



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5227-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 1 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000135-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000135-17-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. 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 y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. 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 BA NP15-2016 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 BAGO S.A. .

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 27/03/2019 15:32:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 27/03/2019 15:32:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 12/05/2017 12:19:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 12/05/2017 12:19:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 27/03/2019 15:32:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 27/03/2019 15:32:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 27/03/2019 15:32:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 27/03/2019 15:32:41 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS BAGO S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 28/05/2019 16:33:07 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese 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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000135-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.01 17:58:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.01 17:58:30 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BA NP 15-2016 **Eltrombopag 25 - 50 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



Este Medicamento es Libre de Gluten.

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES BA NP15-2016 Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR BA NP15-2016**
- 3. CÓMO USAR BA NP15-2016**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE BA NP15-2016**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES BA NP15-2016 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

BA NP15-2016 contiene **Eltrombopag**, un medicamento que pertenece al grupo llamado agonistas del receptor de trombopoyetina y se utiliza para ayudar a aumentar el número de plaquetas en la sangre. Las plaquetas son células presentes en la sangre que ayudan a reducir o a prevenir hemorragias (sangrados).

BA NP15-2016 es un medicamento indicado en:

- Tratamiento en adultos y en niños mayores de 1 año de edad con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que hayan presentado una respuesta insuficiente a los tratamientos estándares como corticosteroides e inmunoglobulinas. La PTI es un trastorno que se caracteriza por una disminución del número de plaquetas (trombocitopenia). Los pacientes con PTI tienen mayor riesgo de tener sangrados. Los síntomas que estos pacientes pueden presentar son petequias (puntitos rojos redondos y planos localizados bajo la piel), moretones, sangrado de nariz, sangrado de encías e incapacidad para controlar el sangrado tras un corte o una herida. **BA NP15-2016** sólo se utiliza cuando el grado de trombocitopenia y la condición clínica aumentan el riesgo de sangrado.

1

- Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con hepatitis C crónica cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima.

Muchos pacientes con hepatitis C tienen recuentos de plaquetas bajos (trombocitopenia), no sólo por la enfermedad, sino también debido a alguno de los medicamentos antivirales administrados para tratarla. El uso de Eltrombopag para aumentar y mantener el recuento de plaquetas antes de empezar el tratamiento antiviral contra la hepatitis C y durante el mismo aumenta las posibilidades de que el paciente reciba el tratamiento antiviral con la dosis y la duración óptima.

- Tratamiento de pacientes adultos con anemia aplásica grave adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

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

BA NP15-2016 se usa para tratar de aumentar el recuento de plaquetas con el fin de disminuir el riesgo de sangrado. No se utiliza con el objetivo de que el recuento de plaquetas sea normal. No está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia causada por otras condiciones o enfermedades distintas a las mencionadas anteriormente.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR BA NP15-2016

No tome BA NP15-2016:

Si sabe que es alérgico (hipersensible) a Eltrombopag o a cualquiera de los demás componentes de **BA NP15-2016**.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar BA NP15-2016 si usted:

- Tiene problemas del hígado o de los riñones. Es posible que su médico le indique una dosis más baja de **BA NP15-2016** o requiera utilizarlo con precaución.
- 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. El riesgo de sufrir una trombosis puede ser mayor en las siguientes circunstancias: edad avanzada, reposo en cama durante un largo periodo de tiempo, padecer cáncer, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, cirugía reciente, sobrepeso u obesidad, tabaquismo o padecer una enfermedad crónica y avanzada en el hígado. Si presenta cualquiera de estas situaciones, informe a su médico.
- Tiene antecedentes de cataratas (opacidad o enturbamiento del cristalino, una lente presente en el ojo; este trastorno puede manifestarse como visión borrosa, turbia o débil, o que las cosas no se ven tan brillantes o coloridas como solían verse).
- Tiene alguna otra condición de la sangre, como por ejemplo síndromes mielodisplásicos (SMD). Antes de empezar a tomar **BA NP15-2016**, su médico le realizará las pruebas necesarias para comprobar que no tiene esta condición. Si usted padece SMD y toma **BA NP15-2016**, es posible que empeore su SMD.
- Tiene ascendencia asiática (como china, japonesa, taiwanesa, coreana o tailandesa) dado que su médico puede indicarle una dosis más baja de **BA NP15-2016**.

Controles durante el tratamiento con BA NP15-2016

Antes de que empiece a tomar **BA NP15-2016**, es esperable que su médico le realice un monitoreo frecuente del recuento de plaquetas y otros parámetros de la sangre. Estos análisis se repetirán con frecuencia mientras esté tomando el medicamento.

Análisis de sangre para comprobar la función del hígado

2

Eltrombopag puede producir resultados en el análisis de sangre que indiquen daño en el hígado como, por ejemplo, un aumento de algunas enzimas hepáticas o de la bilirrubina. Si está tomando interferón, como tratamiento de base junto con **BA NP15-2016** para tratar los niveles bajos de plaquetas debidos a la hepatitis C, alguno de los problemas hepáticos podrían empeorar.

Se le realizarán análisis de sangre antes de empezar a tomar **BA NP15-2016** y con frecuencia mientras lo esté tomando para comprobar la función de su hígado. Puede ser necesario que interrumpa el tratamiento con **BA NP15-2016** si los niveles de estos marcadores aumentan demasiado o si tiene cualquier otro signo de daño hepático.

Exámenes oculares

Es posible que su médico solicite realizarle una revisión oftalmológica regular que incluya un examen específico de detección de cataratas.

Análisis para examinar su médula ósea

En personas con alteraciones en la médula ósea, medicamentos como Eltrombopag pueden empeorar dichas alteraciones. Los signos de cambios en la médula ósea pueden aparecer como resultados anormales en sus análisis de sangre. Su médico podría también realizar análisis para comprobar directamente su médula ósea durante el tratamiento con **BA NP15-2016**.

Supervisión del corazón

Su médico puede considerar, si es necesario, supervisar el funcionamiento de su corazón mientras se encuentre en tratamiento con **BA NP15-2016** mediante la realización de un electrocardiograma.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eltrombopag en niños menores de 1 año con PTI ni en niños y adolescentes (menores de 18 años) con trombocitopenia asociada con hepatitis C crónica o con anemia aplásica grave con respuesta insuficiente al tratamiento inmunosupresor.

