



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### Disposición

Número: DI-2018-2123-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 29 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000048-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000048-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por 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 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 TUTEUR 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 07/02/2018 15:59:43, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF - 07/02/2018 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 07/02/2018 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 07/02/2018 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 07/02/2018 15:59:43 .

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

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

ARTÍCULO 5°.-Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 01/11/2018 08:51:42 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

# EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000048-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.11.29 12:01:03 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.29 12:01:11 -0300'



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

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

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

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

**ELTROMBOPAG TUTEUR®** contiene Eltrombopag, un medicamento del grupo de los llamados agonistas del receptor de trombopoyetina, que se utiliza para aumentar el número de plaquetas en sangre. Las plaquetas son células presentes en la sangre que ayudan a reducir o prevenir hemorragias.

**ELTROMBOPAG TUTEUR®** se usa para tratar:

- Un trastorno de la sangre llamado Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI) en pacientes de más de 1 año que ya han tomado otros medicamentos (corticosteroides o inmunoglobulinas) que no les han funcionado.  
La PTI se manifiesta con un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia). Las personas con PTI tienen mayor riesgo de tener hemorragias. Los síntomas de la PTI incluyen petequias (pequeños puntos rojos redondos y planos localizados bajo la piel), hematomas, sangrado de nariz y/o encías e incapacidad para controlar el sangrado de cortes o lastimaduras.
- Los niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia) en adultos con infección del Virus de la Hepatitis C (VHC), cuando la trombocitopenia impida el inicio o mantenimiento del tratamiento con interferón (una droga usada para tratar la infección por VHC). Muchas personas con hepatitis C tienen niveles de plaquetas bajos, no sólo por la enfermedad, sino también debido a los tratamientos antivirales que se utilizan para tratarla. Tomar **ELTROMBOPAG TUTEUR®** puede ayudarle a completar el ciclo con los antivirales (peginterferón y ribavirina).
- En pacientes con bajos niveles de células sanguíneas provocado por una Anemia Aplásica Grave (AAG).

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

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

**No tome ELTROMBOPAG TUTEUR®:**

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

**Advertencias y precauciones**

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

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

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

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

#### **Exámenes oculares**

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

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

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

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

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

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

→ **Lea la información “Problemas de hígado” en el ítem 4 de este prospecto.**



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

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

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

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

**Estudios para examinar su médula ósea**

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

**Control de hemorragias digestivas**

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

**Control cardíaco**

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

**Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** en niños menores de 1 año con PTI. Tampoco se recomienda en menores de 18 años con bajos niveles de plaquetas debidas a hepatitis C o a Anemia Aplásica Grave.

**Otros medicamentos y ELTROMBOPAG TUTEUR®**

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

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

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Medicamentos para tratar el **cáncer** como metotrexate y topotecán.

→ **Consulte con su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Algunos no se deben tomar junto con **ELTROMBOPAG TUTEUR®**, puede ser necesario ajustar la dosis o puede requerir modificar el horario en que los toma. Su médico revisará los medicamentos que está tomando y le recomendará alternativas si es necesario. Si además está tomando medicamentos para prevenir la formación de trombos, existe un mayor riesgo de tener hemorragias. Su médico hablará de esto con usted.

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

#### **Toma de ELTROMBOPAG TUTEUR® con alimentos y bebidas**

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

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. ¿Cómo tomar ELTROMBOPAG TUTEUR®?**

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

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

#### **¿Cómo tomar los comprimidos de ELTROMBOPAG TUTEUR®?**

Trague el comprimido entero, con agua

#### **¿Cuándo tomar ELTROMBOPAG TUTEUR®?**

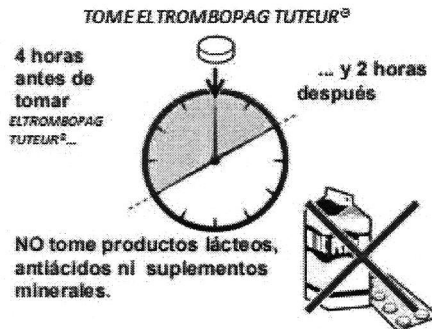
Asegúrese que durante las 4 horas antes y las 2 horas después de tomar **ELTROMBOPAG TUTEUR®** **no debe consumir:**

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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



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

Si toma más **ELTROMBOPAG TUTEUR®** del que debe

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

Si olvidó tomar **ELTROMBOPAG TUTEUR®**

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

Si interrumpe el tratamiento con **ELTROMBOPAG TUTEUR®**

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

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

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **ELTROMBOPAG TUTEUR®**?

