



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-64036701-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-64036701-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ORNATE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG 25 mg (COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg) – ELTROMBOPAG 50 mg (COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 63,8 mg); aprobado por Certificado N° 58.991.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. 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 N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 BIOPROFARMA BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ORNATE / ELTROMBOPAG, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELTROMBOPAG 25 mg (COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg) – ELTROMBOPAG 50 mg (COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 63,8 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-132388394-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-132388554-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.991 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-64036701-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Ornate®
Eltrombopag 25 mg y 50 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta



Este Medicamento es Libre de Gluten.

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico. Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. ¿Qué es **ORNATE®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ORNATE®**?
3. ¿Cómo tomar **ORNATE®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Sobredosificación
6. Contenido del envase e información adicional
7. Condiciones de conservación y almacenamiento de **ORNATE®**

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

Ornate® contiene eltrombopag, que pertenece al grupo de medicamentos llamados agonistas del receptor de trombopoyetina y se utiliza para ayudar a aumentar el número de plaquetas en la sangre. Las plaquetas son células presentes en la sangre que ayudan a reducir o a prevenir hemorragias (sangrados).

Ornate® es un medicamento indicado en:

- Tratamiento en adultos y en niños mayores de 1 año con púrpura trombocitopénica inmune (primaria) (PTI) crónica que hayan presentado

una respuesta insuficiente a los tratamientos estándares como corticosteroides e inmunoglobulinas.

La PTI es un trastorno que se caracteriza por una disminución del número de plaquetas (trombocitopenia). Los pacientes con PTI tienen mayor riesgo de tener sangrados. Los síntomas que estos pacientes pueden presentar son petequias (puntitos rojos redondos y planos localizados bajo la piel), moretones, sangrado de nariz, sangrado de encías e incapacidad para controlar el sangrado tras un corte o una herida.

- Tratamiento de los niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia) en pacientes adultos con hepatitis C crónica, en el caso de que hubieran tenido problemas con los efectos adversos del tratamiento con interferón. Muchos pacientes con hepatitis C tienen recuentos de plaquetas bajos, no sólo por la enfermedad, sino también debido a alguno de los medicamentos antivirales administrados para tratarla. El uso de eltrombopag para aumentar y mantener el recuento de plaquetas antes de empezar el tratamiento antiviral contra la hepatitis C y durante el mismo aumenta las posibilidades de que el paciente reciba el tratamiento antiviral (peginterferón y ribavirina) con la dosis y la duración óptima.

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

Ornate® se usa para tratar de aumentar el recuento de plaquetas con el fin de disminuir el riesgo de sangrado. No se utiliza con el objetivo de que el recuento de plaquetas sea normal. No está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia causada por otras condiciones o enfermedades distintas a las mencionadas anteriormente.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ORNATE®**?

No tome Ornate® si:

- es alérgico (hipersensible) a eltrombopag o a cualquiera de los demás componentes de **Ornate®**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Ornate®

- Si tiene problemas del hígado. Las personas que tienen un recuento de plaquetas bajo, así como una enfermedad crónica del hígado avanzada (desde hace mucho tiempo), tienen mayor riesgo de efectos adversos, de daño en el hígado que puede ser mortal y de coágulos en la sangre. Si su médico considera que el beneficio de **Ornate®** supera los riesgos, le tendrá muy contralado durante el tratamiento.

- Si tiene riesgo de sufrir un trombo en venas o arterias, o si sabe que la aparición de trombos es algo frecuente en su familia.

El riesgo de sufrir una trombosis puede ser mayor en las siguientes circunstancias: edad avanzada, reposo en cama durante un largo período de tiempo, padecer cáncer, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, cirugía reciente o daño físico, sobrepeso u obesidad, tabaquismo o padecer una enfermedad crónica y avanzada en el hígado.

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

- Si tiene antecedentes de cataratas (el cristalino, la lente del ojo, se enturbia).
- Si tiene alguna otra condición de la sangre, como por ejemplo síndromes mielodisplásicos (SMD). Antes de empezar a tomar **Ornate®**, su médico le realizará las pruebas necesarias para comprobar que no tiene esta condición. Si usted padece SMD y toma **eltrombopag**, es posible que empeore su SMD.

Controles durante el tratamiento con Ornate®

Antes de que empiece a tomar **Ornate®**, es esperable que su médico le realice un monitoreo frecuente del recuento de plaquetas y otros parámetros de la sangre. Estos análisis se repetirán con frecuencia mientras esté tomando el medicamento.

Análisis de sangre para comprobar la función del hígado

Eltrombopag puede producir resultados en el análisis de sangre que indiquen daño en el hígado como, por ejemplo, un aumento de algunas enzimas hepáticas o de la bilirrubina. Si está tomando interferón, como tratamiento de base junto con **Ornate®** para tratar los niveles bajos de plaquetas debidos a la hepatitis C, alguno de los problemas hepáticos podría empeorar.

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

Exámenes oculares

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

Análisis de sangre para el recuento de plaquetas

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

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

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

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

Análisis para examinar su médula ósea

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

Revisión de hemorragias digestivas

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

Supervisión del corazón

Su médico puede considerar, si es necesario, supervisar el funcionamiento de su corazón mientras se encuentre en tratamiento con **Ornate®** mediante la realización de un electrocardiograma.

Personas mayores (65 o más años)

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

Niños y adolescentes

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

Uso de Ornate® con otros medicamentos

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usted toma, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

- Algunos medicamentos de uso común pueden interaccionar con Ornate® (incluyendo medicamentos con receta médica, sin receta médica y minerales). Estos incluyen:
- Antiácidos que se usan para tratar úlceras, indigestión, ardor de estómago.

- Ciertos medicamentos utilizados para tratar el colesterol elevado, llamados "estatinas".
- Multivitaminas, suplementos minerales o productos que contengan hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc.
- Algunos medicamentos para tratar la infección por VIH, como lopinavir y/o ritonavir.
- Ciclosporina, utilizada en transplantes o en enfermedades inmunológicas.
- Medicamentos como metotrexato y topotecan, utilizados para el tratamiento del cáncer.

Consulte a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Algunos no se deben tomar con **Ornate®**, puede ser necesario ajustar la dosis o puede requerir modificar las horas en que los toma. Su médico revisará los medicamentos que está tomando y le recomendará alternativas si fuese 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 **Ornate®**, puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento de estos medicamentos.

Toma de Ornate® con alimentos y bebidas

No tome **Ornate®** con alimentos o bebidas con alto contenido de calcio como por ejemplo productos lácteos. El calcio puede afectar la absorción del medicamento.

Embarazo

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

Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estarlo o está planeando tener un bebé.

Utilice un método anticonceptivo fiable para prevenir el embarazo mientras este tomando **Ornate®**.

Si quedara embarazada durante el tratamiento con **Ornate®**, informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

No de el pecho mientras esté tomando **Ornate®**. Se desconoce si el trombopag pasa a la leche materna. Si está en período de lactancia o planea dar el pecho, informe a su médico.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Ornate® le puede provocar mareos y tener otros efectos adversos que le hagan estar menos alerta. No conduzca o use maquinarias a menos que esté seguro que **Ornate®** no le afecta.

3. ¿Cómo tomar ORNATE®?

Tome **Ornate®** exactamente como se lo indique su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. No cambie su dosis o la pauta de tratamiento con **Ornate®** a menos que su médico se lo indique. Mientras que este tomando Ornate®, estará bajo la supervisión de un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Posología recomendada:

Para PTI:

Adultos y niños (de 6 a 17 años): la dosis inicial habitual para PTI es de un comprimido de 50 mg de **Ornate®** por día. Si es una persona de ascendencia del Este o Sudeste asiático, puede necesitar iniciar el tratamiento con una dosis menor, 25 mg. Niños (de 1 a 5 años): la dosis inicial habitual para PTI es de un comprimido de 25 mg de **Ornate®** por día.

