



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-6868-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 8 de Septiembre de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000171-17-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000171-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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 ELTROMBOPAG ORIENTAL 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 ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2020 17:45:54, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2020 17:45:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2020 17:45:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/08/2020 17:45:54 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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 - 11/08/2020 15:06:06 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase 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° 1-0047-2000-000171-17-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.09.08 16:48:05 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.09.08 16:48:07 -03:00

# PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

## ELTROMBOPAG ORIENTAL ELTROMBOPAG 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted y cada vez que obtenga una nueva receta, porque puede haber información nueva. Esta Información para el paciente no reemplaza la conversación con su médico sobre su enfermedad o tratamiento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.

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

### ¿Qué es ELTROMBOPAG ORIENTAL y para qué se utiliza?

Eltrombopag Oriental contiene la sustancia activa eltrombopag olamina, la cual pertenece al grupo de medicinas llamado “agonistas del receptor de Trombopoyetina”.

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

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

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

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

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

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

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

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

### **¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ELTROMBOPAG ORIENTAL?**

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

#### *Advertencias y precauciones:*

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

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

Puede que necesite una dosis menor de Eltrombopag Oriental.

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

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

#### *Monitoreo durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental*

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

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

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

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

#### *Población de edad avanzada (65 años y mayores)*

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

#### *Niños (6 a 17 años)*

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

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

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

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

#### *Uso de otros fármacos*

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

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

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

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

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

### **Toma de ELTROMBOPAG ORIENTAL con alimentos y bebidas**

El calcio ingerido afecta la absorción de ELTROMBOPAG ORIENTAL.

ELTROMBOPAG ORIENTAL puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio, tales como:

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

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

No tome ELTROMBOPAG ORIENTAL 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.

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

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

#### *Embarazo y lactancia:*

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

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

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

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

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

#### *Mujeres en edad fértil y pacientes varones*

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

#### **¿Cómo debo tomar ELTROMBOPAG ORIENTAL?**

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

#### *¿Cuánto Eltrombopag Oriental tomar?*

- Tome Eltrombopag Oriental exactamente como le indique su médico. Su médico le recetará la dosis de comprimidos de Eltrombopag Oriental adecuada para usted.

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

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

No debe tomar más Eltrombopag Oriental de lo que su médico le haya recetado.

Su médico le recetará la terapia inmunosupresora adecuada además de Eltrombopag Oriental.

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

### *¿Cuándo tomar Eltrombopag Oriental?*

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

### *¿Cómo tomar Eltrombopag Oriental?*

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

Tomar Eltrombopag Oriental a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomarlo.

### *¿Durante cuánto tiempo tomar Eltrombopag Oriental?*

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

### *Si deja de tomar Eltrombopag Oriental*

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

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

*Si toma más Eltrombopag Oriental de lo debido*

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

#### **Posibles efectos adversos:**

Al igual que todos los medicamentos, ELTROMBOPAG ORIENTAL puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

- **Aumento del riesgo de progresión de una afección precancerosa llamada Síndrome Mielodisplásico (SMD) a Leucemia Mielógena Aguda (LMA).** Eltrombopag Oriental no debe utilizarse en personas con una afección precancerosa llamada Síndrome Mielodisplásico (SMD). Si tiene SMD y recibe Eltrombopag Oriental, tiene un riesgo mayor de que su SMD empeore y se convierta en un cáncer de la sangre llamado LMA. Si su SMD empeora y se convierte en LMA, puede tener un mayor riesgo de muerte por la LMA.
- **Número alto de plaquetas y mayor riesgo de formación de coágulos.** El riesgo de padecer un coágulo sanguíneo aumenta si el número de plaquetas es demasiado elevado durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental. El riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo también puede aumentar durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental si presenta un número normal o bajo de plaquetas. Puede padecer problemas graves o morir a causa de algunos tipos de coágulos sanguíneos, como coágulos que viajan a los pulmones o que causan ataques al corazón o accidentes cerebrovasculares. Su médico le controlará el número de plaquetas y cambiará su dosis de Eltrombopag Oriental o suspenderá su uso si su número de plaquetas aumenta demasiado. Informe inmediatamente a su médico si tiene signos y síntomas de un coágulo sanguíneo en la pierna, como hinchazón, dolor o dolor a la palpación en la pierna.
- Las personas con enfermedad hepática crónica pueden tener riesgo de sufrir un tipo de coágulo sanguíneo en la zona del estómago (abdomen). Comunique inmediatamente a su médico si tiene dolor de estómago (abdomen), náuseas, vómitos o diarrea, ya que estos pueden ser síntomas de este tipo de coágulo sanguíneo.
- **Cataratas nuevas o que empeoren (opacidad del cristalino del ojo).** Las cataratas nuevas o que empeoran pueden producirse en las personas que toman Eltrombopag Oriental. Su médico le hará una exploración de sus ojos antes y durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental. Informe a su médico acerca de cualquier cambio en su visión mientras esté tomando Eltrombopag Oriental

#### **Los efectos secundarios más frecuentes de Eltrombopag Oriental en adultos y niños son:**

- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Tos
- Náuseas
- Cansancio
- Fiebre
- Cefalea

- Valores anómalos de las pruebas de la función hepática
- Diarrea

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

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

Pida consejo a su médico sobre los efectos secundarios.

