



pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el ensayo *in vivo* de linfoma en ratón, Eltrombopag fue marginalmente positivo (<3 veces de aumento en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que Eltrombopag no tiene un riesgo genotóxico en humanos.

#### **Toxicidad en la reproducción**

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrionario temprano o el desarrollo embrionofetal en ratas a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o adolescentes (12-17 años) con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embrionofetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta ensayada (de 0,3 a 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y >4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Sin embargo, a una dosis materna tóxica de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) en ratas, el tratamiento con Eltrombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y posimplantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embrionofetal. Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta ensayada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F<sub>0</sub> de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F<sub>1</sub>). Se detectó Eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F<sub>1</sub> para todo el período de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F<sub>0</sub>, lo que sugiere que la exposición a Eltrombopag de las crías de rata fue probablemente a través de la lactancia.

#### **Fototoxicidad**

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

#### **Estudios en animales jóvenes**

A dosis no toleradas en ratas predestete, se observaron opacidades oculares. En dosis toleradas, no se observaron opacidades oculares (ver **Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas**). Teniendo en cuenta los márgenes de exposición en relación con el AUC, no se puede excluir el riesgo de cataratas relacionadas con Eltrombopag en pacientes pediátricos. No se han detectado hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento de Eltrombopag en pacientes adultos frente a pediátricos con PTI.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas, incluyendo mareos y falta de





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

atención, cuando se evalúe la capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras y cognitivas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

#### ***Trombocitopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos***

Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad y acontecimientos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: náuseas, diarrea y aumento de ALT.

El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas con\* en la **Tabla 11**. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de más de 1 año (>3% y mayor que placebo) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, fiebre, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, odontalgia y rinorrea.

#### ***Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica en pacientes adultos***

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad y eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, tos, náuseas, diarrea, hiperbilirrubinemia, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndrome gripal, astenia, escalofríos y edema.

#### ***Anemia Aplásica Grave en pacientes adultos***

Las reacciones adversas más importantes fueron neutropenia febril e infección/sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes fueron: cefalea, mareos, tos, dolor orofaríngeo, náuseas, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, artralgia, dolor en las extremidades, fatiga y pirexia.

#### ***Anemia Aplásica Grave sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora***

La única reacción adversa asociada a Eltrombopag que se notificó en los pacientes con AAG sin tratamiento previo con TIS y que no se había notificado ya en la población experimental de pacientes con AAG refractaria es cambio del color de la piel, incluyendo hiperpigmentación cutánea (5,4%). En los pacientes con AAG sin tratamiento previo con TIS, los casos de bilirrubinemia elevada se notificaron con más frecuencia (17,4%) que en la población experimental de pacientes con AAG refractaria (ver **Tabla 16- Población de estudio con AAG**).

En la cohorte entre D1 y M6, la proporción de alteraciones de las pruebas hepáticas nuevas o que empeoraron (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1 % y el 1,1 % para la bilirrubina, respectivamente.

#### ***Pacientes pediátricos***

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

#### **Tabla de reacciones adversas**

A continuación, se enumeran por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI (n=763), de los estudios de pacientes pediátricos con PTI (n=171), de los estudios en pacientes con VHC (n=1520), de los estudios en pacientes con AAG (n=43) y de los informes posautorización. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 16: Reacciones adversas**

#### ***Población de estudio en PTI***

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
-------------------------------------	------------	---------------------





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis*, infecciones del tracto respiratorio superior*
	Frecuentes	Faringitis, gripe, herpes labial, neumonía, sinusitis, tonsilitis, infección del tracto respiratorio, gingivitis, rinitis
	Poco frecuentes	Infección cutánea
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Cáncer rectosigmoideo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia, hemoglobina disminuida, recuento disminuido de leucocitos
	Poco frecuentes	Anisocitosis, anemia hemolítica, mielocitosis, aumento del recuento de neutrófilos, presencia de mielocitos, aumento del recuento plaquetario, aumento de hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito, ácido úrico elevado en sangre
	Poco frecuentes	Anorexia, gota, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastorno del sueño, depresión
	Poco frecuentes	Apatía, alteraciones de humor, llanto fácil
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, hipoestesia, somnolencia, migraña
	Poco frecuentes	Temblor, alteración del equilibrio, disestesia, hemiparesia, migraña con aura, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, trastorno del habla, neuropatía tóxica, cefalea vascular
Trastornos oculares	Frecuentes	Ojo seco, visión borrosa, dolor ocular, agudeza visual disminuida
	Poco frecuentes	Opacidades lenticulares, astigmatismo, catarata cortical, lagrimeo aumentado, hemorragia retinal, epitelio patía pigmentaria de la retina, agudeza visual disminuida, alteración visual, pruebas anormales de agudeza visual, blefaritis, queratoconjuntivitis seca
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Dolor de oídos, vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, infarto agudo de miocardio, trastorno cardiovascular, cianosis, taquicardia sinusal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado
Trastornos vasculares	Frecuentes	Trombosis venosa profunda, sofocos, hematoma
	Poco frecuentes	Embolismo, tromboflebitis superficial, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos*
	Frecuentes	Dolor orofaríngeo*, rinorrea*
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, infarto pulmonar, molestia nasal, lesiones ampollosas orofaríngeas, trastorno de senos nasales, síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
	Frecuentes	Úlceras bucales, odontalgia*, vómitos, dolor abdominal*, hemorragia oral, flatulencia * Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI
	Poco frecuentes	Boca seca, glosodinia, dolor a la palpación abdominal, cambio de color de las heces, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias en la boca