Para trombocitopenia asociada a hepatitis C

Adultos: la dosis inicial habitual para hepatitis C es de un comprimido de 25 mg de **Ornate®** por día. Si es una persona de ascendencia del Este o Sudeste asiático, puede necesitar inicie el tratamiento con la misma dosis de 25 mg.

Para anemia aplásica grave:

Adultos: la dosis inicial habitual para anemia aplásica grave es de un comprimido de 50 mg de **Ornate®** por día. Si es una persona de ascendencia del Este o Sudeste asiático, puede necesitar iniciar el tratamiento con una dosis menor, 25 mg.

Eltrombopag puede tardar de 1 a 2 semanas en hacerle efecto. En función de su respuesta a Ornate®, su médico puede recomendarle cambiar la dosis.

Como tomar los comprimidos

Trague el comprimido entero, con agua.

Cuando tomarlo

Asegúrese que:

- ✓ En las 4 horas antes de tomar Ornate®
- ✓ Y en las 2 horas después de tomar Ornate®

No consuma nada de:

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

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

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

Si olvidó tomar Ornate®

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

Si toma más Ornate® del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Ornate®**, contacte a su médico, concorra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología.

Si interrumpe el tratamiento con Ornate®

No deje de tomar **Ornate®** hasta que el médico se lo indique. Si su médico le aconseja interrumpir el tratamiento, se le controlarán los niveles de plaquetas semanalmente, durante cuatro semanas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos **Ornate®** puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

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

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

Mayor riesgo de trombos

Algunas personas pueden tener mayor riesgo de presentar un trombo, y los medicamentos como el trombopag 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.

Consulte a su médico 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 agrandado, sangre en sus heces.

Problemas de hígado

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

de hígado y problemas en el flujo de la bilis son poco frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

Consulte de inmediato a su médico si usted tiene alguno de estos signos y síntomas de problemas hepáticos:

- ✓ coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia).
- ✓ oscurecimiento inusual de la orina.

Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento:

Luego de dos semanas de interrumpir el tratamiento con **eltrombopag**, normalmente sus niveles de plaquetas disminuyen a niveles similares a los que tenía antes de iniciar el tratamiento. Un descenso en los niveles de plaquetas puede aumentar el riesgo de tener hemorragias o hematomas. Su médico comprobará sus niveles de plaquetas durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con **Ornate®**. Contacte con su médico si tiene hemorragias o hematomas al dejar de tomar **Ornate®**.

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

- ✓ heces negras de aspecto alquitranado (la decoloración de las heces es un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- ✓ sangre en las heces.
- ✓ vómitos con sangre.

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

Se han notificado los siguientes efectos adversos relacionados con el tratamiento con eltrombopag en pacientes con PTI.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ✓ Resfriado
- ✓ Sensación de mareos (náuseas)
- ✓ Diarrea
- ✓ Tos
- ✓ Infección de nariz, de los senos nasales, de la garganta y de las vías respiratorias (infección de las vías altas respiratorias)
- ✓ Dolor de espalda

Efectos adversos muy frecuentes que pueden verse en los análisis de sangre

- ✓ Aumento de las enzimas del hígado (alanina aminotransferasa / ALT)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ✓ dolor muscular, espasmo muscular, debilidad muscular
- ✓ dolor de huesos
- ✓ menstruación abundante
- ✓ irritación de garganta y molestias al tragar

- ✓ problemas oculares incluyendo anomalía en las pruebas de ojos, ojo seco, dolor ocular y visión borrosa
- ✓ vómitos
- ✓ gripe
- ✓ herpes labial
- ✓ neumonía
- ✓ irritación e inflamación (hinchazón) de los senos
- ✓ inflamación (hinchazón) e infección en las amígdalas
- ✓ infección de los pulmones, de los senos, de la nariz y de la garganta
- ✓ inflamación de las encías
- ✓ pérdida de apetito
- ✓ sensación de hormigueo, picazón o entumecimiento
- ✓ disminución de sensibilidad en la piel
- ✓ 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)
- ✓ hinchazón localizado relleno de sangre de una rotura de un vaso sanguíneo (hematoma)
- ✓ sofocos
- ✓ alteraciones en la boca incluyendo sequedad o irritación en la boca, sensibilidad en la lengua, sangrado en las encías, úlceras en la boca
- ✓ moqueo
- ✓ dolor de muelas
- ✓ dolor abdominal
- ✓ función hepática anormal
- ✓ cambios en la piel que incluyen sudoración excesiva, erupción con picor, manchas rojas, cambios en la apariencia de la piel
- ✓ pérdida de pelo
- ✓ orina espumosa o con burbujas (signos de proteína en la orina)
- ✓ temperatura elevada, sensación de calor
- ✓ dolor en el pecho
- ✓ sensación de debilidad
- ✓ problemas para dormir, depresión
- ✓ migraña
- ✓ disminución de la visión
- ✓ sensación de que todo da vueltas (vértigo)
- ✓ gases

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- ✓ disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- ✓ disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- ✓ disminución del número de glóbulos blancos
- ✓ disminución en los niveles de hemoglobina
- ✓ aumento del número de eosinófilos
- ✓ aumento del número de glóbulos blancos (leucocitosis)
- ✓ aumento del nivel de ácido úrico

- ✓ disminución de los niveles de potasio
- ✓ aumento de los niveles de creatinina
- ✓ aumento de los niveles de fosfatasa alcalina
- ✓ aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST))
- ✓ aumento en la bilirrubina sanguínea (una sustancia producida por el hígado)
- ✓ aumento en los niveles de algunas proteínas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- ✓ reacción alérgica
- ✓ interrupción del aporte de sangre a partes del corazón
- ✓ dificultad respiratoria repentina, especialmente cuando va acompañada de dolor agudo en el pecho y/o respiración agitada, que podrían ser signos de un trombo en los pulmones
- ✓ pérdida parcial de la función pulmonar causada por un bloqueo en la arteria pulmonar
- ✓ posible dolor, hinchazón, y/o enrojecimiento alrededor de una vena que podrían ser signos de trombos en una vena
- ✓ piel amarillenta y/o dolor abdominal que podrían ser signos de una obstrucción de un conducto biliar, lesión en el hígado, daño hepático debido a la inflamación
- ✓ daño en el hígado debido a la medicación
- ✓ latido más rápido del corazón, latido del corazón irregular, decoloración azulada de la piel, alteraciones en el ritmo cardiaco (prolongación del intervalo QT) que podría ser signo de un desorden relacionado con el corazón y vasos sanguíneos.
- ✓ coágulos sanguíneos
- ✓ sofocos
- ✓ dolor e hinchazón de las articulaciones debido al ácido úrico (gota)
- ✓ falta de interés, cambios en el estado de ánimo, llanto difícil de calmar o que ocurre de forma inesperada
- ✓ problemas de equilibrio, alteraciones en el habla y en la función nerviosa, sacudidas
- ✓ dolor o sensaciones anormales en la piel
- ✓ parálisis de un lado del cuerpo
- ✓ migraña con aura
- ✓ dolor de nervios
- ✓ dilatación o hinchazón de los vasos sanguíneos que causan dolor de cabeza
- ✓ problemas en los ojos, incluyendo un mayor lagrimeo, enturbiamiento de la lente del ojo (cataratas), hemorragia en la retina, ojo seco
- ✓ problemas de nariz, de garganta y de senos nasales, problemas para respirar al dormir
- ✓ ampollas/dolor en boca y garganta
- ✓ pérdida de apetito

- ✓ problemas en el aparato digestivo, incluyendo movimientos intestinales frecuentes, intoxicación alimentaria, sangre en heces, vómitos de sangre
- ✓ hemorragia en el recto, cambios en el color de las heces, hinchazón abdominal, estreñimiento
- ✓ alteraciones en la boca, incluyendo sequedad o irritación en la boca, dolor en la lengua, sangrado de encías, molestias en la boca
- ✓ quemadura solar
- ✓ sentir calor, sensación de ansiedad
- ✓ enrojecimiento o inflamación alrededor de las heridas
- ✓ sangrado alrededor de un catéter (si lo tuviera) en la piel
- ✓ sensación de cuerpo extraño
- ✓ problemas de riñón incluyendo inflamación de los riñones, micción excesiva (aumento de la necesidad de orinar) durante la noche, fallo renal, glóbulos blancos en orina
- ✓ sudor frío
- ✓ sensación de malestar general
- ✓ infección en la piel
- ✓ cambios en la piel incluyendo decoloración de la piel, descamación, enrojecimiento, picor y sudoración
- ✓ debilidad muscular
- ✓ cáncer de recto y colon