Población de edad avanzada (65 años y mayores)

Existe información limitada acerca del uso de Eltrombopag en pacientes con PTI de 65 años y mayores. Si usted tiene 65 años o más, su médico le indicará el uso de **BA NP15-2016** con precaución.

Los datos sobre el uso de Eltrombopag en pacientes mayores de 75 años con hepatitis C crónica o con anemia aplásica grave son limitados, en dichos casos su médico le indicará el uso de **BA NP15-2016** con precaución.

Uso de BA NP15-2016 con otros medicamentos

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usted toma, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. **BA NP15-2016** puede afectar la forma en que determinados medicamentos funcionan. Otros medicamentos pueden afectar la forma en que **BA NP15-2016** funciona.

Debe informar especialmente a su médico si usted toma:

- Antiácidos que se usan para tratar úlceras, indigestión, ardor o acidez estomacal.
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar el colesterol elevado, llamados "estatinas".
- Medicamentos anticoagulantes o antiagregantes para prevenir la formación de trombos, dado que existe un mayor riesgo de tener sangrados.
- Multivitaminas, suplementos minerales o productos que contengan hierro, calcio, aluminio, magnesio, selenio y zinc.
- Algunos medicamentos para tratar la infección por VIH, como lopinavir y/o ritonavir.
- Ciclosporina, utilizada en transplantes o en enfermedades inmunológicas.

3

- Medicamentos como metotrexato y topotecan, utilizados para el tratamiento del cáncer.
- Corticosteroides, danazol y/o azatioprina. Al tomarlos junto con **BA NP15-2016**, puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento de estos medicamentos.
- Medicamentos antivirales de acción directa para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.

Algunos medicamentos no se deben tomar con **BA NP15-2016**; puede ser necesario ajustar la dosis o puede requerir modificar las horas en que los toma. Su médico revisará los medicamentos que está tomando y le recomendará alternativas si fuese necesario.

Toma de BA NP15-2016 con alimentos y bebidas

El calcio ingerido afecta la absorción de **BA NP15-2016**. No tome **BA NP15-2016** con alimentos o bebidas con alto contenido de calcio como por ejemplo productos lácteos. **BA NP15-2016** puede tomarse con alimentos con bajo contenido de calcio, tales como: jugos de frutas, leche de soja y cereales no enriquecidos (es decir sin calcio, magnesio o hierro agregado), frutas como el ananá, las uvas y las frutillas, jamón magro, pollo o carne de ternera.

Su médico le aconsejará sobre los alimentos más adecuados para consumir mientras esté en tratamiento con **BA NP15-2016**.

No tome **BA NP15-2016** durante las 2 horas anteriores y las 4 horas posteriores a la administración de:

- antiácidos para tratar la indigestión.
- suplementos de minerales, como aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio o zinc.
- productos lácteos.

Esto es debido a que disminuyen la absorción de Eltrombopag en el organismo. Para más información ver también "CÓMO TOMAR BA NP15-2016".

Información importante sobre los componentes de BA NP15-2016

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **BA NP15-2016**.

Embarazo

No tome **BA NP15-2016** si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende específicamente. No se conoce el efecto de **BA NP15-2016** durante el embarazo.

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

Si quedara embarazada durante el tratamiento con **BA NP15-2016**, informe a su médico inmediatamente. Su médico determinará administrar Eltrombopag durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para su bebé.

Mujeres en edad reproductiva

BA NP15-2016 puede dañar al bebé antes del nacimiento. Si usted se encuentra en edad de poder quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **BA NP15-2016** y al menos 7 días después de haber terminado el mismo. Consulte a su médico respecto de las diferentes opciones de métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se recomienda a las madres no amamantar a su hijo mientras está tomando **BA NP15-2016**. Se desconoce si **BA NP15-2016** pasa a la leche materna. Si está en período de lactancia o planea amamantar, informe a su médico. Su médico determinará administrar Eltrombopag mientras amamanta sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para su bebé.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

BA NP15-2016 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 **BA NP15-2016** no le afecta.

3. CÓMO USAR BA NP15-2016

Tome **BA NP15-2016** exactamente como se lo indique su médico. No deje de tomar **BA NP15-2016** sin consultar con su médico. Su médico le indicará la duración del tratamiento. No cambie su dosis o la pauta de tratamiento con **BA NP15-2016** a menos que su médico se lo indique.

La posología media recomendada es:

Para PTI:

Adultos y niños (de 6 a 17 años): la dosis inicial habitual para PTI es de un comprimido de 50 mg de **BA NP15-2016** por día. Si tiene ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia), puede necesitar iniciar el tratamiento con una dosis menor, de 25 mg.

Niños (de 1 a 5 años): la dosis inicial habitual para PTI es de un comprimido de 25 mg de **BA NP15-2016** por día.

Para trombocitopenia asociada a hepatitis C

Adultos: la dosis inicial habitual para hepatitis C es de un comprimido de 25 mg de **BA NP15-2016** por día. Si tiene ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia), no requiere iniciar el tratamiento con dosis más bajas. Inicie el tratamiento con la misma dosis de 25 mg/día.

Para anemia aplásica grave:

Adultos: la dosis inicial habitual para anemia aplásica grave es de un comprimido de 50 mg de **BA NP15-2016** por día. Si tiene ascendencia asiática (China, Japón, Taiwan, Corea o Tailandia), puede necesitar iniciar el tratamiento con una dosis menor, de 25 mg.

Eltrombopag puede tardar algunas semanas en hacerle efecto.

El médico adaptará la dosis de **BA NP15-2016** en función de la respuesta al tratamiento; es posible que le recomiende aumentar o disminuir su dosis diaria de **BA NP15-2016** de acuerdo a su respuesta o a si usted tiene problemas hepáticos, renales o si es una persona de edad avanzada.

Modo de administración

BA NP15-2016 debe tomarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de tomar antiácidos, productos lácteos (leche o bebidas hechas con leche manteca, queso, yogur, helados, crema) algunos suplementos de vitaminas y minerales incluyendo hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

Los comprimidos recubiertos deben tomarse enteros con agua, una vez al día todos los días, preferentemente a la misma hora, lo cual le ayudará a recordar cuándo tomarlo. Los comprimidos recubiertos de **BA NP15-2016** no deben partirse, masticarse ni triturarse para mezclarlos con líquidos o alimentos.