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	ALT elevada*
	Frecuentes	Aumento de AST*, hiperbilirrubinemia, función hepática anormal
	Poco frecuentes	Colestasis, lesión hepática, hepatitis, daño hepático inducido por medicamentos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, alopecia, hiperhidrosis, prurito generalizado, petequias
	Poco frecuentes	Urticaria, dermatosis, sudor frío, eritema, melanosis, trastorno de la pigmentación, decoloración de la piel, descamación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, espasmo muscular, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de espalda
	Poco frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria, creatinina elevada en sangre, microangiopatía trombótica con falla renal <sup>‡</sup>
	Poco frecuentes	Falla renal, leucocituria, nefritis lúpica, nicturia, aumento de la urea sanguínea, incremento en la proporción proteína-creatinina en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre*, dolor torácico, astenia * Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI
	Poco frecuentes	Sensación de calor, hemorragia en la zona de punción de un vaso, sensación de inquietud, inflamación de las heridas, malestar general, sensación de cuerpo extraño
Investigaciones	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada
	No conocidas	Aumento de albúmina en sangre, aumento de proteínas totales, descenso de albúmina en sangre, aumento del pH en orina
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Poco frecuentes	Quemaduras solares

<sup>‡</sup>Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos (de 1 a 17 años).

\* Pueden ocurrir simultáneamente aumentos de ALT y de AST, aunque con menor frecuencia.

<sup>‡</sup>Término general que incluye los términos de lesión renal aguda y falla renal

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección en el tracto urinario, infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gripe, herpes labial
	Poco frecuentes	Gastroenteritis, faringitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Neoplasia hepática maligna
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Linfopenia
	Poco frecuentes	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hiperglucemia, pérdida anormal de peso
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, trastornos del sueño
	Poco frecuentes	Estado confusional, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

	Frecuentes	Mareos, trastornos de atención, disgeusia, encefalopatía hepática, letargo, trastornos de la memoria, parestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas, exudado retinal, ojo seco, ictericia ocular, hemorragia retinal
Trastornos del oído y el laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
	Frecuentes	Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, sequedad bucal, constipación, distensión abdominal, dolor de dientes, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, varices esofágicas
	Poco frecuentes	Hemorragia de varices esofágicas, gastritis, estomatitis aftosa
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, ictericia, daño hepático inducido por medicamentos
	Poco frecuentes	Trombosis venosa portal, falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito
	Frecuentes	Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, alopecia
	Poco frecuentes	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel, lesión en la piel, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de huesos
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disuria, microangiopatía trombótica con falla renal aguda*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia, fatiga, malestar similar al que provoca la gripe, astenia, escalofríos
	Frecuentes	Irritabilidad, dolor, malestar general, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el pecho no cardíaco, edema, edema periférico
	Poco frecuentes	Prurito en el lugar de inyección, erupción en el lugar de inyección, malestar torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos del Radio Internacional Normalizado (RIN), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, incremento de glucosa en sangre, descenso de albúmina en sangre
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

\* Término general que incluye los términos de oliguria, falla renal e insuficiencia renal.

**Población de estudio con AAG**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia, infarto esplénico



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea, vértigos
	Frecuentes	Síncope
Trastornos oculares	Frecuentes	Sequedad de ojos, picazón de ojos, cataratas, coloración amarilla de los ojos, visión borrosa, discapacidad visual, cuerpos vítreos flotantes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos, dolor orofaríngeo, rinorrea
	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, sangrado gingival
	Frecuentes	Ampollas en la mucosa oral, dolor en la boca, vómitos, malestar abdominal, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, disfagia, heces decoloradas, lengua inflamada, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, flatulencia
Trastornos hepato biliares	Muy Frecuentes	Aumento de las transaminasas
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia
	No conocida	Daño hepático inducido por medicamentos*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Equimosis
	Frecuentes	Petequias, erupción, prurito, urticaria, lesiones en la piel, erupción macular
	No conocida	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, escalofríos
	Frecuentes	Astenia, edema periférico, malestar
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Eventos tromboticos/tromboembolicos (ETEs)

En 3 estudios clínicos controlados y 2 no controlados, entre los pacientes adultos con PTI que recibieron Eltrombopag (n=446), 17 experimentaron un total de 19 ETEs, que incluyeron (en orden decreciente de aparición) trombosis venosa profunda (n=6), embolia pulmonar (n=6), infarto agudo de miocardio (n=2), infarto cerebral (n=2), embolia (n=1) (ver **ADVERTENCIAS**).