Si alguno de los efectos secundarios citados es grave, o si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, comuníquelo al médico o farmacéutico. Debe informar a su médico si usted tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

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

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

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

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

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

### **¿Cómo debo almacenar ELTROMBOPAG ORIENTAL?**

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

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

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

### **¿Cómo se presenta ELTROMBOPAG ORIENTAL?**

ELTROMBOPAG ORIENTAL 25 mg: Envases conteniendo blisters aluminio-aluminio con 14 y 28 comprimidos recubiertos. Envases para uso hospitalario conteniendo blisters aluminio-aluminio con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

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

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. República Argentina.

Director Técnico: Silvia A. Manuel - Farmacéutica.

Elaborado en:

Fecha última revisión: 08/2020



MANUEL Silvia Alejandra  
CUIL 27287560139



FERREYRA Hugo Angel  
CUIL 20237669682



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

# PROYECTO DE PROSPECTO

## ELTROMBOPAG ORIENTAL ELTROMBOPAG 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

#### ELTROMBOPAG ORIENTAL 25 MG

##### Cada comprimido recubierto contiene:

Eltrombopag (como eltrombopag olamina 31,9 mg)	25,000 mg
Manitol	35,000 mg
Povidona K30	3,300 mg
Almidón Glicolato sódico	17,500 mg
Celulosa Microcristalina	110,300 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Alcohol polivinílico	3,300 mg
Dióxido de titanio	1,575 mg
Talco	1,500 mg
PEG 3000	0,900 mg
Lecitina	0,225 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hemostático Sistémico (Código ATC: B02BX05).

## INDICACIONES

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

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

### **Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C**

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

### **Tratamiento de la anemia Aplásica Severa (AAS)**

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

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

### **Limitaciones de uso**

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### **Mecanismo de Acción**

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

### **Propiedades farmacodinámicas**

El efecto del 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 del Eltrombopag tras su administración a pacientes adultos con PTI.

**Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático en estado de equilibrio en adultos con PTI**

Dosis de Eltrombopag Oriental (una vez al día)	N	C <sub>máx</sub> (ug/ml)	AUC <sub>(0-T)</sub> (ug.h/ml)
50 mg una vez al día (n=34)	34	8,01 (6.73, 9.53)	108 (88, 134)
75 mg una vez al día (n=26)	26	12,7 (11.0, 14.5)	168 (143, 198)

Los datos se presentan como una media geométrica (IC 95%), ABC<sub>inf</sub> y C<sub>máx</sub> estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori*.

En un análisis de farmacocinética poblacional, los datos de la concentración plasmática del Eltrombopag en función del tiempo recogidos de 590 pacientes con infección por el HCV inscritos en los estudios de fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con los datos de pacientes con infección por el HCV incluidos en el estudio de fase II TPL102357 y datos de adultos sanos. En la Tabla 2 se presentan, por cada dosis estudiada, valores estimados de la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>(0-T)</sub> plasmáticas del Eltrombopag de los pacientes con infección por el HCV incluidos en los estudios de fase III. En los pacientes con infección por el HCV, la exposición a Eltrombopag fue más alta tras la administración de una dosis dada.

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

Dosis de Eltrombopag (una vez al día)	N	C <sub>máx</sub> (ug/ml)	AUC <sub>(0-T)</sub> (ug.h/ml)
25 mg	330	6,40 (5.97, 6.86)	118 (109, 128)
50 mg	119	9.08 (7.96, 10.35)	166 (143, 192)
75 mg	45	16.71 (14.26, 19.58)	301 (250, 363)
100 mg	96	19.19 (16.81, 21.91)	354 (304, 411)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El AUC<sub>(0-T)</sub> y la C<sub>máx</sub> 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 y 6 horas después de la administración oral. La administración de Eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como los derivados lácteos y los suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a Eltrombopag (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

En un estudio de biodisponibilidad relativa efectuado en adultos, Eltrombopag en polvo para suspensión oral dio lugar a un  $AUC_{(0-\text{inf})}$  plasmática un 22% mayor que la obtenida con la formulación en comprimidos. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del Eltrombopag tras la administración oral a seres humanos.

La absorción oral del material relacionado con el fármaco tras la administración de una dosis única de 75 mg de Eltrombopag en solución, calculada a partir de la excreción urinaria y la eliminación fecal de metabolitos, es como mínimo del 52%.

### **Distribución**

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

### **Metabolismo**

Eltrombopag se metaboliza principalmente por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucuránico, glucatión o cisteína. En un estudio con Eltrombopag radiactivo efectuado en seres humanos, alrededor del 64% del  $AUC_{(0-\text{inf})}$  plasmática del carbono radiactivo correspondió a Eltrombopag. También se detectaron metabolitos menores producidos por glucuronidación y oxidación, cada uno de los cuales representó menos del 10% de la radiactividad plasmática. Se ha calculado, a partir de un estudio con Eltrombopag radiactivo en seres humanos, que alrededor del 20% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. Según los estudios in vitro, las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo son la CYP1A2 y la CYP2C8, las responsables de la glucuronidación son la uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) y la UGT1A3, y las vías de hidrólisis dependerían de las bacterias intestinales.