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

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

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

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

#### **Mayor riesgo de trombos**

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

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

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

#### **Problemas hepáticos**

**ELTROMBOPAG TUTEUR®** puede causar alteraciones en los análisis de sangre que pueden ser signos de daño hepático. Los aumentos de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre son frecuentes y pueden afectar hasta 1





**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

de cada 10 personas. Otros problemas hepáticos y en el flujo de la bilis son poco frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

Si tiene cualquiera de los signos de problemas hepáticos:

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

→ **Contacte con su médico inmediatamente**

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

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

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

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

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

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

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

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Náuseas
- Diarrea
- Opacificación del cristalino (cataratas)
- Ojos secos
- Caída del pelo o pelo fino de forma anormal
- Erupción cutánea
- Picazón
- Dolor muscular, espasmo muscular
- Dolor de espalda
- Dolor de huesos
- Cosquilleo o entumecimiento de las manos o los pies
- Sangrado menstrual abundante
- Úlceras en la boca

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

- Aumento de enzimas hepáticas
- Aumento en la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- Aumento en los niveles de algunas proteínas.

**Efectos adversos poco frecuentes**

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

- Ataque cardíaco (infarto agudo de miocardio)
- Dificultad respiratoria repentina, que puede ir acompañada de dolor agudo en el pecho y/o respiración agitada (embolia pulmonar)



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Pérdida parcial de la función pulmonar causada por un bloqueo en la arteria pulmonar (infarto pulmonar)
- Problemas hepáticos, incluyendo coloración amarillenta de ojos y piel
- Latido cardíaco rápido, coloración azulada de la piel
- Alteraciones en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)
- Inflamación de una vena (tromboflebitis superficial)
- Hematoma
- Dolor de garganta y molestias al tragar, inflamación de los pulmones, senos, amígdalas, nariz y garganta
- Gripe
- Neumonía
- Pérdida de apetito
- Dolor e hinchazón de las articulaciones debido al ácido úrico (gota)
- Problemas para dormir, depresión, falta de interés, cambios en el estado de ánimo
- Sensación de somnolencia, problemas de equilibrio, alteraciones en el habla, migrañas, temblores
- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa, lagrimeo excesivo, dolor ocular.
- Dolor de oído, sensación de que las cosas que están alrededor se mueven (vértigo)
- Problemas de nariz, de garganta y de senos nasales, alteraciones de la respiración durante el sueño (síndrome de apnea del sueño)
- Trastornos en el aparato digestivo incluyendo vómitos, flatulencia, deposiciones frecuentes, dolor de estómago, intoxicación alimentaria, vómitos con sangre (hematemesis)
- Cáncer rectal
- Alteraciones en la boca incluyendo sequedad o irritación, sensibilidad en la lengua, sangrado de encías
- Cambios en la piel incluyendo sudoración excesiva, erupción con picazón, urticaria, pequeñas manchas rojas y planas (petequias), pérdida del color o descamación de la piel
- Quemadura solar
- Enrojecimiento o inflamación alrededor de las heridas
- Sangrado en sitios de punción de un vaso sanguíneo (por ejemplo, del lugar donde se sacó sangre o se colocó un catéter).
- Sensación de cuerpo extraño
- Debilidad muscular
- Problemas renales incluyendo inflamación de los riñones, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, falla en la función renal, infección en el tracto urinario, glóbulos blancos en orina
- Malestar general, temperatura elevada, sensación de calor, dolor en el pecho
- Sudor frío
- Inflamación de las encías
- Infección en la piel

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

- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas
- Aumento del número de glóbulos rojos
- Cambios en la composición de la sangre
- Cambios en los niveles de ácido úrico, calcio y potasio

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

**Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal y estornudos
- Infección en la nariz, senos nasales, garganta y vías respiratorias altas, resfriado (infección del tracto respiratorio superior)



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

-Diarrea

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor abdominal
- Dolor de dientes
- Tos
- Dolor de garganta y de nariz
- Picazón, secreción o congestión nasal
- Temperatura alta

**Otros posibles efectos adversos en personas con hepatitis C**

**Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Dolor de cabeza
- Disminución del apetito
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Tos
- Náuseas, diarrea
- Dolor muscular, picazón, falta de energía, temperatura alta, caída inusual del pelo, sensación de debilidad, síntomas de gripe, hinchazón de manos o pies, escalofríos

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

- Descenso del número de glóbulos rojos (anemia)

