



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-1048-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 29 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000167-22-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000167-22-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ELTROMBOPAG ASPEN y nombre/s genérico/s ELTROMBOPAG, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN SA .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 16/03/2022 13:31:19, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 08/01/2024 22:01:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 08/01/2024 22:01:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 08/01/2024 22:01:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 27/11/2023 10:11:15 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 27/11/2023 10:11:15 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 08/01/2024 22:01:51 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2000-000167-22-1

ML

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.29 20:56:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.01.29 20:55:48 -03:00



Proyecto de Rótulo Primario

ELTROMBOPAG ASPEN
ELTROMBOPAG 50 mg

Comprimidos Recubiertos

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 50 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Laboratorios Aspen S.A.

JUAREZ
Miriam Patricia

Firmado digitalmente por
JUAREZ Miriam Patricia
Fecha: 2023.12.04
18:11:56 -03'00'

DURANTE
Lorena
Natalia

Firmado digitalmente
por DURANTE Lorena
Natalia
Fecha: 2023.12.04
18:10:03 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090



Proyecto de Rótulo Secundario

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 25 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 31,90 mg (equivalente a 25, 00 mg de Eltrombopag)

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K30, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Presentación: Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante



Proyecto de Rótulo Secundario

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 25 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 31,90 mg (equivalente a 25, 00 mg de Eltrombopag)

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K30, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Presentación: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante



Proyecto de Rótulo Secundario

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 25 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 31,90 mg (equivalente a 25, 00 mg de Eltrombopag)

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K30, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Presentación: Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante



Proyecto de Rótulo Secundario

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 63,80 mg (equivalente a 50,00 mg de Eltrombopag)

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K30, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de Hierro marrón (CI 77492).

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Presentación: Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante



Proyecto de Rótulo Secundario

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 63,80 mg (equivalente a 50,00 mg de Eltrombopag)

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K30, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de Hierro marrón (CI 77492).

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Presentación: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante



Proyecto de Rótulo Secundario

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 63,80 mg (equivalente a 50,00 mg de Eltrombopag)

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K30, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de Hierro marrón (CI 77492).

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Presentación: Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos.

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante

**JUAREZ
Miriam
Patricia**

Firmado digitalmente por
JUAREZ Miriam
Patricia
Fecha: 2023.11.27
09:33:43 -03'00'

**DURANTE
Lorena
Natalia**

Firmado digitalmente por
DURANTE Lorena
Natalia
Fecha: 2023.11.27
09:34:00 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Información para el paciente

ELTROMBOPAG ASPEN ELTROMBOPAG OLAMINA 25 MG/50 MG Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo receta

Industria Argentina

“Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le receto este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica”, u otra condición de venta, según corresponda.

Composición

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 31,90 mg (equivalente a 25, 00 mg de Eltrombopag)
Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Eltrombopag Olamina 63,80 mg (equivalente a 50, 00 mg de Eltrombopag)
Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio. Cubierta: HPMC 2910 15, Polietilenglicol, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de Hierro marrón.

Contenido de la Información para el paciente:

- 1- ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?
- 2- ¿Qué es y para que se utiliza este producto?
- 3- ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar ELTROMBOPAG ASPEN y durante el tratamiento?
- 4- ¿Cómo debo tomar ELTROMBOPAG ASPEN?
- 5- ¿Cuáles son los efectos adversos que puede ELTROMBOPAG ASPEN?
- 6- ¿Cómo debo conservar ELTROMBOPAG ASPEN?
- 7- Información adicional
- 8- Leyendas finales.

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

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

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

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

2. ¿Qué es y para qué se utiliza?

Eltrombopag Aspen contiene la sustancia activa eltrombopag olamina, la cual pertenece al grupo de medicinas llamado “agonistas del receptor de Trombopoyetina”. **Eltrombopag Aspen** es un medicamento que se utiliza para aumentar el recuento de plaquetas, un tipo de células sanguíneas que ayudan a reducir o prevenir las hemorragias (sangrado).

¿Para qué se utiliza **Eltrombopag Aspen**?

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

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

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

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

- En combinación con la terapia inmunodepresora estándar, como tratamiento de primera línea en los adultos y niños de 6 años en adelante.
- En los adultos, cuando otros medicamentos para tratar la AAS no han sido suficientemente eficaces. La anemia aplásica severa es una enfermedad en donde se encuentra dañada la médula ósea, causando una deficiencia de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia).

¿Cómo funciona **Eltrombopag Aspen**?

En el cuerpo, una hormona llamada “Trombopoyetina” estimula la producción de plaquetas, mediante la unión a ciertos receptores en la médula ósea. **Eltrombopag Aspen** puede conducir a un incremento en la producción de plaquetas.

3. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar **ELTROMBOPAG ASPEN** y durante el tratamiento?

Siga todas las instrucciones que su médico le haya dado cuidadosamente. Pueden diferir de

la información general contenida en este prospecto.

No tome Eltrombopag Aspen

Si sabe que es alérgico (hipersensible) a Eltrombopag o a cualquiera de los demás componentes de Eltrombopag Aspen.

Advertencias y precauciones:

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

- Si usted tiene problemas de hígado. Es posible que necesite una dosis más baja de Eltrombopag Aspen.
- Si está tomando junto con Eltrombopag Aspen tratamientos a base de interferón para tratar el recuento bajo de plaquetas debido a la hepatitis C. Algunos problemas hepáticos pueden empeorar.
- Si usted tiene antecedentes de formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo, que obstruye la circulación de la sangre (trombosis), o si sabe que las trombosis son frecuentes en su familia.
- Si usted tiene alguna otra condición de la sangre, como por ejemplo síndromes mielodisplásicos (SMD). Su médico le realizará las pruebas necesarias para comprobar que usted no tiene esta condición de la sangre antes de comenzar su tratamiento con Eltrombopag Aspen. Si usted padece SMD y toma Eltrombopag Aspen, es posible que empeore su SMD.
- Si tiene antecedentes de problemas de vista (cataratas).
- Si usted se ha sometido a cirugía para extirpar su bazo (esplenectomía).
- Si usted tiene problemas de hemorragias.
- Si usted es de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses o coreanos). Puede que necesite una dosis menor de Eltrombopag Aspen.