### **Eliminación**

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

### **Interacciones Farmacocinéticas**

Según un estudio en seres humanos con Eltrombopag radiactivo, la glucuronidación tiene una función poco importante en el metabolismo del Eltrombopag. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación del Eltrombopag. El Eltrombopag actuó in vitro como inhibidor de diversas formas del sistema de la UGT. Dado que la contribución de cada forma de la UGT a la glucuronidación del Eltrombopag y de los fármacos coadministrados es escasa, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica.

Según un estudio en seres humanos con Eltrombopag radiactivo, alrededor del 21 % de la dosis de Eltrombopag podría sufrir metabolismo oxidativo. En los estudios con microsomas hepáticos humanos se identificó a las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables de la oxidación del Eltrombopag. En estudios con microsomas hepáticos humanos en los que se utilizaron Paclitaxel y Diclofenac como sustratos de prueba, Eltrombopag (hasta 100 uM) no actuó in vitro como

inhibidor de las formas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del sistema CYP450 y si como inhibidor de la CYP2C8 y la CYP2C9, con una CI50 de 24,8 uM (11 ug/ml) y 20,2 uM (8,9 ug/ml), respectivamente. La administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante siete días a 24 varones sanos no dio lugar a inhibición ni inducción del metabolismo de los sustratos de prueba de las formas 1A2 (Cafeína), 2C19 (Omeprazol), 2C9 (Flurbiprofeno) y 3A4 (Midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de Eltrombopag y sustratos de CYP450, ya sean inductores o inhibidores.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el Eltrombopag actúa como inhibidor del transportador OATP1B1 con una CI50 de 2,7 uM (1,2 ug/ml) y del transportador BCRP con una CI50 de 2,7 uM (1,2 ug/ml). La administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante cinco días con una dosis única de 10 mg de Rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y la BCRP), a 39 adultos sanos aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de la Rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el  $AUC_{(0-inf)}$  un 55% (IC del 90%: 42%, 69%) (ver "Interacciones"). La administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag con 200 mg de Ciclosporina (un inhibidor de la BCRP) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{(0-inf)}$  del Eltrombopag un 25% (IC del 90%: 15%, 35%) y un 18% (IC del 90%: 8%, 28%), respectivamente. La coadministración de 600 mg de Ciclosporina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{(0-inf)}$  del Eltrombopag un 39% (IC del 90%: : 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente.

La administración de una dosis única de 75 mg de Eltrombopag con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el  $AUC_{(0-inf)}$  plasmática del Eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 70% (IC del 90%: 62%, 76%) (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones").

La administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el  $AUC_{(0-inf)}$  un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) Y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). Sin embargo, los alimentos con bajo contenido de calcio (<50 mg) no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del Eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

La administración de una dosis única de 25 mg de Eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con un alto contenido de calcio y un contenido moderado de grasas y calorías redujo el  $AUC_{(0-inf)}$  plasmática del Eltrombopag un 75% (IC del 90%: 73 71%,88%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 79% (IC del 90%: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de Eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas después de una comida con alto contenido de calcio redujo el  $AUC_{(0-inf)}$  plasmática del Eltrombopag un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 48% (IC del 90%: 40%, 54%). La administración de una dosis única de 25 mg de Eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio redujo el  $AUC_{(0-inf)}$  plasmática del Eltrombopag un 20% (IC del 99%: 9%, 29%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

## Poblaciones Especiales

Raza: La influencia de la ascendencia asiática oriental en la farmacocinética del Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos orientales).

De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag en los pacientes con PTI de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) fueron aproximadamente un 87% mayores en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La influencia de la ascendencia asiática oriental en la farmacocinética del Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con infección por el HCV (145 asiáticos orientales y 69 asiáticos sudorientales). Según las estimaciones de dicho análisis, la farmacocinética del Eltrombopag es similar entre las poblaciones del este o del sudeste asiático. Los valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag fueron de media un 55% mayores en los pacientes del este y sudeste asiáticos en comparación con los no asiáticos, que eran predominantemente de raza blanca (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia Hepática: Se ha estudiado la farmacocinética del Eltrombopag tras su administración a adultos con cirrosis hepática (disfunción hepática). Tras la administración de una dosis única de 50 mg el  $AUC_{(0-\text{inf})}$  del Eltrombopag aumentó un 41 % (IC del 90%: disminución del 13%, aumento del 128%) en pacientes con disfunción hepática leve un 93% (IC del 90%: 19%, 213%) en pacientes con disfunción hepática moderada y un 80% (IC del 90%: 11 %, 192 %) en pacientes con disfunción hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción hepática y los voluntarios sanos.

La influencia de la disfunción hepática en la farmacocinética del Eltrombopag tras la administración de dosis repetidas se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con hepatopatía crónica. De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{0-\infty}$  del Eltrombopag fueron mayores en los pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) que en los voluntarios sanos y aumentaron conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con disfunción hepática leve presentaron valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag entre un 87% y un 110% más altos; estos valores fueron entre un 141 % y un 240% mayores en los pacientes con disfunción hepática moderada.