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

- ✓ cambios en la forma de los glóbulos blancos
- ✓ presencia de glóbulos blancos inmaduros que pueden ser indicativos de ciertas enfermedades
- ✓ aumento del número de plaquetas
- ✓ disminución de los niveles de calcio
- ✓ disminución del número de glóbulos rojos (anemia) causada por una excesiva destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- ✓ aumento del número de mielocitos
- ✓ aumento de neutrófilos
- ✓ aumento de la urea en sangre
- ✓ aumento de proteínas en orina
- ✓ aumento de los niveles de albúmina en sangre
- ✓ aumento de los niveles totales de proteínas
- ✓ disminución de los niveles de albúmina en sangre
- ✓ aumento del pH en orina
- ✓ aumento de los niveles de hemoglobina

Se han notificado los siguientes efectos adversos relacionados con el tratamiento con eltrombopag en niños de 1 a 17 años, con PTI

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 niños)

- ✓ infección en la nariz, de los senos nasales, de la garganta y de las vías respiratorias altas, resfriado (infección del tracto respiratorio superior)
- ✓ diarrea
- ✓ dolor abdominal
- ✓ tos
- ✓ temperatura elevada
- ✓ sensación de mareo (náuseas)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 niños)

- ✓ dificultad para dormir (insomnio)
- ✓ dolor de muelas
- ✓ dolor de garganta y de nariz
- ✓ picor, moqueo o taponamiento
- ✓ irritación de garganta, moqueo, congestión nasal y estornudos
- ✓ alteraciones en la boca incluyendo sequedad, irritación en la boca, sensibilidad en la lengua, sangrado en las encías, úlceras en la boca

Se han notificado los siguientes efectos adversos relacionados con el tratamiento con eltrombopag en combinación con peginterferón y ribavirina en pacientes con el virus de la hepatitis C

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ✓ Dolor de cabeza
- ✓ Disminución del apetito
- ✓ Tos
- ✓ Sentirse mareado (náuseas), diarrea
- ✓ Dolor muscular, debilidad muscular
- ✓ Picazón
- ✓ Sensación de debilidad
- ✓ Fiebre
- ✓ Pérdida del pelo
- ✓ Malestar similar al que produce la gripe
- ✓ Hinchazón de manos o pies
- ✓ Escalofríos

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

- ✓ Descenso del número de glóbulos rojos (anemia).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ✓ infección del tracto urinario
- ✓ inflamación de los conductos nasales, garganta y boca, síntomas similares a los de la gripe, sequedad, irritación o inflamación de la boca, dolor de muelas
- ✓ pérdida de peso
- ✓ trastornos del sueño, somnolencia anormal, depresión, ansiedad

- ✓ mareos, problemas de atención y de memoria, cambios en el estado de ánimo
- ✓ disminución de la función cerebral debido a un daño en el hígado
- ✓ hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- ✓ fiebre, dolor de cabeza
- ✓ problemas en los ojos, incluyendo enturbiamiento de la lente del ojo (cataratas), ojo seco, pequeños depósitos amarillos en la retina, color amarillento en el área blanca de los ojos
- ✓ sangrado de la retina
- ✓ sensación de que todo da vueltas
- ✓ latidos del corazón rápidos e irregulares (palpitaciones), dificultad para respirar
- ✓ tos con flemas, moqueo, gripe (influenza), herpes labial, irritación de garganta y molestias al tragar
- ✓ alteraciones del sistema digestivo, incluyendo vómitos, dolor de estómago, indigestión, estreñimiento, estómago hinchado alteraciones en el gusto, almorranas (hemorroides), dolor/malestar abdominal, hinchazón de los vasos sanguíneos y sangrado en la garganta (esófago)
- ✓ dolor de muelas
- ✓ problemas de hígado, incluyendo un tumor en el hígado, amarilleo del blanco de los ojos o piel (ictericia), daño hepático debido a medicamentos
- ✓ cambios en la piel, incluyendo erupción, piel seca, eczema, enrojecimiento de la piel, picor, sudoración excesiva, crecimiento inusual de la piel, pérdida de cabello
- ✓ dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies), espasmos musculares
- ✓ irritabilidad, sensación de malestar general, reacciones cutáneas tales como enrojecimiento o hinchazón y dolor en el lugar de inyección, dolor en el pecho y molestias, retención de líquidos en el cuerpo o extremidades que causa hinchazón
- ✓ infección de nariz, de senos nasales, de garganta y de vías respiratorias, resfriado (infección de las vías altas respiratorias), inflamación de la mucosa que recubre los bronquios
- ✓ depresión, ansiedad, problemas de sueño, nerviosismo

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- ✓ Aumento del azúcar (glucosa) en sangre
- ✓ Reducción del número de glóbulos blancos (células de la sangre que participan de la defensa ante infecciones)
- ✓ Disminución de los neutrófilos
- ✓ Reducción de la albúmina (proteína de la sangre)
- ✓ Disminución de los niveles de hemoglobina
- ✓ Aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- ✓ Cambios en las enzimas que controlan la coagulación de la sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- ✓ dolor al orinar

- ✓ alteraciones en el ritmo cardiaco (prolongación del intervalo QT)
- ✓ gripe estomacal (gastroenteritis), dolor de garganta
- ✓ ampollas/dolor en la boca, inflamación del estómago
- ✓ cambios en la piel, incluyendo cambios de color, descamación, enrojecimiento de la piel, picor, lesión y sudor nocturno
- ✓ coágulos sanguíneos en las venas del hígado (posible daño hepático y/o del sistema digestivo)
- ✓ mala coagulación en pequeños vasos sanguíneos con fallo renal
- ✓ prurito y moretones en lugar de inyección, molestias en el pecho
- ✓ disminución del número de glóbulos rojos (anemia) causada por destrucción masiva de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- ✓ confusión, agitación
- ✓ fallo hepático

Efectos adversos asociados al tratamiento con eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ✓ Tos
- ✓ Dolor de cabeza
- ✓ Dolor de boca y garganta
- ✓ Diarrea
- ✓ Mareo, náuseas
- ✓ Dolor articular (artralgia)
- ✓ Dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies)
- ✓ Vértigo
- ✓ Sentirse muy cansado (fatiga)
- ✓ Fiebre
- ✓ Escalofríos
- ✓ Picor de ojos
- ✓ Ampollas en la boca
- ✓ Sangrado en las encías
- ✓ Dolor abdominal
- ✓ Espasmos musculares

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

- ✓ Aumento de algunas enzimas del hígado (transaminasas)
- ✓ Cambios anormales de las células de su médula ósea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ✓ Ansiedad, depresión
- ✓ Sentir frío
- ✓ Sensación de malestar general
- ✓ Problemas en los ojos incluyendo: enturbiamiento de la lente del ojo (cataratas), manchas o depósitos en el ojo (cuerpos extraños flotantes en el

humor vítreo), sequedad o picazón de ojos, coloración amarilla del blanco de los ojos

- ✓ sangrado de nariz
- ✓ Problemas digestivos incluyendo: dificultad para tragar, dolor en la boca, hinchazón en la lengua, vómitos, pérdida del apetito, dolor o malestar de estómago, hinchazón del estómago, flatulencias/gases de la digestión, estreñimiento, alteraciones en la motilidad intestinal que pueden provocar estreñimiento, hinchazón, diarrea y/o los síntomas antes mencionados, cambios de coloración en las heces
- ✓ Desmayos
- ✓ Trastornos en la piel incluyendo: manchas rojas o púrpuras debidas a sangrados debajo de la piel (petequias), erupción, picazón o lesiones en la piel
- ✓ Dolor de espalda
- ✓ Dolor muscular
- ✓ Dolor de huesos
- ✓ Debilidad (astenia)
- ✓ Hinchazón de los tejidos, normalmente en las extremidades inferiores debido a una acumulación de líquidos
- ✓ Coloración anormal de la orina
- ✓ Interrupción en la circulación del bazo (infarto esplénico)
- ✓ Moqueo

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- ✓ Aumento de algunas enzimas debido a la degradación muscular (creatinina fosfoquinasa / CPK)
- ✓ Acumulación de hierro en el cuerpo (sobrecarga de hierro)
- ✓ Disminución de glóbulos blancos
- ✓ Disminución de los niveles de azúcar (hipoglucemia)
- ✓ Aumento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- ✓ Decoloración de la piel
- ✓ Oscurecimiento de la piel
- ✓ Daño hepático debido a la medicación

5. Sobredosificación

Ante la eventual sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de **Ornate®**

El principio activo de **Ornate®** es eltrombopag.