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

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

Monitoreo durante el tratamiento con Eltrombopag Aspen

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

Es posible que el médico aconseje que su revisión oftalmológica regular incluya un examen específico de detección de cataratas.

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

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

Población de edad avanzada (65 años y mayores)

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

Niños (6 a 17 años)

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

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

Eltrombopag Aspen se puede utilizar con la terapia inmunosupresora estándar en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad como tratamiento de primera línea para la anemia aplásica severa. Eltrombopag Aspen no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes con un recuento de células sanguíneas bajo causado por Anemia Aplásica Severa cuando otros medicamentos para tratar AAS no han funcionado lo suficientemente bien.

Uso de otros fármacos

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

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

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

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

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

Toma de Eltrombopag Aspen con alimentos y bebidas

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

- Frutas como la piña, las uvas pasas y las fresas.
- Jamón magro, pollo o ternera.
- Jugos de frutas, leche de soja y cereales no enriquecidos («no enriquecidos» significa sin calcio, magnesio o hierro añadidos).

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

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

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

Se recomienda a las madres no amamantar a sus hijos mientras tomen Eltrombopag Aspen.

Se desconoce si Eltrombopag Aspen pasa a la leche materna.

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

Mujeres en edad fértil y pacientes varones

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

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Eltrombopag Aspen 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 Eltrombopag Aspen no le afecta.

4. ¿Cómo debo tomar ELTROMBOPAG ASPEN?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

¿Cuánto Eltrombopag Aspen tomar?

- Tome Eltrombopag Aspen exactamente como le indique su médico. Su médico le recetará la dosis de comprimidos adecuada para usted.
- Tome los comprimidos de Eltrombopag Aspen enteros. No los divida, mastique, triture ni mezcle con alimentos o líquidos.
- No deje de tomar Eltrombopag Aspen sin consultarlo antes con su médico. No modifique la dosis ni la pauta posológica para tomar Eltrombopag Aspen a menos que su médico se lo indique.

La posología media recomendada es:

Trombocitopenia inmunitaria en adultos y niños de 6 a 17 años:

Adultos y niños (de 6 a 17 años): la dosis inicial habitual para PTI es de un comprimido de 50 mg de Eltrombopag Aspen por día. Si tiene ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia), puede necesitar iniciar el tratamiento con una dosis menor, de 25 mg.

Pacientes adultos con VHC

La dosis inicial habitual para pacientes adultos con VHC es de un comprimido de 25 mg de Eltrombopag Aspen por día.

Si tiene ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia) comenzarán con la misma dosis de 25 mg/día.

Pacientes adultos con AAS previamente tratados

La dosis inicial habitual de Eltrombopag Aspen para pacientes con AAS previamente tratados que reaparecieron es de un comprimido de 50 mg de Eltrombopag Aspen por día.

Los pacientes con ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia), deben comenzar con una dosis menor, de 25 mg.

Tratamiento de primera línea de AAS en combinación con terapia inmunosupresora estándar

La dosis inicial habitual de Eltrombopag Aspen para pacientes con AAS cuando se administra con la terapia inmunosupresora estándar como primer tratamiento para la AAS es:

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años: 150 mg una vez al día durante 6 meses. Los pacientes con ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia), deben recibir una dosis reducida de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

No tome más Eltrombopag Aspen de lo que su médico le haya recetado. Su médico le recetará la terapia inmunosupresora adecuada además de Eltrombopag Aspen.

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

Usted puede distinguir una disfunción renal en presencia de los siguientes síntomas: dolor de espalda repentino, volumen urinario severamente disminuido acompañado de resultados de laboratorio renales anormales.

¿Cuándo tomar Eltrombopag Aspen?

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

¿Cómo tomar Eltrombopag Aspen?

Los comprimidos recubiertos de Eltrombopag Aspen deben tomarse con agua una vez al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora. Tomar Eltrombopag Aspen a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomarlo.

Si olvidó tomar Eltrombopag Aspen

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

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de Eltrombopag Aspen, consulte al médico.

¿Durante cuánto tiempo tomar Eltrombopag Aspen?

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

Si está tomando Eltrombopag Aspen junto con el tratamiento inmunosupresor estándar como primer tratamiento de la AAS, deje de tomar Eltrombopag Aspen cuando hayan pasado 6 meses. Puede que su médico le diga que deje de tomarlo antes.

Si deja de tomar Eltrombopag Aspen

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

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

Si toma más Eltrombopag Aspen de lo debido

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

“Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Optativamente, otros centros de intoxicaciones”

5. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede ELTROMBOPAG ASPEN?

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

El tratamiento con Eltrombopag Aspen en adultos con PTI se ha asociado a los siguientes efectos secundarios:

Algunos efectos adversos pueden ser serios

DEJE de tomar Eltrombopag Aspen y busque ayuda médica de inmediato si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos serios.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Coágulos sanguíneos.
- Daño en los pequeños vasos sanguíneos internos del riñón, conduciendo a la pérdida de la función renal.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Pérdida de la función hepática debido a los efectos adversos de Eltrombopag Aspen.

Otros posibles efectos adversos

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Diarrea
- Náuseas
- Dolor de espalda

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de la enzima hepática alanina aminotransferasa.

Efectos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea
- Vómitos
- Cataratas
- Sequedad en la garganta o dificultad para tragar
- Dolor muscular
- Dolor que afecta los músculos y tendones además de a los huesos
- Pérdida de cabello

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de la enzima hepática aspartato aminotransferasa.
- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a ictericia.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Sequedad en la boca

Posibles efectos secundarios asociados a pacientes pediátricos (1 a 17 años) con PTI

Otros posibles efectos adversos

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Infección de nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado común.
- Fiebre
- Dolor abdominal
- Dolor de garganta, secreción intensa de moco nasal, congestión nasal y estornudos.
- Tos

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Dolor de nariz y garganta
- Dolor de dientes
- Secreción intensa de moco nasal

El tratamiento con Eltrombopag Aspen en combinación con peginterferón y ribavirina en pacientes con infección por el VHC se ha asociado a los efectos secundarios descritos a continuación:

Algunos efectos adversos pueden ser serios

DEJE de tomar Eltrombopag Aspen y busque ayuda médica de inmediato si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos serios.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Pérdida de función del hígado debido a efectos del tratamiento con Eltrombopag Aspen.
- Coágulos sanguíneos.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Alteración seria de la función hepática.