En un estudio controlado con placebo (n=288, población de seguridad), tras dos semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Eltrombopag presentaron 7 ETEs en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1%) en el grupo de placebo presentaron 3 ETEs. Cinco de los 6 pacientes tratados con Eltrombopag presentaron ETEs con un recuento de plaquetas >200000/ $\mu$ l.

No se identificaron factores de riesgo específicos en los pacientes que presentaron ETEs, con la excepción de recuentos de plaquetas  $\geq$ 200000/ $\mu$ l (ver **ADVERTENCIAS**).

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC (n=1439), 38 de los 955 pacientes (4%) tratados con Eltrombopag experimentaron un ETE, y 6 de los 484 (1%) en el grupo de placebo experimentaron ETEs. El ETE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con Eltrombopag frente a <1% para el placebo) (ver **ADVERTENCIAS**). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ( $\leq$ 35g/L) o puntuación en la escala MELD  $\geq$ 10, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor que en



pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes  $\geq 60$  años el riesgo de ETEs fue dos veces mayor en comparación con los más jóvenes.

**Descompensación hepática (uso de Eltrombopag en combinación con interferón)**

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, se reportó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con más frecuencia en el grupo de Eltrombopag (11%) que en el placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ( $\leq 35$  g/L) o puntuación MELD  $\geq 10$  en situación basal, el riesgo de descompensación hepática y el incremento del riesgo de presentar un evento adverso mortal fue tres veces mayor comparado con aquellos que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Eltrombopag solo debe ser administrado a dichos pacientes después de evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente controlados para detectar signos y síntomas de descompensación hepática (ver **ADVERTENCIAS**).

**Hepatotoxicidad**

En los estudios clínicos controlados en PTI crónica, se observaron aumentos de ALT, AST y bilirrubina sérica (ver **ADVERTENCIAS**).

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

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

En el estudio Fase II de AAG refractaria de un solo grupo en monoterapia, en el 5% de los pacientes se notificaron ALT o AST  $> 3$  x LSN con una bilirrubina total (indirecta)  $> 1,5$  x LSN. Una bilirrubina total  $> 1,5$  x LSN se observó en el 14% de los pacientes.

En un estudio clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAG sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora que recibieron 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.

**Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento**

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

**Aumento de reticulina en la médula ósea**

En los estudios, ningún paciente presentó evidencia de anomalías en la médula ósea clínicamente relevantes o hallazgos clínicos que indiquen disfunción de la médula ósea. En un pequeño número de pacientes con PTI, se interrumpió el tratamiento debido a la presencia de reticulina en la médula ósea (ver **ADVERTENCIAS**).

**Anormalidades citogenéticas**

La incidencia de nuevas anomalías citogenéticas observada en el estudio clínico Fase II de AAG refractaria con una dosis inicial de Eltrombopag de 50 mg/día (escalado cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día) fue de 17,1% en pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)].

El tiempo promedio de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

La incidencia de nuevas anomalías citogenéticas observada en el estudio clínico Fase II de AAG refractaria con una dosis inicial de Eltrombopag de 150 mg/día (con modificaciones según raza o edad) fue de 22,6% en pacientes adultos [7/31 (donde 3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. Los 7 pacientes tenían una citogenética normal al inicio. Seis de ellos presentaron la anomalía citogenética a los 3 meses de tratamiento de Eltrombopag y el restante, a los 6 meses.

En el estudio de un solo grupo de pacientes con AAG sin tratamiento previo con TIS, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del estudio, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que presentaron 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 tuvieron delección del cromosoma 13, que se considera factor de buen pronóstico en la AA, y un 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 entre D1 y M6, 7 pacientes tuvieron una nueva anomalía citogenética informada, de las 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 inmunosupresora o al tratamiento con Eltrombopag.

#### **Neoplasias hematológicas**

En un estudio clínico abierto de un solo grupo en AAG, se diagnosticaron 3 pacientes (7%) con SMD tras el tratamiento con Eltrombopag. En dos estudios, se diagnosticó SMD o LMA en 1/28 (4%) y 1/62 (2%) de los pacientes en cada uno de los estudios.

#### **Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Eltrombopag posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar sus frecuencias, por lo que han sido categorizadas como *Desconocida*.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Decoloración de la piel\**

\*Se observó decoloración de la piel reversible incluyendo hiperpigmentación y coloración amarillenta de la piel con dosis de Eltrombopag >100 mg/día. La decoloración de la piel se observó especialmente en los pacientes tratados con Eltrombopag para las indicaciones que requieren la administración de altas dosis de Eltrombopag incluyendo el SMD y la AAG.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

En los estudios clínicos se notificó un caso de sobredosis en el que un paciente ingirió 5000 mg de Eltrombopag. Las reacciones adversas notificadas incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los días 2 y 18 después de la ingesta, alcanzaron un pico de 1,6 veces el LSN de AST, 3,9 veces el LSN de ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas en el día 18 después de la ingesta fue de 672000/ $\mu$ l, y el máximo de 929000/ $\mu$ l. Todos los eventos se resolvieron sin secuelas tras el tratamiento.