**Efectos adversos frecuentes**

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

- Infección del tracto urinario
- Inflamación de los conductos nasales, garganta y boca, malestar general, sequedad de boca, irritación o inflamación de la boca, dolor de muelas
- Pérdida de peso
- Trastornos del sueño, somnolencia anormal, confusión, depresión, ansiedad, agitación
- Mareos, problemas de atención y de memoria
- Hormigueo o entumecimiento de manos y pies
- Alteraciones en la función cerebral asociada a sustancias tóxicas producto de la falla hepática (encefalopatía hepática)
- Problemas oculares incluyendo opacificación del cristalino (cataratas), ojos secos, pequeños depósitos en la retina, color amarillento en el área blanca de los ojos, sangrado alrededor de la retina (en la parte posterior del ojo)
- Vértigo, sensación de que el corazón late (palpitaciones), dificultad para respirar
- Tos con expectoración
- Alteraciones del sistema digestivo incluyendo vómitos, dolor de estómago, indigestión, constipación, abdomen hinchado, alteraciones en el gusto, inflamación del estómago, hemorroides, dilatación de las venas del esófago (várices esofágicas), sangrado de las varices esofágicas, aftas orales (estomatitis aftosa).
- Problemas hepáticos incluyendo trombos en las venas del hígado, color amarillento en el área blanca de los ojos (ictericia), daño hepático asociado a medicamentos
- Cambios en la piel incluyendo erupción, piel seca, eccema, enrojecimiento de la piel, picazón, sudoración excesiva
- Dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en las manos y pies, espasmos musculares
- Irritabilidad, sensación de malestar general, dolor o molestias en el pecho
- Reacción o erupción en el lugar de la inyección



## **ELTROMBOPAG TUTEUR®**

### **ELTROMBOPAG 25 mg**

Comprimidos recubiertos

-Alteración en la conducción eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)

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

- Aumento del azúcar (glucosa) en sangre
- Reducción del número de glóbulos blancos
- Reducción de proteínas de la sangre
- Destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- Aumento de bilirrubina (una sustancia producida por el hígado)
- Alteraciones en los parámetros de la coagulación

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

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

- Dolor o dificultad al orinar

#### **Efectos adversos de frecuencia no conocida**

No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

- Decoloración de la piel

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

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

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

- Tos
- Dolor de cabeza
- Dificultad para respirar
- Dolor en la nariz y garganta
- Congestión nasal
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Náuseas
- Hematomas
- Dolor articular (artralgia)
- Espasmos musculares
- Dolor en las extremidades (brazos, piernas, manos y pies)
- Vértigo
- Cansancio excesivo (fatiga)
- Fiebre
- Dificultad para dormir (insomnio)

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

- Aumento de enzimas hepáticas (transaminasas)

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar cambios anormales de las células de su médula ósea.

#### **Efectos adversos frecuentes**

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

- Ansiedad
- Depresión
- Escalofríos
- Malestar



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Problemas oculares incluyendo visión borrosa, visión de manchas o destellos causada por depósitos en el interior ojo (cuerpos vítreos flotantes), opacificación del cristalino (cataratas), sequedad de ojos, picazón de ojos, coloración amarilla del blanco de los ojos o de la piel
- Sangrado de nariz
- Sangrado de encías
- Ampollas y dolor en la boca
- Problemas digestivos incluyendo vómitos, malestar o dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, dificultad para tragar, inflamación de la lengua, flatulencias, decoloración de la material fecal.
- Cambios en la piel incluyendo erupción, urticaria, pequeñas manchas rojas y planas (petequias), lesiones en la piel.
- Dolor de espalda
- Debilidad (astenia)
- Retención de líquido en las extremidades
- Coloración anormal de la orina
- Interrupción en la circulación al bazo (infarto esplénico)

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

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

**Efectos adversos de frecuencia no conocida**

- No puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles
- Decoloración de la piel

**5. Sobredosificación con ELTROMBOPAG TUTEUR®**

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/ tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para formar quelatos con **ELTROMBOPAG TUTEUR®** y limitar su absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

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

**6. Conservación de ELTROMBOPAG TUTEUR®**

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

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

**7. Información adicional de ELTROMBOPAG TUTEUR®**

**Composición de ELTROMBOPAG TUTEUR®:**

El principio activo es Eltrombopag. Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de Eltrombopag (como Eltrombopag olamina)



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

**Presentación de ELTROMBOPAG TUTEUR®:** Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.

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

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

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

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

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

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

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

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

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

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

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

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

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia





**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** contiene: Eltrombopag 25 mg (como Eltrombopag olamina). Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos.  
Código ATC: B02BX05.