Otros efectos adversos

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Fiebre
- Cansancio intenso
- Cefalea
- Náuseas
- Síntomas parecidos a los de la gripe
- Diarrea
- Pérdida del apetito
- Debilidad
- Comezón
- Tos
- Escalofríos
- Dolor Muscular

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Disminución del recuento de glóbulos rojos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea
- Caída anormal del cabello
- Cataratas
- Hinchazón generalizada

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de pigmento de bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a ictericia.

Los siguientes efectos adversos pueden ser asociados al tratamiento con Eltrombopag Aspen en pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora:

Otros efectos adversos

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de la enzima hepática alanina transferasa
- Incremento en el nivel de la enzima hepática llamada aspartato aminotransferasa
- Incremento en el nivel del pigmento bilirrubina en la sangre, lo que puede producir una coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca del ojo.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea
- Un color más intenso de la piel
- Náuseas
- Diarrea
- Dolor abdominal

Los siguientes efectos adversos pueden ser asociados al tratamiento con Eltrombopag Aspen en pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) cuando otros medicamentos no han funcionado lo suficientemente bien:

Otros efectos adversos

A continuación, se listan otros posibles efectos adversos. Si alguno de estos efectos empeora, por favor consulte a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Náuseas
- Cansancio intenso
- Tos
- Cefalea
- Diarrea
- Dolor en los brazos, piernas, manos y pies
- Dolor en la garganta
- Mareos
- Fiebre
- Dolor Abdominal
- Dolor articular
- Espasmos musculares

- Secreción intensa de moco nasal.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de las enzimas hepáticas aminotransferasas

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Erupción cutánea
- Cataratas

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Incremento en el nivel de pigmento de bilirrubina en la sangre, lo que puede conducir a una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (aumento de la bilirrubina en la sangre, ictericia).

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que esta en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. ¿Cómo debo conservar ELTROMBOPAG ASPEN?

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

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

7. Información adicional

Presentaciones:

ELTROMBOPAG ASPEN 25 mg: Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

ELTROMBOPAG ASPEN 50 mg: Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

8. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de **Eltrombopag Aspen** para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Ud. Puede tomar **Eltrombopag Aspen** hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome **Eltrombopag Aspen** luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nro: XXXX

Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA.

Acondicionado secundario: Laboratorios Aspen, Remedios 3439, C1407HJC CABA.

Directora Técnica: Lorena Durante, Matrícula 13.291



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ELTROMBOPAG ASPEN

ELTROMBOPAG

25 mg/ 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Administración oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg de **ELTROMBOPAG ASPEN** contiene:

Eltrombopag Olamina 31,90 mg (equivalente a 25, 00 mg de Eltrombopag)
Excipientes: Manitol 29,70 mg, Celulosa microcristalina 253,70 mg, polivinil pirrolidona 3,20 mg, almidón glicolato sódico 28,00 mg, estearato de magnesio 3,50 mg. Cubierta: HPMC 2910 15 5,348 mg, Polietilenglicol 2,086 mg, Talco 3,836, Dióxido de titanio 2,730 mg.

Cada comprimido recubierto de 50 mg de **ELTROMBOPAG ASPEN** contiene:

Eltrombopag Olamina 63,80 mg (equivalente a 50, 00 mg de Eltrombopag)
Excipientes: Manitol 59,5 mg, Celulosa microcristalina 188,8 mg, polivinil pirrolidona 6,40 mg, almidón glicolato sódico 28,00 mg, estearato de magnesio 3,50 mg. Cubierta: HPMC 2910 15 5,348 mg, Polietilenglicol 2,086 mg, Talco 3,836, Dióxido de titanio 2,730 mg. Óxido de Hierro marrón 1,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hemostáticos sistémicos. Agonista del receptor de trombopoyetina

Código ATC: B02BX05

INDICACIONES:

ELTROMBOPAG ASPEN está indicado para el tratamiento de:

Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con PTI Crónica o Persistente

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

Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C

Está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el tratamiento de la terapia a base de interferón.

Tratamiento de la Anemia Aplásica Severa

Está indicado para el tratamiento de pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora. Está indicado en combinación con una terapia inmunosupresora estándar para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos de 6 años en adelante con anemia aplásica severa.



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Limitaciones de uso

- **ELTROMBOPAG ASPEN** sólo se debe usar en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y la condición clínica aumentan el riesgo de sangrado.
- **ELTROMBOPAG ASPEN** se debe usar sólo en pacientes con hepatitis C crónica cuyo grado de trombocitopenia impide el inicio de la terapia a base de interferón o limita la capacidad para mantener la terapia a base de interferón.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en combinación con fármacos antivirales de acción directa usados sin interferón para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.

POSOLOGÍA 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 hepatitis C crónica 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 (idiopática) crónica

Administrar la menor dosis de Eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/uL, necesario para reducir el riesgo de sangrado. 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.

Régimen de dosis inicial

Pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 50 mg una vez al día, excepto en pacientes con ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) o con insuficiencia hepática de leve a severa (Child-Pugh A, B, C). En los pacientes con PTI de ascendencia asiática, la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día. En los pacientes con PTI e insuficiencia hepática de leve a severa (Child-Pugh A, B, C), la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día. En los pacientes con PTI de ascendencia asiática e insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B, C), considerar iniciar Eltrombopag a una dosis reducida de 12,5 mg una vez por día.

Población pediátrica de 1 a 5 años de edad

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

Monitoreo y ajuste de la dosis

Después de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/ μ L, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg. Durante el tratamiento con Eltrombopag 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 cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable (mayor o igual a 50.000/ μ L durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se debe realizar un recuento sanguíneo completo mensual con cifras de plaquetas y frotis de sangre periférica.