Si olvidó tomar BA NP15-2016

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

Si toma más BA NP15-2016 del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **BA NP15-2016**, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;

- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si interrumpe el tratamiento con BA NP15-2016

No deje de tomar **BA NP15-2015** hasta que el médico se lo indique.

Si su médico le aconseja interrumpir el tratamiento, se le controlarán los niveles de plaquetas semanalmente, durante cuatro semanas y su médico le indicará cuáles son las precauciones que deberá tomar (ver "Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento").

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos **BA NP15-2016** puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

Deje de tomar **BA NP15-2016** y consulte a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos serios:

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

Consulte a su médico inmediatamente si presenta signos o síntomas de trombosis, como:

-hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento o sensibilidad en una pierna.

-dificultad respiratoria repentina, excepcionalmente acompañada de dolor agudo en el pecho o respiración agitada.

-dolor abdominal (estómago), abdomen agrandado, sangre en sus heces.

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

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

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia).
- oscurecimiento inusual de la orina.
- cansancio inusual.
- dolor en la zona superior derecha del estómago (abdomen).

Su médico le indicará realizarse pruebas de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar **BA NP15-2016** y durante su tratamiento. En algunos casos el tratamiento con **BA NP15-2016** puede necesitar discontinuarse debido a cambios en las pruebas de la función hepática.

Hemorragias o hematomas tras la interrupción del tratamiento: luego de dos semanas de interrumpir el tratamiento con **BA NP15-2016**, normalmente sus niveles de plaquetas disminuyen a niveles similares a los que tenía antes de iniciar el tratamiento. Un descenso en los niveles de plaquetas puede aumentar el riesgo de tener hemorragias o hematomas. Su médico comprobará sus niveles de plaquetas durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con **BA NP15-2016**. Contacte con su médico si tiene hemorragias o hematomas al dejar de tomar **BA NP15-2016**.

Algunas personas tienen sangrados en el sistema digestivo tras dejar de tomar peginterferón, ribavirina y **BA NP15-2016**. Los síntomas incluyen:

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

- sangre en las heces .

- vómitos con sangre.

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

Cataratas nuevas o que empeoraron (opacidad del cristalino del ojo)

Se ha observado en pacientes que tomaban **BA NP15-2016** presencia de cataratas nuevas o el empeoramiento de cataratas que ya existían. Su médico examinará sus ojos antes y durante su tratamiento con **BA NP15-2016**. Informe a su médico acerca de cualquier cambio en su visión mientras toma **BA NP15-2016**. También su médico deberá revisarle la retina (capa de células sensibles a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo) mediante un examen de fondo de ojo, para ver si existe sangrado en la retina o alrededor de ella.

Otros posibles efectos adversos en adultos con PTI

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

- náuseas
- diarrea
- úlceras en la boca
- ojos secos
- caída del pelo o pelo fino de forma anormal
- erupción en la piel, picazón
- dolor muscular, espasmo muscular
- dolor de espalda
- dolor de huesos
- cosquilleo o entumecimiento de las manos o los pies
- menstruación abundante

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- aumento de enzimas hepáticas
- aumento en la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado), función del hígado anormal

Otros posibles efectos adversos en niños con PTI

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

- dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal y estornudos (nasofaringitis),
- sinusitis, infección e inflamación de la nariz, garganta y vías respiratorias altas, resaca (infección del tracto respiratorio superior)
- diarrea.

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

inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)

- tos
- dolor de nariz y garganta
- picazón, aumento de la secreción o mucosidad nasal
- dolor de dientes
- fiebre

Otros posibles efectos adversos en personas con hepatitis C

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

7

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

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

- descenso del número de glóbulos rojos (anemia).

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

- infecciones urinarias
- dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal y estornudos (nasofaringitis),
- sinusitis, infección e inflamación de la nariz, garganta y vías respiratorias altas, gripe
- dolor de garganta (faringitis)
- bronquitis
- herpes en la boca (infección causada por el *herpes simplex virus*),
- gastroenteritis
- sequedad de boca, irritación o inflamación de la boca, dolor de muelas
- pérdida anormal de peso
- trastornos del sueño, somnolencia anormal, confusión, depresión, ansiedad, agitación
- mareos, problemas de atención y de memoria
- hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- encefalopatía hepática (toxicidad del cerebro y del sistema nervioso secundario a insuficiencia de la función del hígado)
- problemas en los ojos, incluyendo: enturbiamiento de la lente del ojo (cataratas), ojos secos, pequeños depósitos amarillos en la retina, color amarillento en el área blanca de los ojos, exudado o sangrado alrededor de la retina (en la parte posterior del ojo)
- sensación de que todo da vueltas (vértigo)
- latidos del corazón rápidos (palpitaciones)
- dificultad para respirar, tos con flemas
- alteraciones del sistema digestivo, incluyendo: vómitos, dolor de estómago, indigestión, constipación, estómago hinchado, alteraciones en el gusto, inflamación o lesión del estómago (gastritis), hemorroides, inflamación y sangrado de la garganta (esófago) e irritación de la garganta
- problemas del hígado, incluyendo trombos, color amarillento en el área blanca de los ojos (ictericia), tumor en el hígado, fallo en la función del hígado y daño del hígado producido por medicamentos
- cambios en la piel, incluyendo: erupción, piel seca, eczema (lesiones de la piel), enrojecimiento de la piel, erupción que pica, sudoración excesiva, picazón generalizada y lesión en la piel

- dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en las manos y pies, espasmos musculares
- irritabilidad
- sensación de malestar general, dolor en el pecho y molestias
- reacción o erupción en el lugar de la inyección
- edema (exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo que, en ocasiones, puede ofrecer el aspecto de una hinchazón blanda)
- alteraciones en el ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT que se observa en el electrocardiograma)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- aumento del azúcar (glucosa) en sangre
- reducción del número de glóbulos blancos (células de la sangre que participan de la defensa ante infecciones)
- reducción de hemoglobina (proteína de la sangre)
- reducción de la albúmina (proteína de la sangre)
- destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- cambios en las enzimas que controlan la coagulación de la sangre.