También se llevó a cabo un análisis parecido en 28 adultos sanos y 635 pacientes con infección por el HCV. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 5 ó 6 en la escala de Child-Pugh. Según las estimaciones de este análisis de farmacocinética poblacional, los valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag fueron mayores en los pacientes con infección por el HCV que en los voluntarios sanos y aumentaban conforme lo hacía la puntuación en la escala de Child-Pugh; en comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con infección por el HCV y disfunción hepática leve presentaron un  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag entre un 100% y un 144% mayor. La dosis inicial de Eltrombopag en pacientes con infección por el HCV debe ser de 25 mg una vez al día (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Insuficiencia Renal:** Se ha estudiado la farmacocinética del Eltrombopag tras su administración a adultos con disfunción renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el  $ABC_{0-\infty}$  del Eltrombopag descendió un 32% (IC del 90%: disminución del 63%, aumento del 26%) en pacientes con disfunción renal leve, un 36% (IC del 90%: disminución del 66%, aumento del 19%) en pacientes con disfunción renal moderada y un 60% (IC del 90%: disminución del 18%, aumento del 80%) en pacientes con disfunción renal severa, en comparación con voluntarios sanos. En los pacientes con disfunción renal se observó una tendencia a la disminución de la exposición plasmática al Eltrombopag, aunque hubo una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción renal y los voluntarios sanos.

**Sexo biológico:** La influencia del sexo en la farmacocinética del Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag fueron alrededor de un 50% mayores en las mujeres con PTI en comparación con los varones, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso.

La influencia del sexo biológico en la farmacocinética del Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con infección por el HCV (260 mujeres).

Según las estimaciones del modelo, los valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag fueron alrededor de un 41 % mayores en las mujeres que en los varones.

**Población geriátrica:** La influencia de la edad en la farmacocinética del Eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 28 voluntarios sanos y 635 pacientes con infección por el HCV de edades comprendidas entre los 19 y los 74 años. De acuerdo las estimaciones de dicho análisis, los valores del  $ABC_{0-\infty}$  plasmática del Eltrombopag en las personas de edad avanzada (> 60 años) fueron aproximadamente un 36% mayores en comparación con el grupo más joven (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Población pediátrica (de 1 a 17 años):** La farmacocinética del Eltrombopag en 168 pacientes pediátricos con PTI tratados con Eltrombopag una vez al día se evaluó en dos estudios, el TRA108062/PETIT y el TRA115450/PETIT-2. La depuración plasmática aparente del Eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentó conforme lo hacía el peso corporal. La CL/F plasmática del Eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática oriental y un 20% menor en las niñas. La biodisponibilidad estimada del polvo para suspensión oral en los niños fue un 29% más baja que la de los comprimidos.

En la Tabla 3 se recogen los parámetros farmacocinéticos del Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI.

**Tabla 3 - Media geométrica (IC del 95%) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario del Eltrombopag en pacientes 852 pediátricos con PTI (esquema posológico de 50 mg una vez al día)**

Edad	$C_{m\acute{a}x}$ (ug/ml)	$ABC_{0-\infty}$ (ug.h/ml)
12 a 17 años (n=62)	6,80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 a 11 años (n=68)	10,3	153

	(9.42, 11.2)	(137, 170)
1 a 5 años (n=38)	11,6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El  $ABC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas a *posteriori* con la dosis de 50 mg una vez al día.

#### Datos de toxicidad Preclínica:

El Eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta 4 y 5 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). El Eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en 2 análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a 10 veces la exposición clínica humana determinada mediante la  $C_{m\acute{a}x}$  y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y a 7 veces la exposición clínica humana determinada mediante la  $C_{m\acute{a}x}$  y correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, el Eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de 3 veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el Eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

El Eltrombopag no fue teratógeno en ratas ni conejos. El Eltrombopag no afectó la fecundidad en hembras ni el desarrollo embrionario y embriofetal en ratas en dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a una dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Tampoco influyó en el desarrollo embriofetal en conejos en dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta examinada (entre 0,3 y 0,5 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV). Sin embargo, el tratamiento con Eltrombopag en una dosis tóxica para la madre de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a una dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 3 veces la exposición clínica humana correspondiente a una dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV) en ratas se asoció a muertes embrionarias (aumento de abortos previos y posteriores a la implantación) en el estudio de fecundidad en hembras, a la aparición de costillas cervicales (una malformación fetal de causa no teratógena) con una incidencia baja en el estudio de desarrollo embriofetal, y a una disminución del peso fetal en los 2 estudios.

El Eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto (ver "Embarazo y lactancia"). El Eltrombopag no afectó la fecundidad de los machos en ratas que recibieron dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta examinada (3 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 2 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV).

El Eltrombopag es fototóxico y fotoclastógeno *in vitro*. Sin embargo, los efectos fotoclastógenos *in vitro* solo se observaron con concentraciones del fármaco que eran citotóxicas (>15 ug/ml) en presencia de una exposición intensa a la luz

ultravioleta (30 DEM, dosis eritematosa mínima). No hubo signos de fototoxicidad cutánea *in vivo* en ratones (con un equivalente a 10 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y 5 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV) ni fototoxicidad ocular en ratones ni ratas (hasta 11 y 6 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AVC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y 5 y 3 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV).

Además, en un estudio de farmacología clínica en 36 pacientes no se encontraron pruebas de que la fotosensibilidad aumentara tras la administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 6 días. Esto se midió mediante el índice de fototoxicidad retardada.