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

AJUSTE DE DOSIS DE ELTROMBOPAG EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE (IDIOPÁTICA) CRÓNICA	
Resultado del recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuestas
< 50.000/ μ L 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. En los pacientes que toman 12,5 mg una vez por día o 25 mg en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg por día antes de aumentar la cantidad de dosis de a 25 mg
\geq 50.000/ μ L a \leq 150.000/ μ L	Utilizar la menor dosis de Eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
>150.000/ μ L a \leq 250.000/ μ L	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de ésta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis.*
>250.000/ μ L	Interrumpir el tratamiento con Eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea \leq 100.000/ μ L, 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. Modificar el régimen posológico de las medicaciones concomitantes para la PTI, según sea médicamente apropiado, para evitar incrementos excesivos en los recuentos de plaquetas durante el tratamiento con Eltrombopag. 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. En los pacientes con PTI e insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B, C), después de iniciar Eltrombopag o después de cualquier aumento posterior de la dosis, se deben esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

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. Las respuestas excesivas de los recuentos de plaquetas, como se indica en la tabla anterior, o las anomalías importantes de las pruebas hepáticas también requieren la discontinuación de Eltrombopag. Posteriormente se debe realizar un recuento sanguíneo completo mensual con cifras de plaquetas y frotis de sangre periférica una vez por semana durante por lo menos 4 semanas después de discontinuar Eltrombopag. 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/ μ L - 75.000/ μ L, que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas >75.000/ μ L. Se debe utilizar la mínima dosis de Eltrombopag para alcanzar estos niveles. Los ajustes de dosis se deben realizar en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas.

Régimen de dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 25 mg una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) o en pacientes con insuficiencia hepática leve.



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. 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 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/ μ L - 75.000/ μ L. 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. Se debe realizar controles hematológicos y pruebas hepáticas de forma periódica durante todo el tratamiento con Eltrombopag.

AJUSTE DE DOSIS DE ELTROMBOPAG DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN ADULTOS CON TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A HEPATITIS C CRÓNICA	
Resultado del recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuestas
< 50.000/ μ L después de por lo menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
\geq 50.000/ μ L a \leq 100.000/ μ L en cualquier momento	Usarla menordosis de Eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de interferón pegilado.
>100.000/ μ L a \leq 150.000/ μ L	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de ésta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis.*
>150.000/ μ L	Suspender el tratamiento con Eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de \leq 100.000/ μ L, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg** la dosis diaria.
*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

Régimen de dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 50 mg una vez por día. En los pacientes con anemia aplásica grave con ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) o aquellos pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A, B, C) la dosis inicial de Eltrombopag 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



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 $\geq 50.000/\mu\text{L}$. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe sobrepasar la dosis de 150 mg al día. Se deben monitorizar clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con Eltrombopag y modificar la pauta posológica de Eltrombopag en función del recuento de plaquetas en la siguiente tabla.

AJUSTE DE DOSIS DE ELTROMBOPAG EN PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA GRAVE	
Resultado del recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuestas
< 50.000/ μL después de por lo menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se ha de aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{L}$ a $\leq 150.000/\mu\text{L}$	Utilizar la dosis más baja de Eltrombopag que mantenga los recuentos plaquetarios.
$>150.000/\mu\text{L}$ a $\leq 250.000/\mu\text{L}$	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
$>250.000/\mu\text{L}$	Suspender el tratamiento con Eltrombopag; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100.000/\mu\text{L}$, reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

Disminución gradual de 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 $30.000/\mu\text{L}$, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de $0,5 \times 10^9 /\text{L}$, 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 anomalías 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. Cuando el tratamiento se considere oportuno la administración de Eltrombopag debe realizarse con precaución y con una estrecha supervisión. 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. Una vez empezado el tratamiento, se debe observar un periodo de 3 semanas desde el inicio del tratamiento para poder realizar incrementos de la dosis de Eltrombopag. No se requieren ajustes de dosis en



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (escala Child-Pugh ≤ 6). Los pacientes con hepatitis C crónica o con anemia aplásica grave y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día. 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 hepatitis C crónica 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 hepatitis C crónica o con anemia aplásica grave son limitados. Se aconseja precaución en estos pacientes.

Pacientes con ascendencia asiática

En pacientes con ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), incluidos los que tienen insuficiencia hepática, se recomienda iniciar el tratamiento con Eltrombopag con una dosis reducida. 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 crónica debido a la ausencia de datos suficientes de seguridad y de eficacia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eltrombopag en niños y adolescentes (< 18 años) con trombocitopenia relacionada con hepatitis C crónica o con anemia aplásica grave. No se dispone de datos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica y con enfermedad hepática avanzada, definidos como aquellos con niveles bajos de albúmina $\leq 3,5$ g/l 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/l) comparado con el conjunto global. En estos pacientes, el tratamiento con Eltrombopag sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis C crónica avanzada y solamente cuando el riesgo de trombocitopenia o el mantenimiento del tratamiento antiviral precisen de intervención. Si el tratamiento está indicado clínicamente, se requiere una estrecha monitorización de los pacientes.

Combinación con medicamentos antivirales de acción directa

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

Riesgo de hepatotoxicidad



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Eltrombopag puede causar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría amenazar la vida. En los ensayos clínicos controlados con Eltrombopag en PTI crónica, se observaron aumentos en los niveles de ALT, AST y bilirrubina. Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1 - 2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se observó elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 4% de los pacientes con placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con PTI crónica se observaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior normal (LSN) en el 4,7% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 0% de los pacientes con placebo. En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 38% de los pacientes con placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con interferón pegilado/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 50% de los pacientes con placebo. En un estudio en pacientes con anemia aplásica grave refractaria a la monoterapia, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x LSN concurrente con un valor de bilirrubina (indirecta) total $> 1,5$ x LSN en un 5% de los pacientes. Se registró un valor de bilirrubina total $> 1,5$ x LSN en un 14% de los pacientes. Se han identificado casos aislados de injuria hepática severa en estudios clínicos. Las elevaciones de los valores hepáticos de laboratorio ocurrieron aproximadamente tres meses después de la iniciación del tratamiento con Eltrombopag. En todos los casos, los eventos se resolvieron luego de la discontinuación del tratamiento. No se han identificado casos en los estudios clínicos de anemia aplásica grave refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de anemia aplásica grave (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, es esperable la injuria hepática inducida por el fármaco en esta población de pacientes. Se deben medir las concentraciones séricas de las enzimas ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe a la enzima UDP-glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 y al polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas hepáticas en suero es necesario repetir los análisis entre los 3 a 5 días siguientes. Si se confirman las anomalías, se deben hacer pruebas de función hepática en suero una vez por semana 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 (≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial o > 5 x 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.

Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Eltrombopag supera el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroducir Eltrombopag cautelosamente y realizar las pruebas hepáticas en suero una vez por semana durante la fase de ajuste de la dosis. Puede ocurrir hepatotoxicidad si Eltrombopag es reiniciado. Si las anomalías de las pruebas hepáticas persisten, se agravan o se repiten, entonces discontinuar Eltrombopag de forma permanente. Se debe tener precaución cuando se administre Eltrombopag en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI o con anemia aplásica grave y disfunción hepática, 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 (≤ 35 g/L) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal. Los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En dos estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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, 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

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos (ETE) con cifras bajas y normales de plaquetas. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (por ejemplo, factor V de Leiden, deficiencia de antitrombina III [ATIII], síndrome antifosfolipídico, enfermedad hepática crónica, edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía / traumatismo, obesidad, tabaquismo), la administración de Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se debe realizar un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag. En pacientes con riesgo de tener acontecimientos tromboembólicos de cualquier etiología, se debe considerar el balance riesgo/beneficio. En los estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos eventos consistieron en: embolia (incluida embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico. No fueron identificados casos de ETE en pacientes con anemia aplásica grave refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación terapéutica fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de anemia aplásica grave (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, son esperables casos de ETE por el fármaco en esta población de pacientes.

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. Cuando el tratamiento se considere oportuno la administración de Eltrombopag debe realizarse con precaución y con una estrecha supervisión. En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica 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 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, sometidos a 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



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios $>200.000/\mu\text{L}$ en los 30 días posteriores a la última dosis de Eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

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 hepatitis C crónica, 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 (SMD) 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 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 anemia aplásica grave 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. Eltrombopag no se debe utilizar fuera de ensayos clínicos, para el tratamiento de la trombocitopenia asociada al SMD o para el tratamiento de cualquier otra causa de trombocitopenia que no sean las indicaciones autorizadas.

Anormalidades citogenéticas y progresión de SMD / LMA en pacientes con anemia aplásica grave

Es sabido que en los pacientes con anemia aplásica grave pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si Eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

en los pacientes con anemia aplásica grave. En un ensayo clínico fase II de anemia aplásica grave con Eltrombopag, se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas en un 19% de los pacientes (donde 5 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7). La mediana del tiempo de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses. En los ensayos clínicos de anemia aplásica grave 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 anemia aplásica grave, 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.

Cataratas y cambios oculares

En los estudios toxicológicos de Eltrombopag en roedores se observaron cataratas. En los estudios clínicos controlados en pacientes con hepatitis C crónica y trombocitopenia, 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 hepatitis C crónica que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y Eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de grado 1 ó 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 controlar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

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 hepatitis C crónica, 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 (1 a 17 años).

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, una evaluación contemporánea de los valores de aminotransferasas puede ayudar a determinar la validez de los bajos valores de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica y debe evaluarse el valor de urea sanguínea en caso de un valor inesperado de creatinina sérica. La reevaluación utilizando otro método puede también contribuir a la determinación de la validez de los resultados.

Interacciones medicamentosas



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos de Eltrombopag sobre otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Los estudios in vitro, demostraron que Eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador. Los estudios in vitro también demostraron que Eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). 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 $C_{máx}$ de rosuvastatina en plasma 103% (90% del intervalo de confianza [IC]: 82%, 126%) y el ABC(0-inf) 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 ej. metotrexato) y BCRP (por ej. topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450

Eltrombopag (hasta 100 μ M) mostró no inhibir in vitro a las enzimas CYP450, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11, e inhibir 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 ABC(0-inf) de boceprevir, pero incrementó la $C_{máx}$ 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 hepatitis C crónica.

Efectos de otros medicamentos sobre Eltrombopag

Ciclosporina

Los estudios in vitro demostraron que Eltrombopag es sustrato e inhibidor de BCRP. 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. 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 ABC(0-inf) de Eltrombopag en plasma un 70% (90% IC: 64%, 76%) y la $C_{máx}$ 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.



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Interacción con alimentos

La administración de Eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (p. ej. comidas que incluyen productos lácteos) reduce significativamente el ABC(0-inf) y la C_{máx} 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 .

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 ABC(0-inf) 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 ó 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.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado al fármaco. En estudios de toxicidad de la reproducción y del desarrollo en animales, la administración oral de Eltrombopag a conejos y ratas embarazadas durante la organogénesis resultó en el desarrollo de toxicidad en ratas. Se desconoce el efecto que pueda tener Eltrombopag en el embarazo humano. Las mujeres embarazadas o en edad reproductiva deben ser aconsejadas acerca del potencial riesgo de Eltrombopag al feto. Eltrombopag se debe administrar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Anticoncepción

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

Infertilidad



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Lactancia

No se dispone de información acerca de la presencia de Eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Sin embargo, Eltrombopag fue detectado en las crías de ratas lactantes 10 días postparto, sugiriendo el potencial de transferencia durante la lactancia; 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 **ELTROMBOPAG ASPEN** teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios para estudiar el efecto de Eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. En vista de su farmacología, se prevé que Eltrombopag no producirá un efecto negativo sobre dichas actividades. Cuando se valore la capacidad para realizar tareas que requieran capacidad de discernimiento, habilidades motoras y capacidades cognitivas, se deberá tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Eltrombopag, incluyendo mareo y falta de atención.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacodinámicas

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

Propiedades farmacocinéticas

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos Área Bajo la Curva de 0 al intervalo de dosificación (ABC_[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)	ABC(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%). ABC(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 incluidos en los estudios de Fase III se combinaron con los datos procedentes de pacientes con hepatitis C crónica incluidos en un estudio Fase II y datos de adultos sanos. En la Tabla 2 se presentan para cada dosis estudiada, valores



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

estimados de $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC(0-t)$ plasmáticas de Eltrombopag de los pacientes con hepatitis C crónica incluidos en los estudios de Fase III. En los pacientes con hepatitis C crónica, la exposición a Eltrombopag fue más alta tras la administración de una dosis dada.