Ornate® 25 mg: cada Comprimido Recubierto contiene: eltrombopag (como eltrombopag Olamina) 25 mg. Excipientes: Manitol, Carboximetilalmidón, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Maltodextrina, Triacetina, Rojo 30 Óxido Férrico.

Ornate® 50 mg: cada Comprimido Recubierto contiene: eltrombopag (como eltrombopag Olamina) 50 mg. Excipientes: Manitol, Carboximetilalmidón, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Maltodextrina, Triacetina, Rojo 30 Óxido Férrico.

Presentaciones

Ornate® 25 mg: Envases conteniendo 14, 28 y 60 Comprimidos Recubiertos.

Ornate® 50 mg: Envases conteniendo 14 y 28 Comprimidos Recubiertos.

7. Condiciones de conservación y almacenamiento de ORNATE®

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C. Mantener en su envase original.

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono: (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ESTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ud cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento.

Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al 11- 4528-9085 o por mail a prioridar@bioprofarma.com

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Dr. Beláustegui N° 2957/59, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58991

Prospecto aprobado por ANMAT Disp. N°:

Fecha de última revisión:
Código:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-64036701- BIOPROFARMA - inf pacientes - Certificado N58.991

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.07 12:59:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.07 12:59:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Ornate®
Eltrombopag 25 mg - 50 mg

Comprimidos Recubiertos
Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta



COMPOSICIÓN

Ornate® 25 mg: cada comprimido recubierto contiene:

Eltrombopag (como Eltrombopag Olamina)	25 mg
Manitol	15 mg
Carboximetil almidón	3,80 mg
Anhídrido silícico coloidal	0,95 mg
Estearato de magnesio	0,95 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	95 mg
Lactosa	1,520 mg
Hipromelosa	1,819 mg
Dióxido de titanio	0,380 mg
Triacetina	0,428 mg
Maltodextrina	0,128 mg
Rojo 30 óxido férrico	0,50 mg

Ornate® 50 mg: cada comprimido recubierto contiene:

Eltrombopag (como Eltrombopag Olamina)	50 mg
Manitol	30 mg
Carboximetil almidón	7,60 mg
Anhídrido silícico coloidal	1,90 mg
Estearato de magnesio	1,90 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	190 mg
Lactosa	3,040 mg
Hipromelosa	3,639 mg
Dióxido de titanio	0,760 mg
Triacetina	0,855 mg
Maltodextrina	0,257 mg
Rojo 30 óxido férrico	1 mg

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hemostático sistémico.

Agonista del receptor de trombopoyetina.

Código ATC: B02BX05.

INDICACIONES

Ornate® está indicado en pacientes de más de 1 año de edad con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico y que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Ornate® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCC), 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.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Mecanismo de acción**

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina involucrada en la regulación de la megacariopoyesis y en la producción de plaquetas, y es un ligando endógeno para el receptor de trombopoyetina (R-TPO). Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano y activa sistemas de transducción de señales que son similares pero no idénticas a los de la TPO endógena y que inducen la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y las células progenitoras de la médula ósea.

Propiedades farmacocinéticas

La siguiente tabla muestra los parámetros farmacocinéticos Área Bajo la Curva de 0 al intervalo de dosificación ($AUC_{(0-t)}$) y concentración máxima ($C_{máx}$) de eltrombopag tras su administración a pacientes adultos con PTI.

Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en el estado estacionario de eltrombopag en adultos con PTI

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	$C_{máx}$ (mcg/ml)	$AUC_{(0-t)}$ (mcg.h/ml)
30 mg	3,78 (3,18; 4,49)	47 (39; 58)
50 mg	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)
75 mg	12,7 (11; 14,5)	168 (143; 198)

Datos presentados como media geométrica (IC 95%). $AUC_{(0-t)}$ y $C_{máx}$ estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori*.

En un análisis farmacocinético poblacional los datos de la concentración plasmática de eltrombopag en función del tiempo recogidos de 590 sujetos con hepatitis C crónica (HCC) incluidos en los estudios de Fase III se combinaron con los datos procedentes de pacientes con HCC incluidos en un estudio Fase II y datos de adultos sanos. En la siguiente tabla se presentan para cada dosis

estudiada, valores estimados de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{(0-t)}$ plasmáticas de eltrombopag de los pacientes con hepatitis C crónica incluidos en los estudios de Fase III.

Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario de eltrombopag, en pacientes adultos con hepatitis C crónica.

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

Datos presentados como media geométrica (IC 95%). AUC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

Absorción

Eltrombopag se absorbe y alcanza un pico de concentración que ocurre a las 2 a 6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como productos lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a eltrombopag.

No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de eltrombopag tras la administración a humanos. La absorción oral del fármaco después de la administración de una dosis única de 75 mg de solución se calculó en por lo menos el 52%, sobre la base de la excreción urinaria y de los productos de biotransformación eliminados en las heces.

Distribución

El grado de unión de eltrombopag a las proteínas plasmáticas humanas es muy elevado (> 99,9%), principalmente a albúmina. Eltrombopag es sustrato del transportador de membrana dependiente de ATP llamado proteína de resistencia al cáncer de mama (por sus siglas en inglés, BCRP), pero no es sustrato de la glicoproteína P (gp-P) o del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Interacciones farmacocinéticas

Según estudios en seres humanos con eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación juega un papel menor en el metabolismo de eltrombopag. Los estudios en microsomas hepáticos identificaron a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación del eltrombopag. Eltrombopag actúa *in vitro* como un inhibidor de diversas formas del sistema de la UGT. Debido a la limitada contribución individual de las enzimas UGT en la glucuronidación de eltrombopag, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica. Aproximadamente el 21% de una dosis de eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron a 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.

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP y en un ensayo clínico de interacción de fármacos, eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP, rosuvastatina. En los ensayos clínicos con eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50%.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

Los estudios *in vitro*, demostraron que eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador (valor IC_{50} de 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). Los estudios *in vitro* también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de las proteínas de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (valor IC_{50} de 2,7 μ M (1,2 μ g/ml)).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de eltrombopag tras su administración en adultos con insuficiencia renal leve (*aclaramiento* de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (*aclaramiento* de creatinina de 30 a 49 ml/min) y severa (*aclaramiento* de creatinina inferior a 30 ml/min). Tras la administración de una única dosis de 50 mg el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmático de eltrombopag descendió entre un 32% al 36% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, y un 60% en los pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con sujetos sanos. Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción renal y los sujetos sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas (eltrombopag activo), para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas.

Los pacientes con función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho mediante análisis de orina y medición de creatinina sérica. No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en sujetos con insuficiencia renal de moderada a severa e insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración en adultos con insuficiencia hepática. Se comparó la administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa con la administración en sujetos con función hepática normal. El grado de insuficiencia hepática se basó en el puntaje Child-Pugh. El $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en plasma aumentó un 41% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). El $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en plasma fue aproximadamente un 80 a 93% mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y severa (Child-Pugh Clase C). Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción hepática y los sujetos sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas.