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a 6 veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y a 3 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con 4 veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI y 2 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición 2 veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y equivalente a la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").

Se observó hiperostosis endóstica en un estudio de toxicidad a 28 semanas en ratas, a la dosis notolerada de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el AUC). No se observaron cambios en los huesos en ratones o ratas tras la exposición durante toda la vida (2 años) a 4 veces la exposición clínica máxima en humanos basada en el AUC).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbimortalidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de 2 años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja dosis fue 1,2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 0,6 veces la exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron 4 y 2 veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el AUC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, y 2 veces superiores y equivalentes a la

exposición clínica humana correspondiente a la dosis de 100 mg/día en pacientes con infección por el HCV.

### **POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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

Eltrombopag debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de productos como los antiácidos, derivados lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (<50 mg) ó preferiblemente sin calcio (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

### **Población destinataria general**

#### *Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica*

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

#### Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

#### *Monitoreo y ajuste de la dosis*

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

Durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática y modificar el esquema posológico de Eltrombopag Oriental en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 7. También se debe realizar semanalmente un hemograma completo, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ( $\geq 50000/\mu\text{l}$  durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

**Tabla 7. Ajustes de dosis de Eltrombopag Oriental en pacientes con Trombocitopenia Inmune (Idiopática) Crónica**

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de Dosis o Respuesta
<50000/ $\mu$ l después de al menos 2 semanas de tratamiento con Eltrombopag Oriental	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg / día. #
$\geq$ 200000/ $\mu$ l a $\leq$ 400000/ $\mu$ l en cualquier momento	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de cualquier ajuste posterior de la dosis.*
>400000/ $\mu$ l	Interrumpir Eltrombopag Oriental y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea <150000/ $\mu$ l, reanudar el tratamiento a una dosis diaria más baja.*

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

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

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

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

#### *Suspensión del tratamiento*

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

#### *Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica*

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

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

### Esquema posológico inicial

#### Adultos

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

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

#### *Monitoreo y ajuste de la dosis*

La dosis de Eltrombopag Oriental debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral (ver la Tabla 8). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se supervisará el recuento de plaquetas cada semana.

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

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

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón alfa o ribavirina en la información general para la prescripción correspondiente.

Tabla 8. Ajustes de la Dosis de Eltrombopag Oriental durante el tratamiento antiviral en pacientes con infección por el HCV

Resultado del Recuento de Plaquetas	Ajuste de la Dosis o Respuesta
<50000/ $\mu$ l después de por lo menos 2 semanas de tratamiento con Eltrombopag Oriental	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 100 mg / día.
$\geq$ 200000/ $\mu$ l hasta $\leq$ 400000/ $\mu$ l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400000/ $\mu$ l	Interrumpir el tratamiento con Eltrombopag Oriental y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea <150000/ $\mu$ l, reanudar el tratamiento a una dosis diaria más baja*

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

#### *Suspensión del tratamiento*

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

La administración de Eltrombopag Oriental deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Eltrombopag

Oriental si la respuesta plaquetaria es excesiva, como se indica en la Tabla 12, o si aparecen alteraciones importantes en las pruebas de función hepática (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

### Anemia Aplásica Severa en primera línea

Eltrombopag Oriental debe iniciarse simultáneamente con la terapia inmunosupresora estándar.

La dosis inicial de Eltrombopag Oriental no debe excederse.

#### Régimen de dosis inicial

Pacientes adultos y adolescentes de entre 12 y 17 años

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

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

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

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

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

#### Monitoreo y ajuste de dosis para eltrombopag

Durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 9.

En la Tabla 10 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión estándar de Eltrombopag Oriental para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

**Tabla 9 Ajustes de la dosis de Eltrombopag Oriental en la anemia aplásica severa de primera línea**

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

	pacientes pediátricos menores de 12 años de edad)*.
--	---

\* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Eltrombopag Oriental una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos

Tabla 10 Modificaciones de dosis recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos .

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

### *Suspensión del tratamiento:*

La duración total del tratamiento con Eltrombopag Oriental es de 6 meses .  
También se debe suspender el tratamiento con Eltrombopag Oriental si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se describe en la Tabla 9) o si aparecen ciertos eventos adversos (como se describe en la Tabla 10).

### Anemia Aplásica Severa Refractaria

#### Esquema posológico inicial

##### Adultos

Eltrombopag Oriental debe iniciarse con una dosis de 50 mg una vez al día.  
En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Eltrombopag Oriental será de 25 mg una vez al día (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Poblaciones especiales”).

#### *Monitoreo y ajuste de la dosis*

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Eltrombopag Oriental. La dosis de Eltrombopag Oriental debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas  $\geq 50000/\mu\text{l}$ . No se debe sobrepasar la dosis diaria de 150 mg. Durante el tratamiento con Eltrombopag Oriental, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y el esquema posológico de Eltrombopag Oriental se debe modificar en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 11.

Tabla 15. Ajustes de dosis de Eltrombopag Oriental en pacientes con Anemia Aplásica Severa.

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

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

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

### *Suspensión del tratamiento*

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de Eltrombopag Oriental. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (ver “REACCIONES ADVERSAS”). También se debe suspender el tratamiento con Eltrombopag Oriental si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 9) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

### Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

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

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

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

#### *Pacientes pediátricos (menores de 18 años)*

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

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a Eltrombopag o a alguno de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS:**

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

Hepatotoxicidad: el tratamiento con Eltrombopag puede causar anomalías hepatobiliares de laboratorio, hepatotoxicidad severa y una lesión hepática potencialmente severa.