MEDIA GEOMÉTRICA (IC 95%) DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PLASMÁTICOS EN EL ESTADO ESTACIONARIO DE ELTROMBOPAG EN PACIENTES ADULTOS CON HEPATITIS C CRÓNICA		
Dosis de Eltrombopag, una vez al día	$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/ml)	$ABC(0-t)$ (mcg.h/ml)
25 mg	6,40 (5,97;6,86)	118 (109;128)
30 mg	9,08 (7,96;10,35)	166 (1473;192)
50 mg	16,71 (14,26;19,58)	301 (250;363)
75 mg	19,19 (16,81;21,91)	354 (304;411)

Datos presentados como media geométrica (IC 95%). $ABC(0-t)$ y $C_{m\acute{a}x}$ se basan en 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 entre 2 y 6 horas después de la administración oral. La administración de **ELTROMBOPAG ASPEN** junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como los derivados lácteos y los suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a Eltrombopag. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de Eltrombopag tras la administración oral a seres humanos. La absorción oral del fármaco tras la administración de una dosis única de 75 mg en solución, calculada a partir de la excreción urinaria y la eliminación fecal de metabolitos, es como mínimo del 52%.

Distribución

El grado de unión de Eltrombopag a proteínas plasmáticas humanas es muy elevado (> 99,9%). Eltrombopag es sustrato 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.

Biotransformación /metabolismo

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

Eliminación

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

Interacciones farmacocinéticas

Según un estudio en seres humanos con Eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación tiene una función poco importante en el metabolismo de Eltrombopag. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación de Eltrombopag. Eltrombopag actuó in vitro como inhibidor de diversas formas del sistema de la UGT.



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Dado que la contribución de cada forma de la UGT a la glucuronidación de Eltrombopag y de los fármacos coadministrados es escasa, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica. Según un estudio en seres humanos con Eltrombopag radiactivo, alrededor del 21% de la dosis de Eltrombopag podría sufrir metabolismo oxidativo. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables de la oxidación de Eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos en los que se utilizaron paclitaxel y diclofenaco como sustratos de prueba, Eltrombopag (hasta 100 μM) no actuó in vitro como inhibidor de las formas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema CYP450 y sí como inhibidor de la CYP2C8 y la CYP2C9, con una CI_{50} de 24,8 μM (11 $\mu\text{g/ml}$) y 20,2 μM (8,9 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente. En estudios in vitro se ha demostrado que Eltrombopag actúa como inhibidor del transportador OATP1B1 con una CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$) y del transportador BCRP con una CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$). Según los estudios in vitro, las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo son la CYP1A2 y la CYP2C8, las responsables de la glucuronidación son la uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) y la UGT1A3, y las vías de hidrólisis dependerían de las bacterias intestinales. En estudios in vitro se ha demostrado que Eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, pero actúa como inhibidor del mismo (CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$)). También se ha demostrado en estudios in vitro que el Eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (CI_{50} de 2,7 μM (1,2 $\mu\text{g/ml}$)).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de Eltrombopag tras su administración en adultos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) y severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Tras la administración de una única dosis de 50 mg el ABC(0-inf) plasmático de Eltrombopag descendió un 32% (IC del 90%: disminución del 63%, aumento del 26%) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 36% (IC del 90%: disminución del 66%, aumento del 19%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 60% (IC del 90%: disminución del 18%, aumento del 80%) 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). 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 ChildPugh. El ABC (0-inf) de Eltrombopag en plasma aumentó un 41% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). El ABC(0-inf) 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 (Eltrombopag activo). La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con enfermedad hepática crónica (673 pacientes con 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 ABC(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 ABC(0-t) de aproximadamente el 183% (IC 95%: 90% al 459%) en comparación con voluntarios sanos. Por lo tanto, en los pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) el tratamiento con Eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Origen étnico

La influencia de la ascendencia asiática 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 ascendencia asiática (por ej. japoneses, chinos, taiwaneses, tailandeses y coreanos), presentaron valores de ABC(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 Asiático (como los chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos y tailandeses) sobre la farmacocinética de Eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con hepatitis C crónica (145 pacientes del Este Asiático y 69 pacientes del Sur Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático presentaron valores superiores del ABC(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 ABC(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 hepatitis C crónica (260 mujeres). En base a las estimaciones del modelo, las pacientes mujeres con hepatitis C crónica presentaron valores 41% mayores del ABC(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 hepatitis C crónica 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 ABC(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 clearance 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 de Asia Oriental con PTI tuvieron un ABC(0-t) de Eltrombopag en plasma aproximadamente 43% mayor que el ABC(0-t) comparados con los pacientes no asiáticos orientales. Las niñas con PTI presentaron valores de ABC(0-t) de Eltrombopag plasmático 25% mayores que los niños. El ABC(0-t) y $C_{m\acute{a}x}$ de Eltrombopag en plasma en pacientes pediátricos de 12 a 17 años fue similar a la observada en adultos. Los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI se muestran en la tabla 3

MEDIA GEOMÉTRICA (IC 95%) DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ELTROMBOPAG EN PLASMA EN ESTADO ESTACIONARIO EN PACIENTES CON PTI (NORMALIZADA A UNA DOSIS DE 50 MG UNA VEZ AL DÍA)

Edad	$C_{m\acute{a}x}$	ABC(0-t)
------	-------------------	----------



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	(mcg/ml)	(mcg.h/ml)
Adultos (n=108)	7,03 (6,44 - 7,68)	101 (91,4 - 113)
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} se basan en estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas a posteriori.