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

Por lo tanto, el trombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal.

En pacientes con HCC, se debe iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día.

Origen étnico

La influencia de la etnia de Asia del Este en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante 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 con PTI de Asia del Este, presentaron valores de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente 49% mayor, en comparación con los pacientes que no eran del Este Asiático, predominantemente caucásicos.

La influencia de grupo étnico del Este o del Sudeste Asiático sobre la farmacocinética de eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con HCC (145 pacientes del Este Asiático y 69 pacientes del Sudeste Asiático). En base a las estimaciones del análisis

farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático y Sudeste Asiático presentaron valores superiores del $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 55% en comparación con pacientes de otras razas, predominantemente caucásicos.

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 presentaron valores de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente 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 HCC (260 mujeres). En base a las estimaciones del modelo, las pacientes mujeres con HCC presentaron valores 41% mayores del $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag en plasma en comparación con los pacientes hombres.

Edad

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

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años de edad)

La farmacocinética de eltrombopag se ha evaluado en dos estudios clínicos presentes en la literatura, en 168 pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores con PTI dosificados una vez al día. El *aclaramiento* aparente de eltrombopag en plasma después de la administración oral (CL / F) se incrementó con el aumento de peso corporal. Los efectos de la raza y del género en el aclaramiento de eltrombopag plasmático se estimó que eran consistentes entre pacientes pediátricos y adultos. Los pacientes pediátricos del Este o Sudeste asiático con PTI tuvieron un $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente 43% mayor que el $AUC_{(0-t)}$ comparados con los pacientes no asiáticos orientales. Las niñas con PTI presentaron valores de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag plasmático 25% mayores que los niños.

Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario en pacientes pediátricos con PTI (normalizada a una dosis de 50 mg una vez al día)

Edad	C _{máx} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC (0-t) ($\mu\text{g.h/ml}$)
------	--	-------------------------------------

12 a 17 años (n= 62)	6,80 (6,17-7,50)	103 (91,1-116)
6 a 11 años (n= 68)	10,3 (9,42- 11,2)	153 (137- 170)
1 a 5 años (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Datos presentados como media geométrica (IC 95%). ABC (0-t) y C_{máx} en base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori*.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Trombocitopenia inmune (primaria)

Administrar la menor dosis de eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/mm³. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe administrar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos el recuento de plaquetas se incrementó habitualmente entre 1 a 2 semanas después del comienzo del tratamiento con eltrombopag y disminuyó entre 1 a 2 semanas después de su suspensión.

Pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad

La dosis inicial recomendada de **ORNATE®** es de 50 mg una vez al día, excepto en pacientes con ascendencia del Este o Sudeste asiático, donde el tratamiento con **ORNATE®** se debe iniciar a una dosis de 25 mg una vez al día.

Población pediátrica de 1 a 5 años de edad

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

Monitoreo y ajuste de la dosis

Después de iniciar el tratamiento con **ORNATE®**, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/mm³, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con **ORNATE®** se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función a las cifras de plaquetas según se indica en la siguiente tabla. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable (mayor o igual a 50.000/mm³ durante al

menos cuatro semanas). Posteriormente se debe realizar un recuento sanguíneo completo mensual con recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con trombocitopenia inmune (idiopática) crónica

Resultado del recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuestas
< 50.000/ mm ³ después de por lo menos 2 semanas de tratamiento con eltrombopag	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día. Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
≥ 50.000/mm ³ a ≤ 150.000/mm ³	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
> 150.000/ mm ³ a ≤ 250.000/ mm ³	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de ésta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis.*
> 250.000/ mm ³	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea ≤ 100.000/ mm ³ , reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

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

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI. Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis.

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

Suspensión del tratamiento

Se debe suspender el tratamiento si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg una vez al día de eltrombopag el recuento de plaquetas no aumenta hasta alcanzar un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica.

De forma periódica, los pacientes deben ser evaluados clínicamente y el médico tratante deberá 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.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

Cuando se administre eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar la información de prescripción completa de estos medicamentos para examinar los detalles relevantes de la información de seguridad o contraindicaciones.

En los estudios clínicos, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general en la primera semana de inicio del tratamiento con eltrombopag. El objetivo del tratamiento con eltrombopag es alcanzar el nivel mínimo necesario en el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral, cumpliendo con las recomendaciones de la práctica clínica. Durante el tratamiento antiviral, el objetivo del tratamiento con eltrombopag es mantener un nivel en el recuento de plaquetas, normalmente entre 50.000/mm³ - 75.000/mm³, que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas > 75.000/mm³. Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar estos niveles. Los ajustes de dosis se deben realizar en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas.

Régimen de dosis inicial

La dosis inicial recomendada de **ORNATE®** es de 25 mg una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con HCC de ascendencia del Este o Sudeste o en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Monitoreo y ajuste de la dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas, y según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (ver la siguiente tabla). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se deberá supervisar el recuento de plaquetas cada semana. Una vez se inicie el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar ajustes de dosis inmediatos de eltrombopag.

Durante el tratamiento antiviral, se pueden producir descensos en el recuento de plaquetas que pueden poner a los pacientes en riesgo de sangrado, por lo tanto se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducciones de la dosis del interferón pegilado. También se debe monitorear el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un valor estable, normalmente alrededor de 50.000/mm³ -75.000/mm³. A partir de entonces, se debe obtener un recuento sanguíneo completo mensual con cifras 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 exceder una dosis de 100 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis de eltrombopag durante el tratamiento antiviral en adultos con trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica.

Resultado del recuento de	Ajuste a la dosis o respuesta
----------------------------------	--------------------------------------

plaquetas	
< 50.000/ mm ³ después de por lo menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
≥ 50.000/ mm ³ a ≤ 100.000/ mm ³	Usar la menor dosis de eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de interferón pegilado.
> 100.000/mm ³ a ≤ 150.000/ mm ³	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior*.
> 150.000/ mm ³	Suspender el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤ 100.000/ mm ³ , reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg** la dosis diaria.

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

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

Suspensión del tratamiento

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

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

Anemia aplásica grave (AAG)

Régimen de dosis inicial

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez por día. En los pacientes con AAG con ascendencia del Este o Sudeste asiático la dosis inicial de **ORNATE®** debe ser de 25 mg una vez al día. Si el paciente presenta una anomalía citogenética en el cromosoma 7 no se debe iniciar tratamiento.

Monitoreo y ajuste de la dosis

La respuesta hematológica requiere una titulación de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tardar hasta 16 semanas después de empezar con eltrombopag. Se debe ajustar la dosis de eltrombopag con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas ≥ 50.000/mm³. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe

sobrepasar la dosis de 150 mg al día. Se deben monitorizar clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con eltrombopag y modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas en la siguiente tabla.

Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave.

Resultado del recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/ mm ³ después de por lo menos 2 semanas de tratamiento.	Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se ha de aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
≥ 50.000/mm ³ a ≤ 150.000/mm ³	Utilizar la dosis más baja de eltrombopag que mantenga los recuentos plaquetarios.
>150.000/mm ³ ≤ 250.000/ mm ³	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
>250.000/mm ³	Suspender el tratamiento con eltrombopag; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤ 100.000/ mm ³ , reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

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

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

Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de eltrombopag y se efectuarán recuentos sanguíneos de control. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30.000/mm³, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 500/mm³, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis anterior eficaz.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de eltrombopag. En caso de que se observen nuevas anormalidades citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento. También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la tabla anterior) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI e 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 para poder realizar incrementos de la dosis de eltrombopag.

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

Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y acontecimientos tromboembólicos, en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con eltrombopag en la preparación de un procedimiento quirúrgico invasivo y en pacientes con HCC que estén recibiendo tratamiento antiviral.

Pacientes de edad avanzada

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

Los datos sobre el uso de eltrombopag en pacientes mayores de 75 años con HCC o con AAG son limitados. Se aconseja precaución en estos pacientes.