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

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

En 2 estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST  $\geq 3$  x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con peginterferón/Ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina

total  $\geq 1,5 \times$  LSN en el 76% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de 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. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de 3 a 5 días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si aumentan los valores de ALT ( $\geq 3 \times$  LSN) en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3 \times$  valor inicial (o  $> 5 \times$  LSN, que es el más bajo) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- Es progresivo.
- Persiste durante al menos 4 semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas clínicos de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

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

**Descompensación hepática (administración junto con interferón):** durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal.

En 2 estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron Eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del Eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ( $< 3,5$  g/l) o una puntuación inicial  $\geq 10$  en el Índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática.

Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con 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 con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de

Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

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

En 2 estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los 2 grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1 % de los pacientes del grupo del Eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n=288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). 5 pacientes tratados con Eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de Eltrombopag y con un recuento de plaquetas  $>200.000/\text{ul}$ .

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

**Hemorragia después de suspender el tratamiento con Eltrombopag:** En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de 2 semanas desde la suspensión del tratamiento con Eltrombopag lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante 4 semanas.

**Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:** Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n=493) o infección por el HCV (n=1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general,

y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con Eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con Eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

**Cataratas:** En los estudios toxicológicos del Eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver "Datos de toxicidad Preclínica"). Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

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

**Formación de reticulina en médula ósea y riesgo de fibrosis de médula ósea:** Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de 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 (p. 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.

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

## **PRECAUCIONES:**

**Rosuvastatina:** En estudios in vitro se ha demostrado que el Eltrombopag no es sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, pero actúa como inhibidor del mismo. También se ha demostrado en estudios in vitro que el Eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La coadministración de Eltrombopag y Rosuvastatina en un estudio de interacciones farmacológicas (ver "Propiedades farmacocinéticas") produjo un aumento de la exposición plasmática a la Rosuvastatina. Cuando se administra junto con Eltrombopag, hay que plantearse la reducción de la dosis de Rosuvastatina y vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con Eltrombopag se ha recomendado reducir un 50% la dosis de Rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de Eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe efectuarse con precaución.

**Ciclosporina:** También se ha demostrado en estudios in vitro que el Eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Con la

coadministración de 200 mg y 600 mg de Ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP - ver "Interacciones Farmacocinéticas") se observó una disminución de la exposición al Eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del Eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Al coadministrar el Eltrombopag con la Ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de Eltrombopag en función de estos recuentos.

Cationes polivalentes (quelación): El Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio (ver "Interacciones Farmacocinéticas"), Para evitar una reducción significativa de la absorción del Eltrombopag, este debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos y los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Interacciones con alimentos: La administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el  $AUC_{(0-inf)}$  plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). También se observó una disminución significativa del  $AUC_{(0-inf)}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmáticas al administrar una dosis única de 25 mg de Eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con alto contenido de calcio. La administración de una dosis única de 25 mg de Eltrombopag en polvo para suspensión oral 2 horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, de modo que el  $AUC_{(0-inf)}$  plasmática del Eltrombopag disminuyó 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del Eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Lopinavir/Ritonavir: La coadministración de Eltrombopag con Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de Eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de Eltrombopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg 2 veces al día dio lugar a una reducción del  $AUC_{(0-inf)}$  del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%). Por consiguiente, la administración de Eltrombopag junto con LPV/RTV debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de Eltrombopag.

Inhibidores de proteasa de HCV: La co-administración de una única dosis de 200 mg de Eltrombopag junto con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática a telaprevir. La co-administración de una única dosis de 200 mg de Eltrombopag junto con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el  $ABC_{inf}$ , incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  un 19% y disminuyó la  $C_{m\acute{i}n}$  un 32%. No se requiere un ajuste de dosis cuando Eltrombopag es co-administrado con telaprevir o boceprevir.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

### **Embarazo:**

En estudios en ratas y conejos gestantes, el Eltrombopag causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre (ver "Datos de toxicidad Preclínica").

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el Eltrombopag en el embarazo humano. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

### **Lactancia:**

Se desconoce si el Eltrombopag pasa a la leche humana. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

## **Mujeres y hombres en edad fértil**

### *Anticoncepción*

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

### *Infertilidad*

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

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

No se han realizado estudios para investigar el efecto del Eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En vista de su farmacología, se prevé que el Eltrombopag no producirá un efecto negativo sobre dichas actividades. Cuando se valore la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran capacidad de discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas, deben tenerse en cuenta al estado clínico del paciente y el perfil toxicológico del Eltrombopag.

## **REACCIONES ADVERSAS:**

### **Datos procedentes de ensayos clínicos:**

La eficacia y la seguridad del Eltrombopag se han demostrado en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (TRA102537 RAISE y TRA100773B) en adultos con PTI crónica previamente tratada. En el estudio RAISE se distribuyó aleatoriamente a 197 pacientes, en una proporción de 2:1, entre los grupos de tratamiento con Eltrombopag (n=135) y con placebo (n=62). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un máximo de 6

meses. En el TRA100773B se aleatorizó a 114 pacientes que recibieron un placebo (n=38) o Eltrombopag (n=76) durante un máximo de 42 días.