CONTRAINDICACIONES

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

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. Éstas se observaron en ratones expuestos a concentraciones ≥ 6 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el ABC de pacientes con PTI con dosis de 75 mg/día, y a 3 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 ABC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 periodo de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el ABC 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 ABC 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 ABC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día.

Toxicidad

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 ó 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC 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 ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día.

Efectos Renales y Hepáticos

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 ABC de pacientes adultos con PTI, y 3 y 2 veces, respectivamente, la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 ó 2 veces, respectivamente, la exposición



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

clínica en humanos basada en el ABC de pacientes adultos con PTI, y 3 ó 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 ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día. A dosis mal toleradas en ratas y perros (>10 veces ó 7 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el ABC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y >4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 ABC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y ≤ 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día.

Toxicidad a dosis repetidas

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

Carcinogénesis y mutagénesis

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 ABC de pacientes con PTI con 75 mg/día y 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 $C_{máx}$ de pacientes con PTI con 75 mg/día y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{máx}$ de pacientes con hepatitis C crónica con 100 mg/día). En el ensayo in vitro de linfoma de ratón, Eltrombopag fue levemente positivo (aumento de <3 veces más en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos in vitro e in vivo sugieren que Eltrombopag no tiene un riesgo genotóxico en humanos. Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrional temprano o el desarrollo embrionofetal en ratas con dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC 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 ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embrionofetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (de 3 a 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y >4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 ABC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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 embrionofetal. Solamente se puede utilizar Eltrombopag durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto

Fertilidad

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 ABC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica 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



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

Estudios In Vitro

Los estudios in vitro con Eltrombopag sugieren un riesgo potencial de fototoxicidad, sin embargo, en roedores no hubo evidencia de fototoxicidad cutánea (10 ó 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día) o fototoxicidad ocular (≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC de pacientes con hepatitis C crónica a dosis de 100 mg/día). Además, un estudio de farmacología clínica en 36 individuos no evidenció que la fotosensibilidad aumente tras la administración de 75 mg de Eltrombopag. Esto se midió con el índice de fototoxicidad retardada. No obstante, no se puede descartar un potencial riesgo de fotoalergia debido a que no se puede realizar un estudio preclínico específico. No se han detectado hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento de Eltrombopag en pacientes adultos en comparación con pacientes pediátricos con PTI.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En 4 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados referidos en la literatura, se trataron con Eltrombopag a 530 pacientes con PTI crónica. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 260 días. Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad y eventos tromboticos/ tromboembolicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico. En 2 ensayos clínicos controlados, se trataron con Eltrombopag a 171 pacientes pediátricos con PTI crónica. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 171 días. El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de más de 1 año ($>3\%$ y mayor que placebo) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, diarrea, fiebre, rinitis, dolor abdominal, dolor oro faríngeo, odontalgia, prurito, AST elevadas y rinorrea. En 2 ensayos clínicos controlados, se trataron con Eltrombopag a 955 pacientes con hepatitis C crónica. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 183 días. Las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad y eventos tromboticos / tromboembolicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico. La seguridad de Eltrombopag en la anemia aplásica grave se evaluó en un ensayo abierto de un solo brazo en el que 12 pacientes (28%) fueron tratados durante más de 6 meses y 9 pacientes (21%), durante más de 1 año. Las reacciones adversas más importantes fueron neutropenia febril e infección / sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron, al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, mareos, insomnio, tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, náusea, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, equimosis, artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fatiga, neutropenia febril y pirexia. A continuación, se enumeran, clasificados por órganos y por frecuencia, las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI, de los estudios pediátricos con PTI, de los estudios en pacientes con hepatitis C crónica, de los estudios en anemia aplásica grave y de los informes pos comercialización. Las categorías de frecuencia se definen como:

- 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 $< 1/1000$)
- Muy raras ($< 1/10000$)



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio en PTI

Clase del sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
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, incremento en el recuento de neutrófilos, presencia de mielocitos, incremento en el 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 de humor, llanto fácil
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, hipoestesia, somnolencia, migraña
	Poco frecuentes	Tembor, 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, aumento del lagrimeo, 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 de intervalo QT del electrocardiograma
Trastornos vasculares	Frecuentes	Trombosis venosa profunda, hematoma, sofocos
	Poco frecuentes	Embolismo, tromboflebitis superficial, rubefacción



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos*
	Frecuentes	Dolor orofaríngeo*, rinorrea♦
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, infarto pulmonar, molestia nasal, lesiones ampollas orofaríngeas, trastorno de senos, síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
	Frecuentes	Úlceras bucales, odontalgia*, vómitos, dolor abdominal*, hemorragia oral, flatulencia * Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI
	Poco frecuentes	Boca seca, glosodinia, sensibilidad abdominal, decoloración de las heces, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias bucales
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa†
	Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa†, 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, aumento de la urea sanguínea, incremento 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
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Uncommon	Aumento de la albúmina en sangre, aumento de las proteínas totales, descenso de albúmina en sangre, aumento del pH en orina



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Poco frecuentes	Quemaduras solares
---	-----------------	--------------------

Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos (de 1 a 17 años de edad). Pueden ocurrir simultáneamente aumentos de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa, aunque con menor frecuencia. Término general que recoge los términos de lesión renal aguda y fallo renal.