Pacientes del Este o Sudeste asiático

En pacientes adultos y pediátricos de ascendencia del Este o Sudeste asiático, incluidos los que tienen insuficiencia hepática, se recomienda iniciar el tratamiento con eltrombopag con una dosis reducida de 25 mg una vez al día. Se debe monitorizar continuamente el recuento de plaquetas de los pacientes y seguir los criterios estándar en modificaciones de dosis posteriores.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de eltrombopag en niños menores de un año con PTI debido a la ausencia de datos suficientes de seguridad y de eficacia. No se ha

establecido la seguridad y eficacia de eltrombopag en niños y adolescentes (< 18 años) con trombocitopenia relacionada con HCC o AAG. No se dispone de datos.

Modo de administración

Los comprimidos de **Ornate®** se deben tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como antiácidos, derivados lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ejemplo hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc).

Los comprimidos recubiertos de **Ornate®** no deben partirse, masticarse ni triturarse para mezclarlos con líquidos o alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a eltrombopag o a alguno de los excipientes presentes en la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En pacientes trombocitopénicos con HCC y con enfermedad hepática avanzada, definidos como aquellos con niveles bajos de albúmina $\leq 3,5$ g/dl o con puntuación en la escala *Model for End Stage Liver Disease* (MELD, por sus siglas en inglés) ≥ 10 , existe un mayor riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo descompensación hepática mortal y acontecimientos tromboembólicos, cuando reciben tratamiento con eltrombopag en combinación con un tratamiento basado en interferón. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina $\leq 3,5$ g/dl) comparado con el conjunto global. En estos pacientes, el tratamiento con eltrombopag sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con HCC avanzada y solamente cuando el riesgo de trombocitopenia o el mantenimiento del tratamiento antiviral precisen de intervención. Si el tratamiento está indicado clínicamente, se requiere una estrecha monitorización de los pacientes.

Combinación con medicamentos antivirales de acción directa

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

Riesgo de hepatotoxicidad

Eltrombopag puede causar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría amenazar la vida.

Se deben medir las concentraciones séricas de las enzimas 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 una dosis estable. Eltrombopag inhibe a la enzima UDP-glucuronosil transferasa UGT1A1 y al polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta.

Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. Se deben evaluar las alteraciones en las pruebas en suero de función hepática, con análisis repetidos entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorizar las pruebas en suero de la función hepática hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe discontinuar el tratamiento con eltrombopag si los niveles de ALT aumentan ($\geq 3 \times$ LSN en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial o $> 5 \times$ LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevaciones de las transaminasas en tratamientos previos) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- es progresivo, o
- persistente durante al menos 4 semanas, o
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o evidencia de descompensación hepática.

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

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Se deben monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos ($\leq 3,5$ g/dl) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal.

Los pacientes con HCC y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En dos estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCC, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, várices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con eltrombopag (11%) en comparación con la rama placebo (6%). En pacientes con hipoalbuminemia ($\leq 3,5$ g/dl) o con una puntuación inicial ≥ 10 en la escala de MELD en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de acontecimientos adversos mortales en comparación con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzan una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina $\leq 3,5$ g/dl) comparado con el conjunto global. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados con el fin de identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se deben consultar los criterios de suspensión del tratamiento en la información de prescripción del interferón. En caso de suspender el tratamiento

antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas / tromboembólicas

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCC que recibieron tratamiento basado en interferón, 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con eltrombopag y 6 de los 484 sujetos (1%) del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (ETE). Se notificaron complicaciones trombóticas / tromboembólicas incluyendo acontecimientos venosos y arteriales. La mayoría de los ETE 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 del ETE. En los pacientes con niveles bajos de albúmina ($\leq 3,5$ g/dl) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 , el riesgo de ETE fue dos veces mayor que en pacientes con niveles altos de albúmina. En los pacientes de ≥ 60 años, el riesgo de ETE fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de ETE.

Se ha identificado que el riesgo de tener ETE es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica que fueron tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante dos semanas, que se estaban preparando para procedimientos invasivos programados. Seis de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron eltrombopag presentaron ETE (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 sujetos (1%) en el grupo placebo presentaron ETE (uno en el sistema venoso portal y el otro infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios $> 200.000/\text{mm}^3$ en los 30 días posteriores a la última dosis de eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

En los estudios clínicos de eltrombopag en PTI, se observaron acontecimientos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluyendo, pero no limitándose a factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico), edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo. Se debe realizar una estrecha monitorización del recuento de plaquetas y considerar realizar una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento con eltrombopag, si el recuento de plaquetas excede los niveles deseados. En pacientes con riesgo de padecer ETE 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 padecer esta reacción en esta población de pacientes debido al bajo número de pacientes expuestos. Como la dosis más elevada autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150

mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar ETE en esta población de pacientes.

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

Hemorragia 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 hemorragia, llegando en algunos casos a producirse la misma. Este riesgo es mayor si el tratamiento con eltrombopag se interrumpe en presencia de tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Si se interrumpe el tratamiento con eltrombopag, se recomienda que el tratamiento para la PTI se reinicie de acuerdo a las guías actuales de tratamiento. La asistencia médica adicional puede incluir la interrupción del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los ensayos clínicos en HCC, tras la suspensión del tratamiento de interferón pegilado, ribavirina y eltrombopag, se ha notificado una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal incluyendo casos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados para identificar cualquier signo o síntoma de hemorragia 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 formación de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de trombopoyetina (R-TPO), no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo.

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

Progresión de síndromes mielodisplásicos existentes

Los agonistas del receptor de TPO son factores de crecimiento que promueven la expansión de células progenitoras trombopoyéticas, su diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en

la superficie de las células del linaje mieloide. Existe la preocupación de que los agonistas del receptor de TPO puedan estimular la progresión de neoplasias hematopoyéticas preexistentes como los síndromes mielodisplásicos (SMD).

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

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

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

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

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico fase II de AAG refractaria con eltrombopag a una dosis inicial de 50 mg/día (escalado cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 17,1% de los pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana del tiempo 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 presentó la anomalía citogénica a los 3 meses de tratamiento con eltrombopag, y el otro, a los 6 meses.

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

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

Cambios oculares

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron

cataratas.

En los estudios clínicos controlados en pacientes con HCC y trombocitopenia que recibieron tratamiento con interferón (n=1.439), se notificaron casos de progresión de cataratas pre-existentes en situación basal o incidencia de cataratas en el 8% de los sujetos tratados con eltrombopag y en el 5% del grupo placebo.

En pacientes con HCC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de grado 1 o 2 (2% en el grupo de eltrombopag y 2% en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (pre-retinal), debajo de la retina (sub-retinal) o dentro del tejido de la retina. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario de estos pacientes.

Prolongación del intervalo QT/QTc

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

Pérdida de respuesta a eltrombopag

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

Población pediátrica

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

Eltrombopag es una sustancia altamente coloreada y 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.

Interacciones medicamentosas

Efectos de Eltrombopag sobre otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

La administración en adultos sanos 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 aumentó la Cmáx de rosuvastatina en plasma un 103% (90% del intervalo de confianza [IC]: 82%, 126%) y el AUC_(0-∞) un 55% (90% IC: 42%, 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Por lo tanto, cuando se administren estatinas junto con eltrombopag, se deberá considerar la reducción de dosis de las mismas y realizar

un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a estatinas.

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

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

Sustratos del citocromo P450

Eltrombopag (hasta 100 μ M r) no inhibió, *in vitro*, a las enzimas CYP450, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11, e inhibió al CYP2C8 y CYP2C9 utilizando para la medición paclitaxel y diclofenaco como los sustratos de investigación. La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día, durante 7 días, a 24 varones sanos, no inhibió ni 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.

Inhibidores de proteasa en hepatitis C crónica

No es necesario realizar ajustes de dosis cuando eltrombopag se administra concomitantemente 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 esta última.