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

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

- tos
- dolor de cabeza
- respiración entrecortada o dificultad para respirar
- dolor de garganta
- aumento de la secreción o de mucosidad nasal (rinorrea)
- dolor abdominal, diarrea, náuseas
- moretones (equimosis)
- dolor articular (artralgia)
- espasmos musculares
- dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies)
- vértigo
- sentirse muy cansado (fatiga)
- fiebre
- dificultad para dormir (insomnio)

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

- aumento de algunas enzimas del hígado (transaminasas)
- cambios anormales de las células de su médula ósea en pruebas de laboratorio asociado a fiebre (neutropenia febril).

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

- ansiedad, depresión
- desmayo
- escalofríos
- malestar
- problemas en los ojos incluyendo: visión borrosa y visión menos clara, cristalino del ojo opaco (cataratas), manchas o depósitos en el ojo (cuerpos extraños flotantes en el

9

humor vítreo), sequedad o picazón de ojos, coloración amarilla del blanco de los ojos sangrado de nariz, sangrado de las encías

- ampollas en la boca, dolor en la boca
- problemas digestivos incluyendo: vómitos, malestar o dolor abdominal, constipación, hinchazón o distensión abdominal, dolor al tragar, decoloración de la materia fecal, inflamación de la lengua, gases o alteración del movimiento intestinal
- trastornos en la piel incluyendo: manchas rojas o púrpuras debidas a sangrados debajo de la piel (petequias), erupción, picazón o lesiones en la piel
- dolor de espalda
- dolor muscular
- debilidad (astenia)
- hinchazón de los tejidos, normalmente en las extremidades inferiores debido a una acumulación de líquidos
- coloración anormal de la orina
- interrupción en la circulación del bazo (infarto esplénico)
- disminución o aumento del apetito.

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

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

5. CONSERVACIÓN DE BA NP15-2016

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

No utilice **BA NP15-2016** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de BA NP15-2016

El principio activo de **BA NP15-2016** es Eltrombopag.

BA NP15-2016 25: cada Comprimido Recubierto contiene: Eltrombopag (como Eltrombopag Olamina) 25 mg. Los demás componentes son: Manitol, Carboximetilalmidón, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina, Maltodextrina, Rojo 30 Óxido Férrico.

BA NP15-2016 50: cada Comprimido Recubierto contiene: Eltrombopag (como Eltrombopag Olamina) 50 mg. Los demás componentes son: Manitol, Carboximetilalmidón, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina, Maltodextrina, Rojo 30 Óxido Férrico.

Aspecto de BA NP15-2016 y contenido del envase.

BA NP15-2016 25: Envases conteniendo 14, 28 y 60 Comprimidos Recubiertos ranurados, color rojo.

BA NP15-2016 50: Envases conteniendo 14 y 28 Comprimidos Recubiertos ranurados, color rojo.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP15-2016 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (Plan especial de Farmacovigilancia para garantizar el uso adecuado y seguro del producto).

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.

Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

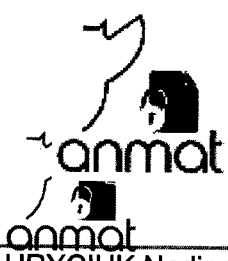
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



HRYCIUK Nadina Mariana

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

12

PROYECTO DE PROSPECTO

BA NP15-2016

Eltrombopag 25 - 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

BA NP15-2016 25: cada Comprimido Recubierto contiene: Eltrombopag (como Eltrombopag Olamina) 25 mg. Excipientes: Manitol 15 mg, Carboximetilalmidón 3,80 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 0,95 mg, Estearato de Magnesio 0,95 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 95,00 mg, Lactosa 1,520 mg, Hipromelosa 1,819 mg, Dióxido de Titanio 0,380 mg, Triacetina 0,428 mg, Maltodextrina 0,128 mg, Rojo 30 Óxido Férrico 0,500 mg.

BA NP15-2016 50: cada Comprimido Recubierto contiene: Eltrombopag (como Eltrombopag Olamina) 50 mg. Excipientes: Manitol 30 mg, Carboximetilalmidón 7,60 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 1,90 mg, Estearato de Magnesio 1,90 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 190,00 mg, Lactosa 3,040 mg, Hipromelosa 3,639 mg, Dióxido de Titanio 0,760 mg, Triacetina 0,855 mg, Maltodextrina 0,257 mg, Rojo 30 Óxido Férrico 1,000 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hemostático sistémico. Agonista del receptor de trombopoyetina. Código ATC: B02BX05.

INDICACIONES

BA NP15-2016 está indicado en pacientes de más de 1 año de edad con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

BA NP15-2016 está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima.

BA NP15-2016 está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

1

Mecanismo de acción

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

Propiedades 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.

Tabla 1. 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 estimados de C_{máx} 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.

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

| Dosis de Eltrombopag, una vez al día | C _{máx} (mcg/ml) | ABC 0-t (mcg.h/ml) |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 25 mg | 6,40 (5,97; 6,86) | 118 (109; 128) |
| 50 mg | 9,08 (7,96; 10,35) | 166 (147; 192) |
| 75 mg | 16,71 (14,26; 19,58) | 301 (250; 363) |
| 100 mg | 19,19 (16,81; 21,91) | 354 (304; 411) |

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

Absorción

Eltrombopag se absorbe y alcanza un pico de concentración entre 2 a 6 horas después de la administración oral. La administración de Eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como productos lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a Eltrombopag (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones medicamentosas"). No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de Eltrombopag tras la administración a humanos. La absorción oral del fármaco después de la administración de una dosis única de 75 mg de solución se calculó en por lo menos el 52%, sobre la base de la excreción urinaria y de los productos de biotransformación eliminados en las heces.

Distribución

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

Metabolismo

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con el ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio con Eltrombopag radioactivo efectuado en seres humanos, alrededor del 64% del ABC plasmática del carbono radioactivo 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. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de Eltrombopag. Se ha calculado, a partir de un estudio con Eltrombopag radioactivo en seres humanos, que alrededor del 20% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. Las enzimas uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la glucuronidación de Eltrombopag y las bacterias del tracto gastrointestinal bajo pueden ser responsables de la vía de hidrólisis.