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

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





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777  
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

**PRESENTACIÓN**

**ELOPAG®/ ELTROMBOPAG 25 mg:** Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

**ELOPAG®/ ELTROMBOPAG 50 mg:** Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN**  
**Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:58.856

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.







República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO PROD. ELOPAG EX-2020-49315620- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.29 18:11:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.29 18:11:18 -03:00



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

**Lea esta guía de ELOPAG® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es ELOPAG® y para qué se utiliza?**

**ELOPAG®** contiene Eltrombopag Olamina equivalente a 25 mg y 50 mg de Eltrombopag respectivamente, un medicamento del grupo de los agonistas del receptor de trombopoyetina, que se utiliza para aumentar el número de plaquetas en sangre. Las plaquetas son células que ayudan a reducir o prevenir hemorragias.

**ELOPAG®** se usa para tratar:

- Un trastorno de la sangre llamado Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI) en pacientes de más de 1 año que ya han tomado otros medicamentos (corticosteroides o inmunoglobulinas) que no les han funcionado.  
La PTI se manifiesta con un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia). Las personas con PTI tienen mayor riesgo de hemorragias. Los síntomas de la PTI incluyen petequias (pequeños puntos rojos redondos y planos en la piel), hematomas, sangrado de nariz y/o encías e incapacidad para controlar el sangrado de cortes o lastimaduras.
- La trombocitopenia en adultos con infección del Virus de la Hepatitis C (VHC), cuando la trombocitopenia impida el inicio o mantenimiento del tratamiento con interferón (una droga usada para tratar la infección por VHC). Muchas personas con hepatitis C tienen niveles de plaquetas bajos, no solo por la enfermedad, sino también debido a los tratamientos antivirales que se utilizan para tratarla. Tomar **ELOPAG®** puede ayudarle a completar el ciclo con los antivirales (peginterferón y ribavirina).
- En pacientes con trombocitopenia provocada por Anemia Aplásica Grave (AAG), que es una enfermedad en la cual la médula ósea está dañada, provocando una deficiencia de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia). **ELOPAG®** puede utilizarse para tratar la AAG:
  - En adultos y niños mayores de 6 años, como tratamiento de primera línea en combinación con la terapia inmunosupresora estándar,
  - En adultos, cuando otros medicamentos para tratar la AAG no han sido suficientemente eficaces.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **ELOPAG®** o porqué le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar ELOPAG®?**

**No tome ELOPAG®:**

Si es alérgico a Eltrombopag a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver **ítem 7**).

**Advertencias y precauciones**



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Hable con su médico antes de empezar a utilizar **ELOPAG®**:

- **Si tiene problemas hepáticos.** Las personas que tienen un recuento de plaquetas bajo y enfermedad hepática crónica avanzada (desde hace mucho tiempo), tienen más riesgo de presentar efectos adversos, incluidos daño hepático que puede ser mortal y formación de coágulos (trombos) en los vasos sanguíneos. Si su médico considera que el beneficio de **ELOPAG®** supera los riesgos, le realizará controles durante el tratamiento.
- **Si tiene riesgo de sufrir trombos en venas o arterias,** o si sabe que la aparición de trombos es algo frecuente en su familia.

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

- Si tiene edad avanzada.
- Si ha estado en cama durante un largo período de tiempo.
- Si tiene cáncer.
- Si está tomando anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva.
- Si le han realizado una cirugía recientemente o si ha presentado alguna lesión.
- Si tiene obesidad.
- Si es fumador.
- Si tiene una enfermedad crónica y avanzada en el hígado.

Si se encuentra en cualquiera de estas situaciones, informe a su médico antes de iniciar el tratamiento. No debe tomar **ELOPAG®** a menos que su médico considere que el beneficio esperado supera el riesgo de tener trombos.

- **Si tiene cataratas** (opacificación del cristalino que es la lente que está dentro del ojo).
- **Si tiene otra enfermedad de la sangre,** como el síndrome mielodisplásico (SMD). Antes de empezar a utilizar **ELOPAG®**, su médico le realizará pruebas para comprobar que no tiene esta enfermedad. Si tiene SMD y toma **ELOPAG®**, el SMD puede empeorar.
- **Informe a su médico** si se encuentra en alguna de estas situaciones.

#### **Exámenes oculares**

Su médico le recomendará que realice una evaluación oftalmológica para comprobar si tiene cataratas. Su médico le indicará que realice controles oftalmológicos periódicos, incluida la evaluación de la retina (capa de células sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo), para ver si existe algún signo de sangrado en ella.