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

Efectos de otros medicamentos sobre Eltrombopag

Ciclosporina

Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP) se observó una disminución de la concentración sérica de eltrombopag. La administración concomitante con 200 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y la $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en un 25% y en un 18%, respectivamente. La administración concomitante con 600 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y la $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en un 39% y en un 24%, respectivamente. Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente. Cuando se administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función del recuento plaquetario, puede ser necesario tener que aumentar la dosis de eltrombopag.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $AUC_{(0-\infty)}$ de eltrombopag en plasma un 70% (90% IC: 64%, 76%) y la $C_{m\acute{a}x}$ un 70% (90% IC: 62%, 76%). Para evitar una reducción significativa en la

absorción de eltrombopag debida a la quelación, éste se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de tomar cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes.

Lopinavir/ritonavir

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

Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8

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

Inhibidores de proteasa en hepatitis C crónica

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

Medicamentos para el tratamiento de PTI

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

Interacción con alimentos

La administración de eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (por ejemplo comidas que incluyen productos lácteos) reduce significativamente el $AUC_{(0-\infty)}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma de eltrombopag. Sin embargo, la administración de eltrombopag 2 horas antes o 4 horas 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.

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) incluida la fruta, jamón magro, carne de vaca no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadido), jugo de fruta, leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectaron significativamente a la exposición de eltrombopag plasmático, a pesar de su contenido calórico y en grasas.

Lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Datos preclínicos de seguridad

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

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento, las cuales fueron dosis y tiempo dependientes. Estas se observaron en ratones expuestos a concentraciones ≥ 6 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con PTI con dosis de 75 mg/día, y a 3 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con HCC con dosis de 100 mg/día, después de 6 semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. Se observaron cataratas en ratones con una exposición clínica ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con HCC a dosis de 100 mg/día, después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizando dosis no toleradas, pre-destete, tratadas del día 4 al 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del 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 toleradas, a una exposición 5 veces mayor de la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación, a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con hepatitis C crónica 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 HCC 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, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI, y 3 y 2 veces, respectivamente, 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 HCC 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, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI, y 3 o 2 veces, respectivamente, 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 HCC 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 HCC a dosis de 100 mg/día), en los estudios a corto plazo se observó una disminución en el recuento de reticulocitos e hiperplasia eritroide de médula ósea regenerativa (sólo en ratas). No hubo efectos notables en la masa eritrocitaria o en los recuentos de reticulocitos tras la administración de un tratamiento durante 28 semanas en ratas, 52 semanas en perros y 2 años en ratones o ratas a las dosis máximas toleradas que fueron de 2 a 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y ≤ 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con HCC 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 HCC 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 HCC 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 hasta 4 veces mayores a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI con 75 mg/día y 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con HCC con 100 mg/día). Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en 2 ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleo y síntesis de ADN no programada, 10 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$ de pacientes con PTI con 75 mg/día y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$ de pacientes con HCC

con 100 mg/día). En el ensayo *in vivo* de linfoma de ratón, eltrombopag fue levemente positivo (aumento de < 3 veces 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 de las hembras, el desarrollo embrionario temprano o el desarrollo embriofetal en ratas con dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o adolescentes de 12 a 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 HCC a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embriofetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (de 0,3 a 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y > 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con HCC 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 HCC a dosis de 100 mg/día) en ratas, el tratamiento con eltrombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y post-implantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embriofetal. Solamente se puede utilizar eltrombopag durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto.

Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta probada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con HCC a dosis de 100 mg/día). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F₀ de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F₁). Se detectó eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F₁ para todo el periodo de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F₀, lo que sugiere que la exposición a eltrombopag de las crías de rata fue probable a través de la lactancia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad de la reproducción en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar eltrombopag durante el embarazo.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

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

Lactancia

No se dispone de información acerca de la presencia de eltrombopag o sus metabolitos en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que es probable que eltrombopag se secrete en la leche, por lo tanto, no se puede descartar el riesgo en niños a los que se les esté amamantando. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con **Ornate®** teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

La fertilidad en ratas macho y hembra no se vio alterada a exposiciones comparables a las empleadas en humanos. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas, incluyendo mareo y falta de atención, cuando se evalúe la capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras y cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Trombocitopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de eltrombopag se evaluó en pacientes adultos (N=763) mediante los estudios combinados doble ciego, controlados con placebo, en los que 403 pacientes fueron expuestos a eltrombopag y 179, a placebo, además de los datos de los estudios abiertos ya finalizados (N=360). En uno de los estudios, los pacientes recibieron la medicación durante 8 años. Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad, eventos tromboticos/tromboembolicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: náuseas, diarrea, alanina aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

Se ha comprobado la seguridad de eltrombopag en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI tratados previamente en dos estudios (N=171). Uno de estos, fue un estudio de dos partes, doble ciego y abierto, aleatorizado, controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y recibieron eltrombopag (n=63) o placebo (n=29) durante 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El otro ensayo, fue un estudio de tres partes, de cohorte escalonada, abierto y doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y recibieron eltrombopag (n=44) o placebo (n=21), durante 7 semanas. El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas con \diamond en el siguiente listado. 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

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos, que fueron multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, que evaluaron la eficacia y la seguridad de eltrombopag en pacientes con trombocitopenia y con infección del HCC, que por otro lado eran elegibles para iniciar un tratamiento antiviral. En los estudios de HCC, la población de seguridad fueron todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento del estudio doble ciego durante alguna fase del tratamiento. Los pacientes se analizaron de acuerdo con el tratamiento recibido (población de doble ciego de seguridad total, eltrombopag n=955 y placebo n=484). 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, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema.

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

La seguridad de eltrombopag en AAG se evaluó en un estudio abierto de un solo brazo (N=43) del que 11 pacientes (26%) fueron tratados durante >6 meses y 7 pacientes (16%), durante >1 año. Las reacciones adversas más importantes fueron neutropenia febril e infección/sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron, al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, mareos, tos, dolor orofaríngeo, rinorrea, náusea, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, fatiga y pirexia.

Listado de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI (N=763), de los estudios pediátricos con PTI (N=171), de los estudios en HCC (N=1.520), de los estudios AAG (N=43) y de los informes posautorización de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada clase del sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III):

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio en PTI

➤ Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Nasofaringitis[◇], infecciones del tracto respiratorio superior[◇]

Frecuentes: Faringitis, gripe, herpes labial, neumonía, sinusitis, tonsilitis, infección del tracto respiratorio, gingivitis

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, descenso de la hemoglobina, descenso en el recuento de leucocitos
Poco frecuentes: Anisocitosis, anemia hemolítica, mielocitosis, aumento en el recuento de neutrófilos, presencia de mielocitos, aumento del recuento plaquetario, aumento de la hemoglobina.
- Trastornos del sistema inmunológico
Poco frecuentes: Hipersensibilidad
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hipopotasemia, disminución del apetito, aumento del ácido úrico en sangre
Poco frecuentes: Anorexia, gota, hipocalcemia
- Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Trastornos del sueño, depresión
Poco frecuentes: Apatía, alteraciones en el 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, trastornos 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, epitelopatía pigmentaria de la retina, alteración visual, pruebas anormales de agudeza visual, blefaritis y queratoconjuntivitis seca
- Trastornos del oído y del laberinto
Frecuentes: Dolor de oídos, vértigo
- Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: Taquicardia, infarto agudo de miocardio, trastorno cardiovascular, cianosis, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.
- Trastornos vasculares
Frecuentes: Trombosis venosa profunda, hematoma, sofocos
Poco frecuentes: Embolismo, sofocos, 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, síndrome de apnea del sueño.

➤ Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea

Frecuentes: Úlceras bucales, odontalgia[◊], vómitos, dolor abdominal*, hemorragia oral, flatulencias.

* Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI.

Poco frecuentes: Boca seca, glosodinia, sensibilidad abdominal, cambio de color de las heces, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias en la boca.