Eliminación

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Los estudios in vitro demostraron que Eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP y en un ensayo clínico de interacción de fármacos, Eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP, rosuvastatina (ver "Interacciones medicamentosas"). En los ensayos clínicos con Eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50%. Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP), la $C_{m\acute{a}x}$ y la ABC (0-inf) de Eltrombopag disminuyó en un 25% y 18%, respectivamente. Cuando se administró de forma concomitante con 600 mg de ciclosporina, la $C_{m\acute{a}x}$ y la ABC (0-inf) de Eltrombopag disminuyó en un 29% y 24%, respectivamente.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones medicamentosas").

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

La administración de una dosis única de 25 mg de Eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio, moderada en grasas y calorías, redujo el ABC (0-inf) medio de Eltrombopag plasmático en un 75% y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 79%. Esta disminución en la exposición se atenúa cuando se administra la dosis única de 25 mg de Eltrombopag 2 horas antes de una comida rica en calcio (ABC (0-inf) medio disminuyó en un 20% y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 14%).

Los alimentos bajos en calcio (< 50 mg de calcio) incluida la fruta, jamón magro, carne de vaca no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadido), jugo de fruta, leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectan significativamente la exposición de Eltrombopag plasmático, a pesar de su contenido calórico y en grasas (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones medicamentosas")

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 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Eltrombopag en sujetos con insuficiencia renal de moderada a severa e insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática

Se ha estudiado la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración en adultos con insuficiencia hepática. Se comparó la administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa con la administración en sujetos con función hepática normal. El grado de insuficiencia hepática se basó en el puntaje Child-Pugh. El 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 supervisión (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

En pacientes con hepatitis C crónica, se debe iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Género

La influencia del género en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó utilizando un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). En base a los estimados del análisis de farmacocinética poblacional, las mujeres con PTI 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 (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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.

Tabla 3. Media geométrica (IC del 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 | $C_{m\acute{a}x}$ (mcg/ml) | ABC (0-t) (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) |

6

| | | |
|-------------------|----------------------|-------------------|
| 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 las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori*.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Eltrombopag se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas o con experiencia en el manejo de la 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/mcl, 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 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales").

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 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales").

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 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales").

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/mcl, 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 tabla 4. 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/mcl

7

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

Tabla 4. Ajustes de dosis de Eltrombopag en pacientes con trombocitopenia inmune (idiopática) crónica

| Resultado del recuento de plaquetas | Ajuste de dosis o respuestas |
|---|---|
| < 50.000/mcl 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. |
| ≥ 50.000/mcl a ≤ 150.000/mcl | 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/mcl a ≤ 250.000/mcl | 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/mcl | Interrumpir el tratamiento con Eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea ≤ 100.000/mcl, 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 4, o las anomalías importantes de las pruebas hepáticas también requieren la discontinuación de Eltrombopag (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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/mcl - 75.000/mcl, que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas > 75.000/mcl. 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.

Monitoreo y ajuste de la dosis

La dosis de Eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas, y según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (ver la Tabla 5). 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/mcl - 75.000/mcl. 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.

Tabla 5. Ajustes de la dosis de Eltrombopag durante el tratamiento antiviral en adultos con trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica.

| Resultado del recuento de plaquetas | Ajuste a la dosis o respuesta |
|---|--|
| < 50.000/mcl después de por lo menos dos semanas de tratamiento | Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día. |

9

| | |
|--|---|
| $\geq 50.000/\text{mcl}$ a $\leq 100.000/\text{mcl}$ en cualquier momento. | Usar la menor dosis de Eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de interferón pegilado. |
| $> 100.000/\text{mcl}$ a $\leq 150.000/\text{mcl}$ | Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior*. |
| $> 150.000/\text{mcl}$ | 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 $\leq 100.000/\text{mcl}$, 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 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales"). Si el paciente presenta una anomalía citogenética en el cromosoma 7 no se debe iniciar tratamiento.

Monitoreo y ajuste de la dosis

La respuesta hematológica requiere una titulación de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tardar hasta 16 semanas después de empezar con Eltrombopag. Se debe ajustar la dosis de eltrombopag con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas $\geq 50.000/\text{mcl}$. 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 Tabla 6.

Tabla 6. Ajustes de dosis de Eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave.

| Resultado del recuento de plaquetas | Ajuste de la dosis o respuesta |
|--|---|
| < 50.000/mcl después de por lo menos 2 semanas de tratamiento. | Aumentar la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se ha de aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. |
| ≥ 50.000/mcl a ≤ 150.000/mcl | Utilizar la dosis más baja de Eltrombopag que mantenga los recuentos plaquetarios. |
| >150.000/mcl ≤ 250.000/mcl | Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis. |
| >250.000/ mcl | Suspender el tratamiento con Eltrombopag; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤ 100.000/mcl, 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/uL, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de $0,5 \times 10^9/l$, 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 (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 6) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales").

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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales”).

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 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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales”). 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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “REACCIONES ADVERSAS”).

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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Poblaciones especiales”).

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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

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 (ver “Propiedades farmacocinéticas-Poblaciones especiales” y “POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

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.

Modo de administración

Los comprimidos de **BA NP15-2016** se deben tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como antiácidos, derivados lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ejemplo hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc) (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES- Interacciones farmacocinéticas” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Interacciones medicamentosas”).

Los comprimidos recubiertos de **BA NP15-2016** no deben partirse, masticarse ni triturarse para mezclarlos con líquidos o alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En pacientes trombocitopénicos con 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

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 (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se 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 anormalidades, 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 anormalidades 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 (ver

“**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**-Poblaciones especiales-Insuficiencia hepática”).

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 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 (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**”). 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 (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS").

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 Eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios $> 200.000/\text{mcl}$ 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 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 (ver "Datos preclínicos de seguridad").

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

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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Interacciones farmacocinéticas”).

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

La administración conjunta de Eltrombopag y de los sustratos de OATP1B1 (por ejemplo metotrexato) y BCRP (por ejemplo, topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Interacciones farmacocinéticas”).