#### **Necesitará hacerse análisis de sangre en forma regular**

Antes de empezar a tomar **ELOPAG®**, su médico le hará un análisis de sangre para ver cómo están las células sanguíneas, incluyendo las plaquetas. Estos análisis se repetirán con frecuencia mientras esté utilizando el medicamento.

#### **Análisis de sangre para comprobar la función del hígado**

**ELOPAG®** puede causar daño hepático, lo que provocará alteraciones en los análisis de sangre (aumento de las enzimas hepáticas como alanina/aspartato transaminasa, y de la bilirrubina). Si está utilizando interferón junto con **ELOPAG®** para tratar los niveles bajos de plaquetas debidos a la hepatitis C, podrían empeorar los problemas hepáticos.

Se le realizarán análisis de sangre antes de empezar a utilizar **ELOPAG®** y con frecuencia mientras lo esté utilizando para comprobar su función hepática. Puede ser necesario que interrumpa el tratamiento con **ELOPAG®** si los niveles de las enzimas hepáticas demasiado o si tiene cualquier otro signo de daño hepático.

**Lea la información “Problemas hepáticos” en el ítem 4 de esta guía.**

#### **Análisis de sangre para comprobar el recuento (niveles) de plaquetas**

Si interrumpe el tratamiento con **ELOPAG®**, es probable que, a los pocos días vuelva a presentar trombocitopenia. Se controlarán los niveles de plaquetas y su médico le indicará cuáles son las precauciones que debe tomar.





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Los niveles de plaquetas muy altos, podría aumentar el riesgo de formación de trombos. Sin embargo, los trombos pueden también formarse con niveles de plaquetas normales e incluso bajos. Su médico ajustará la dosis de **ELOPAG®** para asegurar que el recuento de plaquetas no sea demasiado alto.

**Busque ayuda médica inmediatamente** si presenta cualquiera de estos signos que sugieren la presencia de un trombo:

- **Hinchazón, dolor** o sensibilidad en una pierna.
- **Dificultad respiratoria repentina**, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración rápida.
- **Dolor abdominal** (estómago), abdomen distendido, sangre en materia fecal.

#### **Estudios para examinar su médula ósea**

Si tiene alteraciones en la médula ósea, estas pueden empeorar con el uso de medicamentos como **ELOPAG®**. Los signos de cambios en la médula ósea pueden aparecer como resultados anormales en sus análisis de sangre. Su médico podría también realizar estudios para comprobar directamente su médula ósea durante el tratamiento con **ELOPAG®**.

#### **Control de hemorragias digestivas**

Si está utilizando interferón junto con **ELOPAG®**, se le realizará un seguimiento para detectar cualquier signo de hemorragia en su estómago o intestino después de que deje de utilizar **ELOPAG®**.

#### **Control cardíaco**

Su médico puede considerar, si es necesario, controlar su corazón mientras se encuentre en tratamiento con **ELOPAG®** mediante un electrocardiograma.

#### **Personas mayores (65 años y más)**

Hay pocos datos sobre el uso de **ELOPAG®** en pacientes de 65 años o más. Si tiene 65 o más años debe tener cuidado cuando utilice **ELOPAG®**.

#### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de **ELOPAG®** en niños menores de 1 año con PTI. Tampoco se recomienda en menores de 18 años con bajos niveles de plaquetas debidas a hepatitis C o a Anemia Aplásica Grave cuando otros medicamentos para tratar la AAG no han funcionado lo suficientemente bien.

**ELOPAG®** se puede utilizar con la terapia inmunosupresora estándar en niños y adolescentes de 6 a 17 años como tratamiento de primera línea para la Anemia Aplásica Grave.

#### **Otros medicamentos y ELOPAG®**

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

**Algunos medicamentos de uso común pueden interactuar con ELOPAG®** (incluyendo medicamentos que se venden con receta médica, de venta libre y suplementos de minerales/vitaminas). Estos incluyen:

- Medicamentos antiácidos para tratar la **indigestión, ardor o úlceras de estómago** (ver también en el **ítem 3 “¿Cuándo tomar ELOPAG®?”**).
- Medicamentos usados para **disminuir el colesterol** llamados estatinas.
- Algunos medicamentos para tratar la **infección por VIH**, como lopinavir y/o ritonavir.
- Ciclosporina, utilizada en los **trasplantes** o en **enfermedades inmunológicas**.
- Minerales como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc, que pueden estar presentes en **suplementos minerales y vitaminas** (ver también en el **ítem 3 “¿Cuándo tomar ELOPAG®?”**).
- Medicamentos para tratar el **cáncer** como metotrexate y topotecán.





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Consulte con su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Algunos no se deben tomar junto con **ELOPAG®**, puede ser necesario ajustar la dosis o puede requerir modificar el horario en que los toma. Su médico revisará los medicamentos que está tomando y le recomendará alternativas si es necesario.