➤ Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento de la alanina aminotransferasa °

Frecuentes: Aspartato aminotransferasa elevada°, 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

Muy frecuentes: Dolor de espalda

Frecuentes: Mialgia, espasmo muscular, dolor musculoesquelético, dolor óseo.

Poco frecuentes: Debilidad muscular.

➤ Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Proteinuria, aumento de la creatinina en sangre, microangiopatía trombótica con fallo renal #

Poco frecuentes: Fallo renal, leucocituria, nefritis lúpica, nicturia, urea elevada en sangre, aumento en la proporción proteínacreatinina en orina.

➤ Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Menorragia.

➤ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Pirexia*, 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.

➤ Exámenes complementarios

Frecuentes: Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

Poco frecuentes: Aumento de la albúmina en sangre, proteínas totales elevadas, disminución de la albúmina en sangre, aumento del pH en orina

➤ Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
Poco frecuentes: Quemaduras solares.

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

° Pueden ocurrir simultáneamente aumentos de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, aunque que con menor frecuencia

Término general que recoge los términos de lesión real aguda y fallo renal

Población de estudio con hepatitis C crónica (en combinación con tratamiento antiviral de interferón y ribavirina)

➤ Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección en el tracto urinario, infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gripe, herpes 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.

Frecuentes: Mareos, trastornos de atención, disgeusia, encefalopatía hepática, letargia, trastornos de la memoria, parestesia.

➤ Trastornos en los ojos

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

➤ Trastornos en el oído y el laberinto

Frecuentes: Vértigo.

➤ Trastornos cardíacos

Frecuentes: Palpitaciones.

➤ Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos.

Frecuentes: Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva.

➤ Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, diarrea.

Frecuentes: Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, sequedad bucal, estreñimiento, distensión abdominal, dolor de dientes, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, várices esofágicas

Poco frecuentes: Estomatitis aftosa, hemorragia de várices esofágicas, gastritis

➤ Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia, ictericia, daño hepático inducido por medicamentos.

Poco frecuentes: Trombosis venosa portal, fallo hepático

➤ Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Prurito

Frecuentes: Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, alopecia

Poco frecuentes: Lesión en piel, decoloración de la piel, hiperpigmentación de 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 fallo renal agudo*

➤ 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 la inyección, malestar torácico

➤ Exploraciones complementarias

Frecuentes: Incremento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos de la razón internacional normalizada (RIN), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, incrementos de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre

Poco frecuentes: Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

* término general que recoge los términos de oliguria, fallo e insuficiencia renal

Población de estudio con anemia aplásica grave

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Frecuentes: Neutropenia, infarto esplénico.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición
Frecuentes: Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito.
- Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Ansiedad, depresión.
- Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea, vértigos.
Frecuentes: Síncope.
- Trastornos oculares
Frecuentes: Sequedad 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: Diarrea, náuseas, gingivorragia, dolor abdominal
Frecuentes: Ampollas en la mucosa oral, dolor en la boca, vómitos, malestar abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, disfagia, heces decoloradas, lengua inflamada, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, flatulencia.
- Trastornos hepatobiliares
Muy Frecuentes: Aumento de las transaminasas.
Frecuentes: Aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia.
No conocidas: Daño hepático inducido por medicamentos*.
*Se han notificado casos de daño hepático inducido por medicamentos en pacientes con PTI y HCC.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
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.

➤ Exámenes complementarios

Frecuentes: Incremento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Eventos trombóticos / tromboembólicos (ETE)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, entre los pacientes adultos con PTI crónica que recibieron eltrombopag (n=446), 17 sujetos experimentaron un total de 19 ETE, 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) y embolia (n=1).

En un estudio controlado con placebo, 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 ETE en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1%) sujetos en el grupo de placebo presentaron 3 ETE. Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron ETE con un recuento de plaquetas > 200.000/mm³. No se identificaron factores de riesgo específicos en los sujetos que presentaron ETE, con la excepción de recuentos de plaquetas ≥ 200.000/mm³.

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCC, 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con eltrombopag experimentaron un ETE, y 6 de los 484 sujetos (1%) en el grupo de placebo experimentaron ETE. El ETE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con eltrombopag versus < 1% tratados con placebo). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 3,5 g/dl) o puntuación en la escala MELD ≥ 10, el riesgo de ETE fue dos veces mayor que en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de ≥ 60 años el riesgo de ETE fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes.

Descompensación hepática (uso de Eltrombopag en combinación con interferón)

Los pacientes con HCC y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En los 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCC, se notificó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el brazo de eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 3,5 g/dl) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática y el incremento del riesgo de tener un acontecimiento adverso mortal fue tres veces mayor comparado con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática.

Toxicidad hepática

En los estudios clínicos controlados de PTI crónica con eltrombopag, se observaron

aumentos de la ALT, AST y bilirrubina sérica.

Estos hallazgos fueron mayoritariamente leves (Grado 1-2), reversibles y no fueron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una alteración de la función del hígado. En los 3 estudios controlados con placebo en adultos con PTI crónica, 1 paciente en el grupo de placebo y 1 paciente en el grupo de eltrombopag experimentó una anomalía en la prueba hepática de Grado 4. En dos estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica, se notificó ALT ≥ 3 x LSN en el 4,7% y el 0% de los grupos de eltrombopag y placebo, respectivamente.

En los 2 estudios clínicos controlados en pacientes con virus de la hepatitis C, se notificó una ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% y 38% del grupo de eltrombopag y placebo, respectivamente. La mayoría de pacientes que reciban eltrombopag en combinación con un tratamiento de peginterferón/ribavirina experimentará hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó una bilirrubina total de $\geq 1,5$ x LSN en el 76% y 50% del grupo de eltrombopag y placebo, respectivamente.

En el estudio fase II de AAG refractaria de un solo brazo 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.

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, en un 8% en el grupo de eltrombopag y un 8% en el grupo de placebo.

Aumento de reticulina en la médula ósea

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.

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 un máximo de 150 mg/día) fue de 17,1% en pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana de tiempo de la aparición de una anomalía citogenética en el estudio fue de 2,9 meses.

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 por raza o edad según lo indicado) fue de 22,6% en pacientes adultos [7/31 (donde 3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. Los 7 pacientes presentaron citogenéticas normales al inicio. Seis pacientes presentaron una anomalía citogenética a los 3 meses del tratamiento de eltrombopag y uno a los 6 meses.

Neoplasias hematológicas

En un ensayo clínico abierto de un solo brazo en anemia aplásica grave, 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 sujetos en cada uno de los estudios, respectivamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, los recuentos de plaquetas pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas / tromboembólicas.

En los estudios clínicos se notificó un caso de sobredosis en el que un sujeto ingirió 5.000 mg de eltrombopag. Las reacciones adversas notificadas incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los Días 2 y 18 después de la ingesta, alcanzaron un pico de 1,6 veces el LSN de AST, 3,9 veces el LSN de ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas en el Día 18 después de la ingesta fue de 672.000/mm³, y el recuento de plaquetas máximo fue de 929.000/mm³. Todos los acontecimientos se resolvieron sin secuelas tras el tratamiento.

En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de una preparación que contenga un catión metálico, tal como preparaciones con calcio, aluminio, o magnesio para formar quelatos con eltrombopag y, de esta forma, limitar la absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. Se debe reiniciar el tratamiento con eltrombopag de acuerdo con las recomendaciones de posología y administración.

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 un Centro de Toxicología, en especial:

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

PRESENTACIONES

Ornate® 25 mg: Envases conteniendo 14, 28, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo las últimas dos presentaciones para Uso Hospitalario.

Ornate® 50 mg: Envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo las últimas dos presentaciones para Uso Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Mantener en su envase original.

NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Este medicamento está sujeto a seguimiento de plan de gestión de riesgos, lo que agilizar la detección de nueva información sobre su seguridad. Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENGASE ESTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Dr. Beláustegui N: 2957/59, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N: 58991

Prospecto aprobado por ANMAT Disp. N: 5227/2019

Fecha de última revisión:
Código:

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-64036701- BIOPROFARMA - Prospectos - Certificado N58.991

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.07 12:58:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.07 12:58:56 -03:00