Sustratos del citocromo P450

Eltrombopag (hasta 100 micromolar) 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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Interacciones farmacocinéticas”).

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 (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE

ADMINISTRACIÓN”). Cuando se administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función 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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Interacciones farmacocinéticas” y “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Interacción con alimentos

La administración de Eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (por ejemplo comidas que incluyen productos lácteos) reduce significativamente el 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 (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Interacciones farmacocinéticas”). 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 (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Lactosa

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

Datos preclínicos de seguridad

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

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento, las cuales fueron dosis y tiempo dependientes. 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.

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. 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 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 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.

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.

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 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 embrionario 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 embrionario 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 embriofetal. Solamente se puede utilizar Eltrombopag durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos para el feto (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

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 función reproductiva de la descendencia (F1). Se detectó Eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F1 para todo el periodo de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F0, lo que sugiere que la exposición a Eltrombopag de las crías de rata fue probable a través de la lactancia.

Los estudios in vitro con Eltrombopag sugieren un riesgo potencial de fototoxicidad, sin embargo, en roedores no hubo evidencia de fototoxicidad cutánea (10 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.

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 (ver "Datos preclínicos de seguridad"). 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 (ver "Datos preclínicos de seguridad"). 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 **BA NP15-2016** y por al menos 7 días después de terminar el tratamiento con el mismo.

Infertilidad

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 (ver "Datos preclínicos de seguridad").

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 **BA NP15-2016** 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.

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 trombóticos / tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema periférico.

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

En 2 ensayos clínicos controlados, se trataron con Eltrombopag a 955 pacientes con hepatitis C crónica. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 183 días.

24

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 poscomercialización. 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 ($< 1/10000$)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio en PTI

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: nasofaringitis*, infecciones del tracto respiratorio superior*.

Frecuentes: rinitis*.

Poco frecuentes: faringitis, infección del tracto urinario, gripe, herpes oral, neumonía, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio, gingivitis, infección cutánea.

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

Poco frecuentes: cáncer rectosigmoideo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia, anisocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica, leucocitosis, mielocitosis, trombocitopenia, hemoglobina elevada, recuento de cayados aumentado, hemoglobina disminuida, presencia de mielocitos, recuento plaquetario elevado, recuento disminuido de leucocitos.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: anorexia, hipopotasemia, disminución del apetito, gota, hipocalcemia, ácido úrico elevado en sangre.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastorno del sueño, depresión, apatía, alteración del humor, llanto fácil.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: parestesia.

Poco frecuentes: hipoestesia, somnolencia, migraña, temblor, alteración del equilibrio, disestesia, hemiparesia, migraña con aura, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, trastorno del habla, neuropatía tóxica, cefalea vascular.

Trastornos oculares:

Frecuentes: ojo seco.

Poco frecuentes: visión borrosa, opacidades lenticulares, astigmatismo, catarata cortical, dolor ocular, lagrimeo aumentado, hemorragia retinal, epitelopatía pigmentaria de la retina, agudeza visual disminuida, alteración visual, pruebas anormales de agudeza visual, blefaritis y queratoconjuntivitis seca.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: dolor de oídos, vértigo.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: taquicardia, infarto agudo de miocardio, trastorno cardiovascular, cianosis, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: trombosis venosa profunda, embolias, sofocos, tromboflebitis superficial, rubefacción, hematomas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos*, dolor orofaríngeo*, rinorrea*.

Poco frecuentes: embolia pulmonar, infarto pulmonar, molestia nasal, lesiones ampollas orofaríngeas, dolor orofaríngeo, trastorno de senos, síndrome de apnea del sueño.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, diarrea**, úlceras bucales, odontalgia*.

** Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI

Poco frecuentes: boca seca, vómitos, dolor abdominal, glosodinia, hemorragia oral, dolor a la palpación abdominal, cambio de color de las heces, flatulencia, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias en la boca.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: alanina aminotransferasa elevada**, aspartato aminotransferasa elevada**, hiperbilirrubinemia, función hepática anormal.

Poco frecuentes: colestasis, lesión hepática, hepatitis, daño hepático inducido por medicamentos.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción, alopecia.

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito generalizado, urticaria, dermatosis, petequias, sudor frío, eritema, melanosis, trastorno de la pigmentación, decoloración de la piel, descamación de la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: mialgia, espasmo muscular, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de espalda.

Poco frecuentes: debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: fallo renal, leucocituria, nefritis lúpica, nicturia, proteinuria, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, proporción proteína-creatinina en orina elevada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: menorragia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fiebre*.

Poco frecuentes: dolor torácico, sensación de calor, hemorragia en la zona de punción de un vaso, astenia, sensación de inquietud, inflamación de las heridas, malestar general, pirexia, sensación de cuerpo extraño.

Exámenes complementarios:

Poco frecuentes: albúmina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, proteínas totales elevadas, albúmina disminuida en sangre, pH en orina aumentado.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento:

Poco frecuentes: quemaduras solares.

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

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

Infecciones e infestaciones:

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

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

Frecuentes: neoplasia hepática maligna.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy frecuentes: anemia.

Frecuentes: linfopenia, anemia hemolítica.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Muy frecuentes: disminución del apetito.

Frecuentes: hiperglucemia, pérdida anormal de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuentes: insomnio.

Frecuentes: depresión, ansiedad, trastornos del sueño, estado confusional, agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea.

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

Trastornos en los ojos:

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

Trastornos en el oído y el laberinto:

Frecuentes: vértigo.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos.

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

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náusea, diarrea.

Frecuentes: vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, sequedad bucal, estreñimiento, distensión abdominal, dolor de dientes, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, gastritis, varices esofágicas, estomatitis aftosa, hemorragia de várices esofágicas.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: hiperbilirrubinemia, ictericia, trombosis venosa portal, fallo hepático, daño hepático inducido por medicamentos.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: prurito, alopecia.

Frecuentes: erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, sudoración nocturna, lesión en la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy frecuentes: mialgia.

Frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de huesos.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: pirexia, fatiga, malestar similar al que provoca la gripe, astenia, escalofríos, edema periférico.