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

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

**Toma de ELOPAG® con alimentos y bebidas**

No tome **ELOPAG®** con productos lácteos, ya que el calcio afecta la absorción del medicamento. Para más información, ver en el **ítem 3 “¿Cuándo tomar ELOPAG®?”**.

**Embarazo y lactancia**

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

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

No amamante mientras está tomando **ELOPAG®**. Se desconoce si **ELOPAG®** pasa a la leche materna.

**Si está en período de lactancia** o planea amamantar, informe a su médico.

**Conducción y uso de máquinas**

**ELOPAG® le puede provocar mareos** u otros efectos adversos que le hagan estar menos alerta. **No conduzca o use máquinas** a menos que esté seguro de que **ELOPAG®** no afecta su capacidad para realizar estas actividades.

**3. ¿Cómo tomar ELOPAG®?**

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

**ELOPAG®** puede tardar de 1 a 2 semanas en hacerle efecto. En función de su respuesta a **ELOPAG®** su médico puede recomendarle cambiar su dosis diaria.

Si tiene AAG, su médico le indicará la terapia inmunosupresora adecuada además de **ELOPAG®**.

No debe tomar más **ELOPAG®** de lo que su médico le haya indicado.

**¿Cómo tomar los comprimidos de ELOPAG®?**

Trague el comprimido entero, con agua.

**¿Cuándo tomar ELOPAG®?**

Asegúrese que durante 4 horas antes y 2 horas después de tomar **ELOPAG®** **no debe** consumir:

- **Alimentos lácteos** como queso, manteca, yogur, crema, postres lácteos (como flan) o helado.
- **Leche**, bebidas hechas con leche (como licuados).
- **Antiácidos**, un tipo de medicamentos para la indigestión y el ardor estomacal.
- Algunos **suplementos de minerales y vitaminas**, incluyendo hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

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





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

**Si toma más ELOPAG® del que debe**

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

**Si olvidó tomar ELOPAG®**

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

**Si interrumpe el tratamiento con ELOPAG®**

No deje de tomar ELOPAG® sin antes consultar con su médico. Si su médico le aconseja interrumpir el tratamiento, se le controlarán los niveles de plaquetas cada semana, durante 4 semanas (ver también "Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento" en el ítem 4)

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

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ELOPAG®?

Al igual que todos los medicamentos, ELOPAG® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

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

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

**Mayor riesgo de trombos**

Algunas personas tienen mayor riesgo de desarrollar trombos, hay medicamentos como ELOPAG® que pueden empeorar este problema. El bloqueo repentino de un vaso sanguíneo por un trombo es un efecto adverso poco frecuente y que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas.

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

- **Hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento** o sensibilidad en una pierna.
- **Dificultad respiratoria repentina**, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración agitada.
- Dolor abdominal (estómago), abdomen distendido, sangre en materia fecal.

**Problemas hepáticos**

ELOPAG® puede causar alteraciones en los análisis de sangre que pueden ser signos de daño hepático. Los aumentos de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre son frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas. Otros problemas hepáticos y en el flujo de la bilis son poco frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.



**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

Si tiene cualquiera de los signos de problemas hepáticos:

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

→ **Contacte con su médico inmediatamente**

**Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento**

Dos semanas después de interrumpir el tratamiento con **ELOPAG®**, habitualmente el conteo de plaquetas baja a niveles similares a los que tenía antes de iniciarlo. Un descenso en los niveles de plaquetas puede aumentar el riesgo de tener hemorragias o hematomas. Su médico controlará sus niveles de plaquetas durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con **ELOPAG®**.

→ **Contacte con su médico** si tiene hemorragias o hematomas al dejar de tomar **ELOPAG®**.

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

- Materia fecal negra de aspecto alquitranado (melena). Es un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas.
- Sangre en materia fecal.
- Vómitos con sangre u oscuros con aspecto de granos de café.

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

**Otros posibles efectos adversos en adultos con PTI**

**Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Resfrío (infección del tracto respiratorio superior)
- Náuseas
- Diarrea
- Tos
- Infección de nariz, senos nasales, garganta y de las vías respiratorias.

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Dolor muscular, espasmo muscular, debilidad muscular
- Dolor de espalda
- Dolor de huesos
- Sangrado menstrual abundante
- Irritación de garganta y molestias al tragar
- Problemas oculares incluyendo alteraciones en las pruebas oculares, ojos secos, dolor ocular y visión borrosa
- Vómitos
- Gripe
- Herpes labial
- Neumonía
- Irritación e inflamación de los senos paranasales
- Inflamación e infección en las amígdalas, infección de los pulmones, de la nariz y de la garganta
- Inflamación de las encías
- Pérdida de apetito
- Sensación de hormigueo, picazón o entumecimiento
- Somnolencia
- Dolor de oídos
- Dolor, hinchazón y sensibilidad en una de las piernas (generalmente la pantorrilla) con la piel caliente en la zona afectada (signos de un coágulo de sangre en una vena profunda)