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

Clase del sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
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 y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Neoplasia hepática maligna
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Linfopenia
	Poco frecuentes	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hiper glucemia, 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 oculares	Frecuentes	Cataratas, exudado retinal, ojo seco, ictericia ocular, hemorragia retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	Frecuentes	Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, boca seca, estreñimiento, distensión abdominal, odontalgia, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, varices esofágicas
	Poco frecuentes	Hemorragia de varices esofágica, gastritis, estomatitis aftosa
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, ictericia, daño hepático inducido por medicamentos
	Poco frecuentes	Trombosis venosa portal, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito
	Frecuentes	Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, alopecia
	Poco frecuentes	Lesión en la piel, decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	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	Microangiopatía trombótica con fallo renal agudo [†] , disuria
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	Aumento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos de la Ratio Internacional Normalizada (INR), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento 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 renal e insuficiencia renal

Población de estudio con AAG

Clase del sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia, infarto esplénico
Trastornos del metabolismo y de 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



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	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, sangrado gingival, dolor abdominal
	Frecuentes	Ampollas en la mucosa oral, dolor bucal, 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 conocida	Daño hepático inducido por medicamentos* * Se han notificado casos de daño hepático inducido por medicamentos en pacientes con PTI y VHC
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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, dolor en las extremidades, espasmos musculares
	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, escalofríos
	Frecuentes	Astenia, edema periférico, malestar
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la creatinina fosfoquinasa 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/ μ L. No se identificaron factores de riesgo específicos en los sujetos que presentaron ETE, con la excepción de recuentos de plaquetas \geq 200.000/ μ L. En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica, 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 (\leq 3,5 g/dl) o puntuación en la escala MELD \geq 10, el riesgo de ETE fue dos veces mayor que



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 hepatitis C crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En los 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica, se notificó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el brazo de Eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ($\leq 3,5$ 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.

Hepatotoxicidad

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 (Grade 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 $\square 3$ 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 HCV, se notificó una ALT o AST $\square 3$ 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 peginterferon/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 grupo en monoterapia, en el 5 % de los pacientes se notificaron ALT o AST > 3 x LSN con una bilirrubina total (indirecta) $> 1,5$ x LSN. Una bilirrubina total $> 1,5$ x LSN se observó en el 14 % de los pacientes.

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) (ELT112523) 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) (ELT116826) 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.



PROYECTO DE PROSPECTO

ELTROMBOPAG ASPEN – ELTROMBOPAG- 25/50 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 tromboticas/ 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/ μ L, y el recuento de plaquetas máximo fue de 929.000/ μ L. El paciente fue tratado con lavado gástrico, lactulosa oral, fluidos intravenosos, omeprazol, atropina, furosemida, calcio, dexametasona, y plasmaféresis; sin embargo, el recuento anormal de plaquetas y las anomalías de las pruebas hepáticas persistieron durante 3 semanas. 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 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.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115

Hospital. Fernández tel. 011-4801-5555

Hospital. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIONES

ELTROMBOPAG ASPEN 25 mg: Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

ELTROMBOPAG ASPEN 50 mg: Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

LABORATORIOS ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 CABA – Bs. As. – Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

JUAREZ
Miriam
Patricia

Firmado digitalmente
por JUAREZ Miriam

Patricia

Fecha: 2023.12.04

18:12:22 -03'00'

DURANTE
Lorena
Natalia

Firmado

digitalmente por

DURANTE Lorena

Natalia

Fecha: 2023.12.04

18:09:14 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090



Proyecto de Rótulo Primario

**ELTROMBOPAG ASPEN
ELTROMBOPAG 25 mg**

Comprimidos Recubiertos

ELTROMBOPAG ASPEN

**ELTROMBOPAG 25 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Laboratorios Aspen S.A.

**JUAREZ
Miriam
Patricia**

Firmado
digitalmente por
JUAREZ Miriam
Patricia
Fecha: 2023.12.04
18:12:08 -03'00'

**DURANTE
Lorena
Natalia**

Firmado digitalmente
por DURANTE Lorena
Natalia
Fecha: 2023.12.04
18:09:44 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

9 de febrero de 2024

DISPOSICIÓN N° 1048

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60064

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000167-22-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ELTROMBOPAG 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676642
ELTROMBOPAG 50 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 63,8 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676655



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 9 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 1048**ANEXO****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 60064**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ELTROMBOPAG ASPEN

Nombre Genérico (IFA/s): ELTROMBOPAG

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ELTROMBOPAG 50 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 63,8 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 188,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg NÚCLEO 1
MANITOL 59,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 28 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 6,4 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 2,086 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 15 5,348 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO MARRON (CI 77492) 1 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,836 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,73 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN 2 BLISTER DE 7 CADA UNO, 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN 4 BLISTER DE 7 CADA UNO Y 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN 14 BLISTER DE 7 CADA UNO

Presentaciones: 14, 28, 84

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B02BX05

Acción terapéutica: Hemostáticos sistémicos. Agonista del receptor de trombopoyetina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ELTROMBOPAG ASPEN está indicado para: - Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con PTI Crónica o Persistente: Está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con trombocitopenia inmune (idiopática) (PTI) crónica o persistente que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas, o la esplenectomía. - Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C: Está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el tratamiento de la terapia a base de interferón. - Tratamiento de la Anemia Aplásica Severa: Está indicado para el tratamiento de pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora. Está indicado en combinación con una terapia inmunosupresora estándar para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos de 6 años en adelante con anemia aplásica severa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L. (PLANTA A)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L. (PLANTA A)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L. (PLANTA A)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	DI-2019-4751-APN-ANMAT#MSYDS	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ELTROMBOPAG ASPEN

Nombre Genérico (IFA/s): ELTROMBOPAG

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ELTROMBOPAG 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg

Excipiente (s)
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 28 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 3,2 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg NÚCLEO 1 MANITOL 29,7 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 253,7 mg NÚCLEO 1 TALCO 3,836 mg CUBIERTA 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 15 5,348 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 2,086 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,73 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN 2 BLISTER DE 7 CADA UNO, 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN 4 BLISTER DE 7 CADA UNO Y 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN 14 BLISTER DE 7 CADA UNO

Presentaciones: 14, 28, 84

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B02BX05

Acción terapéutica: Hemostáticos sistémicos. Agonista del receptor de trombopoyetina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ELTROMBOPAG ASPEN está indicado para: - Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con PTI Crónica o Persistente: Está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con trombocitopenia inmune (idiopática) (PTI) crónica o persistente que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas,

o la esplenectomía. - Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C: Está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el tratamiento de la terapia a base de interferón. - Tratamiento de la Anemia Aplásica Severa: Está indicado para el tratamiento de pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora. Está indicado en combinación con una terapia inmunosupresora estándar para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos de 6 años en adelante con anemia aplásica severa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L. (PLANTA A)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L. (PLANTA A)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L. (PLANTA A)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	DI-2019-4751-APN-ANMAT#MSYDS	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000167-22-1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090