Frecuentes: irritabilidad, dolor, malestar general, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el pecho no cardíaco, edema, erupción en el lugar de la inyección, malestar torácico, prurito en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: incremento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrofilos, incrementos de la razón internacional normalizada (RIN), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, incrementos de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Población de estudio con anemia aplásica grave

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Frecuentes: neutropenia, infarto esplénico.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuentes: insomnio.

Frecuentes: ansiedad, depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea, vértigos.

Frecuentes: síncope.

Trastornos oculares:

Frecuentes: sequedad de ojos, picazón de ojos, cataratas, coloración amarilla de los ojos, visión borrosa, discapacidad visual, cuerpos extraños flotantes en el humor vítreo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea.

Frecuentes: epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náusea.

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

Trastornos hepatobiliares:

Muy Frecuentes: aumento de las transaminasas.

Frecuentes: aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia.

No conocidas: daño hepático inducido por medicamentos*.

*Se han notificado casos de daño hepático inducido por medicamentos en pacientes con PTI y hepatitis C crónica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: equimosis.

Frecuentes: petequias, erupción, prurito, urticaria, lesiones en la piel, erupción macular.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades.

Frecuentes: dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: cromaturia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: fatiga, neutropenia febril, pirexia.

Frecuentes: astenia, edema periférico, escalofríos, malestar.

Exámenes complementarios:

Frecuentes: incremento 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) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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/mcl. No se identificaron factores de riesgo específicos en los sujetos que presentaron ETE, con la excepción de recuentos de plaquetas \geq 200.000/mcl (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). 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 en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de \geq 60 años el riesgo de ETE fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Anormalidades citogenéticas

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

Neoplasias hematológicas

En un ensayo clínico abierto de un solo brazo en anemia aplásica grave, se diagnosticaron 3 pacientes (7%) con SMD tras el tratamiento con Eltrombopag. En dos estudios se diagnosticó SMD o LMA en 1/28 (4%) y 1/62 (2%) de los sujetos en cada uno de los estudios, respectivamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En los estudios clínicos se notificó un caso de sobredosis en el que un sujeto ingirió 5.000 mg de Eltrombopag. Las reacciones adversas notificadas incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los Días 2 y 18 después de la ingesta, alcanzaron un pico de 1,6 veces el LSN de AST, 3,9 veces el LSN de ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas en el Día 18 después de la ingesta fue de 672.000/mcl, y el recuento de plaquetas máximo fue de 929.000/mcl. 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 para quelar Eltrombopag y, de esta forma, limitar la absorción. Se debe hacer un

seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. Se debe reiniciar el tratamiento con Eltombopag de acuerdo con las recomendaciones de posología y administración (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

BA NP15-2016 25: Envases conteniendo 14, 28, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos ranurados, color rojo, siendo las últimas dos presentaciones para Uso Hospitalario.

BA NP15-2016 50: Envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos ranurados, color rojo, siendo las últimas dos presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP15-2016 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

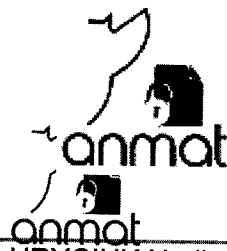
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



HRYCIUK Nadina Mariana

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

32

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

BA NP15-2016
Eltrombopag 25 mg

 **Bagó**
Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento



APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

BA NP15-2016
Eltrombopag 50 mg


Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento



APELLA Juan Manuel



anmat
Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

BA NP15-2016 **Eltrombopag 25 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

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

Este medicamento es libre de gluten.

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.

△ Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

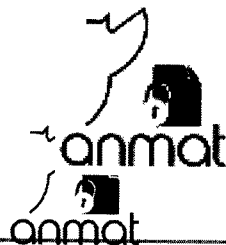
Fecha de Vencimiento:

1

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.



APELLA Juan Manuel



HRYCIUK Nadina Mariana

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO

BA NP15-2016 **Eltrombopag 25 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

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

Este medicamento es libre de gluten.

Contenido: 14 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

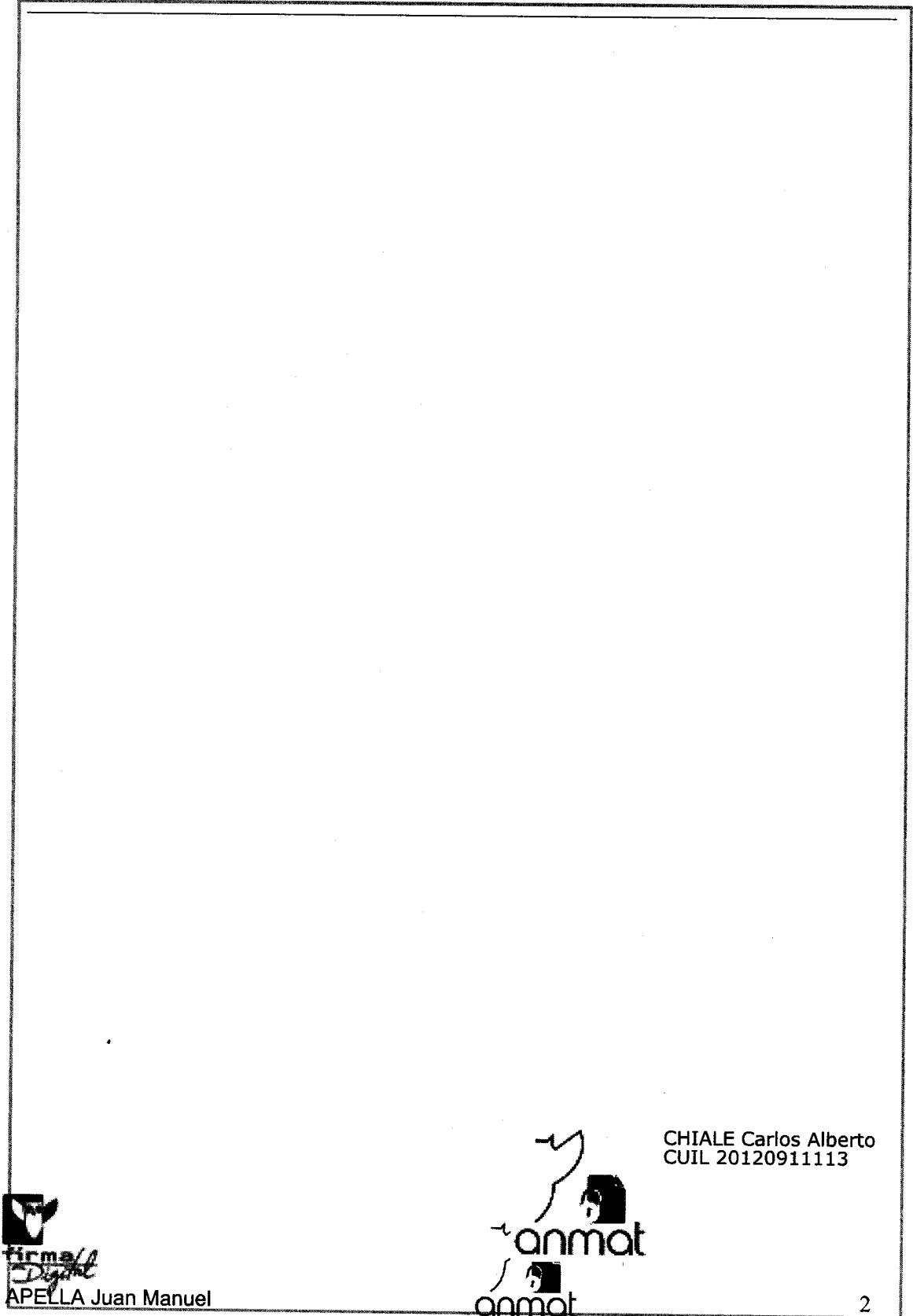
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