La eficacia y la seguridad del Eltrombopag se han demostrado en 2 estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica previamente tratada. El PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de 2 partes, una con doble enmascaramiento y otra sin enmascaramiento. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron Eltrombopag (n=63) o un placebo (n=29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de 3 partes, de cohortes escalonadas, sin enmascaramiento y con doble enmascaramiento. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron Eltrombopag (n=44) o un placebo (n=21) durante un máximo de 7 semanas.

El ENABLE 1 (TPL103922, n=716) y el ENABLE 2 (TPL108390, n=805) fueron 2 estudios multicéntricos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad del Eltrombopag en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población de seguridad de los estudios en pacientes con infección por el HCV estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el fármaco del estudio con doble enmascaramiento durante la segunda parte del ENABLE 1 (n=449 con Eltrombopag y n=232 con placebo) y el ENABLE 2 (n=506 con Eltrombopag y n=252 con placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total de seguridad con doble enmascaramiento, n=955 con Eltrombopag y n=484 con placebo).

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

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

A continuación se citan las reacciones adversas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia. Se emplearon las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuente  $\geq 1$  de cada 10 pacientes

Frecuente  $\geq 1$  de cada 100 pacientes y  $< 1$  de cada 10 pacientes

Infrecuente  $\geq 1$  de cada 1000 pacientes y  $< 1$  de cada 100 pacientes

Rara  $\geq 1$  de cada 10.000 pacientes y  $< 1$  de cada 1000 pacientes

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

#### Población de los estudios sobre PTI

##### **Adultos:**

##### **Infecciones e infestaciones:**

*Frecuentes*

Faringitis

Infección urinaria

**Trastornos gastrointestinales:**

<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas Diarrea
<i>Frecuentes</i>	Sequedad de boca Vómitos

**Trastornos hepatobiliares:**

<i>Frecuentes</i>	Aumento de la aspartato-aminotransferasa Aumento de la alanina-aminotransferasa
<i>Infrecuente</i>	Daño hepático inducido por medicamentos

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

<i>Frecuentes</i>	Alopecia Exantema
-------------------	----------------------

**Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:**

<i>Frecuentes</i>	Dolor de espalda Dolor torácico osteomuscular Dolor osteomuscular Mialgia
-------------------	--

**Trastornos vasculares**

<i>Frecuentes</i>	Eventos tromboembólicos
<i>Poco frecuentes</i>	Microangiopatía trombótica con falla renal aguda

**Trastornos cardíacos**

<i>Poco frecuentes</i>	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado
------------------------	--

**Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) :**

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

**Infecciones e infestaciones**

<i>Muy frecuentes</i>	Rinofarintis Infección de las vías respiratorias
<i>Frecuentes</i>	Rinitis

**Trastornos gastrointestinales:**

<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal Dolor de dientes
-------------------	-------------------------------------

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

<i>Frecuentes</i>	Tos Dolor buco faríngeo Rinorrea
-------------------	--

**Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración:**

<i>Frecuentes</i>	Fiebre
-------------------	--------

**Población de los estudios sobre hepatitis C (Eltrombopag en combinación con tratamiento antiviral con interferón) :**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

*Muy frecuentes* Anemia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

*Muy frecuentes* Falta de apetito

**Trastornos psiquiátricos:**

*Muy frecuentes* Insomnio

**Trastornos del sistema nervioso:**

*Muy frecuentes* Cefalea

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

*Muy frecuentes* Tos

**Trastornos gastrointestinales:**

*Muy frecuentes* Náuseas  
Diarrea

**Trastornos hepatobiliares:**

*Frecuentes* Hiperbilirrubinemia  
Daño hepático inducido por medicamentos

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

*Muy frecuentes* Prurito  
Alopecia

**Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:**

*Muy frecuentes* Mialgia

**Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración:**

*Muy frecuentes* Cansancio  
Fiebre  
Escalofríos  
Astenia  
Edema periférico  
Síndrome pseudogripal

**Población de los estudios sobre anemia aplásica severa:**

**Trastornos del sistema nervioso:**

*Muy frecuentes* Cefalea

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

*Muy frecuentes* Tos  
Diseña  
Dolor bucofaríngeo  
Rinorrea

**Trastornos gastrointestinales:**

*Muy frecuentes*                      Dolor abdominal  
  Diarrea  
  Náuseas

**Trastornos hepatobiliares:**

*Muy frecuentes*                      Aumento de las transaminasas

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

*Muy frecuentes*                      Equimosis

**Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:**

*Muy frecuentes*                      Artralgia  
  Espasmos musculares  
  Dolor en las extremidades

**Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración:**

*Muy frecuentes*                      Mareos  
  Cansancio  
  Neutropenia febril  
  Fiebre

En el ensayo sin enmascaramiento con un solo grupo de pacientes con AAS se efectuaron aspirados de médula ósea para detectar posibles anomalías citogenéticas. Se notificaron anomalías citogenéticas nuevas en 7 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

**Trastornos vasculares:**

*Raras:*                                      Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

En los ensayos clínicos hubo un caso de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 mg de Eltrombopag. Los eventos adversos notificados fueron exantema leve, bradicardia transitoria, cansancio y aumento de las aminotransferasas. Las enzimas hepáticas, medidas entre los días 2 y 18 después de la ingestión, alcanzaron un máximo de 1,6 x LSN en el caso de la AST, 3,9 x LSN en el caso de la ALT y 2,4 x LSN en el caso de la bilirrubina total. El recuento de plaquetas el día 18 después de la ingestión fue de 672.000/ul y la cifra máxima fue de 929.000/ul. Todos los eventos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y producir complicaciones trombóticas / tromboembólicas.