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Hematoma
- Alteraciones en la boca incluyendo sequedad o irritación, sensibilidad en la lengua, sangrado de encías, úlceras
- Congestión nasal
- Dolor de muelas
- Dolor estomacal
- Problemas hepáticos
- Cambios en la piel que incluyen sudoración excesiva, erupción con picazón, pequeñas manchas rojas y planas (petequias)
- Caída de pelo
- Pérdida de proteínas en orina
- Sensación de malestar general, fiebre, sensación de calor
- Dolor en el pecho
- Problemas para dormir, depresión
- Migraña
- Disminución de la visión
- Vértigo
- Flatulencias

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

- Aumento de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa)

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

- Disminución de glóbulos rojos
- Disminución de plaquetas (trombocitopenia)
- Disminución de glóbulos blancos
- Disminución de hemoglobina (anemia)
- Disminución de eosinófilos
- Aumento de glóbulos blancos (leucocitosis)
- Aumento de ácido úrico
- Disminución de potasio
- Aumento de creatinina
- Aumento de fosfatasa alcalina
- Aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa)
- Aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- Aumento de algunas proteínas

**Efectos adversos poco frecuentes**

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

- Ataque cardíaco (infarto agudo de miocardio)
- Dificultad respiratoria repentina, que puede ir acompañada de dolor agudo en el pecho y/o respiración agitada (embolia pulmonar) (ver **"Mayor riesgo de trombos"**)
- Pérdida parcial de la función pulmonar causada por un bloqueo en la arteria pulmonar (infarto pulmonar)
- Problemas hepáticos, incluyendo coloración amarillenta de ojos y piel (ver **"Problemas hepáticos"**)
- Daño hepático asociado a medicamentos
- Latido cardíaco rápido, coloración azulada de la piel
- Alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)
- Dolor e hinchazón de las articulaciones debido al ácido úrico (gota)
- Problemas para dormir, depresión, falta de interés, cambios en el estado de ánimo
- Sensación de somnolencia, problemas de equilibrio, alteraciones en el habla, migrañas, temblores







**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa, lagrimeo excesivo, opacificación del cristalino (cataratas), hemorragia en la retina.
- Dolor de oído, sensación de que las cosas que están alrededor se mueven (vértigo)
- Problemas de nariz, de garganta y de senos nasales, alteraciones de la respiración durante el sueño (síndrome de apnea del sueño)
- Trastornos en el aparato digestivo incluyendo movimientos intestinales, intoxicación alimentaria, sangre en materia fecal
- Hemorragia en el recto, hinchazón abdominal, constipación
- Alteraciones en la boca incluyendo sequedad o irritación, sensibilidad en la lengua, sangrado de encías
- Pérdida del color o descamación de la piel
- Quemadura solar
- Enrojecimiento o inflamación alrededor de las heridas
- Sangrado en sitios de punción de un vaso sanguíneo (por ejemplo, del lugar donde se sacó sangre o se colocó un catéter).
- Sensación de cuerpo extraño
- Problemas renales incluyendo inflamación de los riñones, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, falla en la función renal, infección en el tracto urinario, glóbulos blancos en orina
- Sudor frío
- Infección en la piel

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

- Disminución del número de glóbulos rojos, causado por su destrucción excesiva (anemia hemolítica)
- Cambios en la forma de los glóbulos blancos
- Aumento de plaquetas
- Disminución de calcio
- Aumento de mielocitos
- Aumento de neutrófilos
- Aumento de urea en sangre
- Aumento de albúmina en sangre
- Aumento de los niveles totales de proteínas
- Disminución de albúmina en sangre
- Aumento del pH en orina
- Aumento de hemoglobina

**Otros posibles efectos adversos en niños con PTI**

Si estos efectos adversos se agravaran, por favor informe a su médico.

**Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Infección en la nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado (infección del tracto respiratorio superior)
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Tos
- Temperatura alta
- Náuseas

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Dificultad para dormir (insomnio)





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Dolor de dientes
- Dolor de garganta y de nariz
- Picazón, secreción o congestión nasal y estornudos
- Irritación de garganta
- Alteraciones en la boca incluyendo sequedad, irritación, sensibilidad en la lengua, sangrado en las encías, úlceras en la boca

**Otros posibles efectos adversos en personas con hepatitis C en combinación con peginterferón y ribavirina**

**Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Dolor de cabeza
- Disminución del apetito
- Tos
- Náuseas, diarrea
- Dolor y/o debilidad muscular, picazón, falta de energía, fiebre, caída inusual del pelo, sensación de debilidad, síntomas de gripe, hinchazón de manos o pies, escalofríos