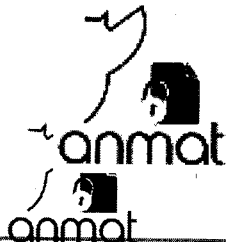
NOTA: Los envases conteniendo 28 y 60 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto.

1



Firma Digital

APELLA Juan Manuel



HRYCIUK Nadina Mariana

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

BA NP15-2016
Eltrombopag 50 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

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

Este medicamento es libre de gluten.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

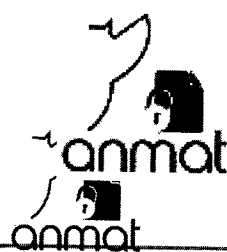
Fecha de Vencimiento:

NOTA: Los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

1



APELLA Juan Manuel



HRYCIUK Nadina Mariana

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO

BA NP15-2016 **Eltrombopag 50 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

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

Este medicamento es libre de gluten.

Contenido: 14 comprimidos recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro.

△ Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

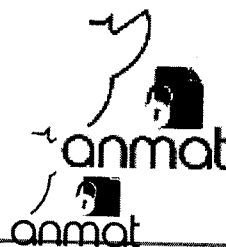
Fecha de Vencimiento:

NOTA: Los envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos, llevarán el mismo texto.

1



APELLA Juan Manuel



HRYCIUK Nadina Mariana

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2



5 de julio de 2019

DISPOSICIÓN N° 5227

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

CERTIFICADO N° 58991**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000135-17-6**

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|--|---------|
| ELTROMBOPAG 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 656839 |
| ELTROMBOPAG 50 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 63,8 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 656842 |



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

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



Buenos Aires, 01 DE JULIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 5227

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58991

El Administrador 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 BAGO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BA NP15-2016

Nombre Genérico (IFA/s): ELTROMBOPAG

Concentración: 25 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 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg

Excipiente (s)

MANITOL 15 mg NÚCLEO 1
 CARBOXIMETIL ALMIDON 3,8 mg NÚCLEO 1
 SILICIO COLOIDAL ANHIDRIDO 0,95 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,95 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 95 mg NÚCLEO 1
 ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,5 mg CUBIERTA 1
 LACTOSA 1,52 mg CUBIERTA 1
 HIPROMELOSA 1,52 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 0,38 mg CUBIERTA 1
 TRIACETINA 0,38 mg CUBIERTA 1
 HIPROMELOSA 0,299 mg CUBIERTA 2
 MALTODEXTRINA 0,128 mg CUBIERTA 2
 TRIACETINA 0,048 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 7, 10, 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 14, 28 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO: 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

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

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: Hemostático sistémico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BA NP15-2016 está indicado en pacientes de más de 1 año de edad con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). BA NP15-2016 está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima. BA NP15-2016 está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

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 |
|------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BAGO S.A. | 3153/17 | CALLE 4 N° 1429 | LA PLATA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|-----------|------|
| | | | | |

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



| | | | | |
|------------------------|---------|-----------------|-------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BAGO S.A. | 3153/17 | CALLE 4 N° 1429 | LA PLATA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |
|------------------------|---------|-----------------|-------------------------|---------------------|

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BAGO S.A. | 3153/17 | CALLE 4 N° 1429 | LA PLATA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: BA NP15-2016

Nombre Genérico (IFA/s): ELTROMBOPAG

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

| Excipiente (s) |
|--|
| MANITOL 30 mg NÚCLEO 1 |
| CARBOXIMETIL ALMIDON 7,6 mg NÚCLEO 1 |
| SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,9 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 1,9 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 190 mg NÚCLEO 1 |
| ROJO 30 OXIDO FERRICO 1 mg CUBIERTA 1 |
| LACTOSA 3,04 mg CUBIERTA 1 |
| HIPROMELOSA 3,04 mg CUBIERTA 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 0,76 mg CUBIERTA 1 |
| TRIACETINA 0,76 mg CUBIERTA 1 |
| HIPROMELOSA 0,599 mg CUBIERTA 2 |
| MALTODEXTRINA 0,257 mg CUBIERTA 2 |
| TRIACETINA 0,095 mg CUBIERTA 2 |

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

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 7, 10, 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 14, 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO: 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C. MANTENER 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: Hemostático sistémico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BA NP15-2016 está indicado en pacientes de más de 1 año de edad con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). BA NP15-2016 está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima. BA NP15-2016

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



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

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 |
|------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BAGO S.A. | 3153/17 | CALLE 4 N° 1429 | LA PLATA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BAGO S.A. | 3153/17 | CALLE 4 N° 1429 | LA PLATA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|------------------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| LABORATORIOS BAGO S.A. | 3153/17 | CALLE 4 N° 1429 | LA PLATA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000135-17-6

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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