En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, tal como preparaciones con calcio, aluminio, o magnesio para quelar el Eltrombopag y, de esta forma, limitar la absorción. Es necesario hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. El tratamiento con Eltrombopag se reanudará de acuerdo con las recomendaciones relativas a la posología y la forma de administración (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

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

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

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

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

#### **PRESENTACIONES:**

ELTROMBOPAG ORIENTAL 25 mg: Envases conteniendo blisters aluminio-aluminio con 14 y 28 comprimidos recubiertos. Envases para uso hospitalario conteniendo blisters aluminio-aluminio con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

#### **CONSERVACIÓN:**

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

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

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. República Argentina.

Director Técnico: Silvia A. Manuel – Farmacéutica

Elaborado en:

Fecha última revisión:08/2020



MANUEL Silvia Alejandra  
CUIL 27287560139



FERREYRA Hugo Angel  
CUIL 20237669682



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

# **PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO**

**Texto en blister:**

**ELTROMBOPAG ORIENTAL  
ELTROMBOPAG 25 MG  
Comprimidos Recubiertos**

**Lote:**

**Vto:**



MANUEL Silvia Alejandra  
CUIL 27287560139



FERREYRA Hugo Angel  
CUIL 20237669682



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

# PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

## ELTROMBOPAG ORIENTAL ELTROMBOPAG 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

#### ELTROMBOPAG ORIENTAL 25 MG

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Eltrombopag (como eltrombopag olamina 31,9 mg)	25,000 mg
Manitol	35,000 mg
Povidona K30	3,300 mg
Almidón Glicolato sódico	17,500 mg
Celulosa Microcristalina	110,300 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Alcohol polivinílico	3,300 mg
Dióxido de titanio	1,575 mg
Talco	1,500 mg
PEG 3000	0,900 mg
Lecitina	0,225 mg

#### PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos en blister aluminio-aluminio.

#### CONSERVACIÓN

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

LOTE:

VENCIMIENTO:

***ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA  
RECETA  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.***

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Laboratorios Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

García de Cossio 6160 – CABA. Republica Argentina.

Director Técnico: Silvia A Manuel – Farmacéutico.

Elaborado en:

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



MANUEL Silvia Alejandra  
CUIL 27287560139



FERREYRA Hugo Angel  
CUIL 20237669682



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

15 de septiembre de 2020

## DISPOSICIÓN N° 6868

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

### CERTIFICADO N° 59288

#### TROQUELES

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000171-17-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ELTROMBOPAG 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	662868
ELTROMBOPAG 50 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 63,8 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 15 DE SEPTIEMBRE DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 6868**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59288**

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: ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

N° de Legajo de la empresa: 4443

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ELTROMBOPAG ORIENTAL

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

ELTROMBOPAG 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg
--

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 110,3 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 17,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA (PVP K-30) 3,3 mg NÚCLEO 1
MANITOL 35 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,3 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,575 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,9 mg CUBIERTA 1
LECITINA 0,225 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,5 mg CUBIERTA 1

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 COMPRIMIDOS POR BLISTER

10 COMPRIMIDOS POR BLISTER PARA PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS : 2 BLISTERS POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

PRESENTACIÓN DE 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS : 4 BLISTERS POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

PRESENTACIÓN USO HOSPITALARIO DE 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS : 10 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

PRESENTACIÓN USO HOSPITALARIO DE 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS : 50 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

PRESENTACIÓN USO HOSPITALARIO DE 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS : 100 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 14, 28, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO

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

EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con PTI Crónica (PTI) Eltrombopag Oriental está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con trombocitopenia inmune (idiopática) (PTI) crónica que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas, o la esplenectomía. Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes con Infección por Hepatitis C Eltrombopag Oriental está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el mantenimiento de la terapia a base de interferón. Tratamiento de la anemia Aplásica Severa (AAS) Eltrombopag Oriental está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora. Eltrombopag Oriental esta indicado para el tratamiento de primera línea en combinación con la terapia inmunosupresora estándar en pacientes con Anemia Aplásica Severa adultos y pediátricos de 6 años en adelante. Limitaciones de uso • Eltrombopag Oriental sólo se debe usar en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y la condición clínica aumentan el riesgo de sangrado. • Eltrombopag Oriental se debe usar sólo en pacientes con hepatitis C crónica cuyo grado de trombocitopenia impide el inicio de la terapia a base de interferón o limita la capacidad para

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

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

### 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
LABORATORIO SCHAFER S.A.	6322/16 Y 12089/16	25 DE MAYO N°259	GALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHAFER S.A.	6322/16 Y 12089/16	25 DE MAYO N°259	GALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHAFER S.A.	6322/16 Y 12089/16	25 DE MAYO N°259	GALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000171-17-1

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



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



Ministerio de Salud  
Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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