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

- Descenso del número de glóbulos rojos

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Infección del tracto urinario
- Inflamación de los conductos nasales, garganta y boca, malestar general, sequedad de boca, irritación o inflamación de la boca, dolor de muelas
- Pérdida de peso
- Trastornos del sueño, somnolencia, confusión, depresión, ansiedad, agitación
- Mareos, problemas de atención y de memoria, cambios en el estado de ánimo
- Hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- Problemas oculares incluyendo opacificación del cristalino (cataratas), ojos secos, pequeños depósitos en la retina, color amarillento en el área blanca de los ojos, sangrado en la retina (en la parte posterior del ojo)
- Vértigo, sensación de que el corazón late (palpitaciones), dificultad para respirar
- Tos con expectoración, congestión nasal, herpes labial, irritación de garganta y molestias al tragar
- Alteraciones del sistema digestivo incluyendo vómitos, dolor de estómago, indigestión, constipación, abdomen hinchado, alteraciones en el gusto, inflamación del estómago, hemorroides, dilatación de las venas del esófago (várices esofágicas).
- Problemas hepáticos incluyendo trombos en las venas del hígado (ver "**Problemas hepáticos**")
- Cambios en la piel incluyendo erupción, piel seca, eczema, enrojecimiento de la piel, picazón, sudoración excesiva
- Dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en las manos y pies, espasmos musculares
- Irritabilidad, sensación de malestar general, dolor o molestias en el pecho
- Infección de nariz, de senos nasales, de garganta y de vías respiratorias, resfrío (infección del tracto respiratorio superior)
- Depresión, ansiedad, problemas de sueño, nerviosismo

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

- Aumento del azúcar (glucosa) en sangre
- Reducción de glóbulos blancos
- Reducción de proteínas de la sangre
- Aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

-Alteraciones en los parámetros de la coagulación

**Efectos adversos poco frecuentes**

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

- Dolor o dificultad al orinar
- Alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)
- Gastroenteritis
- Cambios en la piel incluyendo decoloración, descamación, enrojecimiento
- Color amarillento en el área blanca de los ojos o la piel (ictericia)
- Sangrado de várices esofágicas
- Prurito y hematomas en el lugar de inyección
- Disminución de glóbulos rojos causada por su destrucción masiva (anemia hemolítica)
- Confusión, agitación
- Daño hepático asociado a medicamentos

**Se han observado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con ELOPAG® en pacientes con Anemia Aplásica Grave (AAG)**

Si estos efectos adversos se agravaran, por favor informe a su médico.

**Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Tos
- Dolor de cabeza
- Dolor de garganta
- Mucosidad nasal
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Náuseas
- Sangrado de encías
- Dolor articular (artralgia)
- Espasmos musculares
- Dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies)
- Vértigo
- Cansancio excesivo (fatiga)
- Fiebre
- Escalofríos

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

- Aumento de enzimas hepáticas (transaminasas)
- Cambios anormales de las células de su médula ósea.

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Ansiedad
- Depresión
- Malestar
- Problemas oculares incluyendo visión borrosa, visión de manchas o destellos causada por depósitos en el interior ojo (cuerpos vítreos flotantes), opacificación del cristalino (cataratas), sequedad de ojos, picazón de ojos, coloración amarilla del blanco de los ojos o de la piel





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

- Sangrado de nariz
- Ampollas y dolor en la boca
- Problemas digestivos incluyendo vómitos, cambios de apetito (aumento o disminución), malestar o dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, dificultad para tragar, inflamación de la lengua, flatulencias, decoloración de la materia fecal.
- Desmayos
- Cambios en la piel incluyendo erupción, urticaria, picazón, pequeñas manchas rojas y planas (petequias), lesiones en la piel.
- Dolor de espalda
- Dolor muscular
- Dolor de huesos
- Debilidad (astenia)
- Retención de líquido en las extremidades
- Coloración anormal de la orina
- Interrupción en la circulación al bazo (infarto esplénico)

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

- Aumento de enzimas musculares (creatinina fosfoquinasa)
- Acumulación de hierro en el cuerpo (sobrecarga de hierro)
- Disminución de un tipo de glóbulo blanco llamados neutrófilos (neutropenia)
- Disminución de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia)
- Aumento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)

**Efectos adversos de frecuencia no conocida**

No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- Decoloración de la piel
- Oscurecimiento de la piel
- Daño hepático provocado por medicamentos.

**5. Sobredosificación con ELOPAG®**

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para formar quelatos con **ELOPAG®** y limitar su absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas.

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de ELOPAG®**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

**7. Información adicional de ELOPAG®**

**Composición de ELOPAG®:**





**ELOPAG®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg y 50 mg**  
Comprimidos recubiertos

El principio activo es Eltrombopag Olamina. Cada comprimido recubierto contiene Eltrombopag Olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag.

Los demás componentes son: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

El principio activo es Eltrombopag Olamina. Cada comprimido recubierto contiene Eltrombopag Olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag

Los demás componentes son: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

**Presentación**

**ELOPAG®/ ELTROMBOPAG 25 mg:** Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

**ELOPAG®/ ELTROMBOPAG 50 mg:** Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234***

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al:0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N° 58.856**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. ELOPAG EX-2020-49315620- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.29 18:11:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.29 18:11:32 -03:00