#### INDICACIONES

**ELTROMBOPAG TUTEUR®** está indicado para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI) crónica en pacientes mayores de 1 año que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

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

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

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción

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

##### Eficacia clínica y seguridad

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

##### *Estudios clínicos doble ciego controlados por placebo*

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 16.000/ $\mu\text{l}$  para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de Eltrombopag se mantuvo sobre 50.000/ $\mu\text{l}$  en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el día 15. En comparación, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo placebo permaneció  $< 30.000/\mu\text{l}$  durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50.000- 400.000/ $\mu\text{l}$  en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con Eltrombopag durante el período de tratamiento de 6 meses ( $p < 0,001$ ). El 54% de los pacientes tratados con Eltrombopag y el 13% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52% y un 16% de los pacientes que respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses.

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

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas $\geq 50.000$ a 400.000/ $\mu\text{l}$ , Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con $\geq 75\%$ de evaluaciones en el intervalo establecido (50.000 a 400.000/ $\mu\text{l}$ ), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de $p^a$	$< 0,001$	
Pacientes con sangrado (grados 1-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor de $p^a$	0,012	
Pacientes con sangrado (grados 2-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor de $p^a$	0,002	
Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de $p^a$	0,001	
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentaron reducir/ interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
Valor de $p^a$	0,016	

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

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

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

En el Estudio 2, la variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  en el día 43 desde un valor





basal de  $<30.000/\mu\text{l}$ ; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas  $>200.000/\mu\text{l}$  se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI crónica previamente tratados se aleatorizaron en proporción 2:1, a Eltrombopag (n=76) o placebo (n=38).

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

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Variables principales clave		
Pacientes elegibles para el análisis de eficacia, n	73	37
Pacientes con recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de $<30.000/\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valor de $p^a$	$< 0,001$	
Variables secundarias clave		
Pacientes con evaluación de sangrado en el día 43, n	51	30
Sangrado (grados 1-4 de la OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valor de $p^a$	0,029	

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

En ambos Estudios 1 y 2, la respuesta a Eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal ( $\leq 15.000/\mu\text{l}$ ,  $>15.000/\mu\text{l}$ ) en la aleatorización.

En los Estudios 1 y 2, en el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal  $\leq 15.000/\mu\text{l}$ , la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido ( $>50.000/\mu\text{l}$ ), aunque en ambos estudios, el 43% de estos pacientes tratados con Eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el Estudio 1, el 42% de los pacientes con recuento de plaquetas basal  $\leq 15.000/\mu\text{l}$  tratados con Eltrombopag respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses. Del 42 al 60% de los pacientes tratados con Eltrombopag en el Estudio 1 recibieron 75 mg desde el día 29 hasta el final del tratamiento.

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

En el estudio de extensión, abierto, Estudio 4, se administró Eltrombopag a 302 pacientes con PTI; 218 pacientes completaron 1 año, 180 completaron 2 años, 107 completaron 3 años, 75 completaron 4 años, 34 completaron 5 años y 18 completaron 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal fue de  $19.000/\mu\text{l}$  antes de iniciar la administración con Eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas al 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio, fueron de  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $105.000/\mu\text{l}$ ,  $64.000/\mu\text{l}$ ,  $75.000/\mu\text{l}$ ,  $119.000/\mu\text{l}$  y  $76.000/\mu\text{l}$ , respectivamente.

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

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

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

En el Estudio 5 la variable principal fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de pacientes que recibieron Eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron niveles plaquetarios  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  durante al menos 6 de 8 semanas (sin tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 durante el período



aleatorizado doble ciego. Los pacientes presentaban diagnóstico de PTI de al menos un año de evolución, con refractariedad o recaída tras un tratamiento o con imposibilidad para continuar con otros tratamientos para la PTI por razones clínicas y presentaban recuentos plaquetarios a  $<30.000/\mu\text{l}$ . Se aleatorizaron 92 pacientes en tres cohortes de edades (2:1) con Eltrombopag (n=63) o con placebo (n=29). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

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

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

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

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

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

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

En el Estudio 6 la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  al menos una vez entre la semana 1 y la 6 del período de aleatorización. Los pacientes eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI con un recuento plaquetario  $<30.000/\mu\text{l}$  (n=67). Durante el período de aleatorización del estudio, se distribuyeron los pacientes en 3 cohortes de edad (2:1) con Eltrombopag (n=45) o placebo (n=22). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

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

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

#### **Estudios en trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica**

La eficacia y seguridad de Eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por VHC, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el Estudio 7 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el Estudio 8 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas  $<75.000/\mu\text{l}$  fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas ( $<50.000/\mu\text{l}$  y  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  a  $<75.000/\mu\text{l}$ ), identificación sistemática de ARN del VHC ( $<800.000$  UI/ml y  $\geq 800.000$  UI/ml), y genotipo del VHC (genotipo 2/3, y genotipos 1/4/6).



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
 Comprimidos recubiertos

Las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos estudios y fueron consistentes con la población de pacientes con VHC y cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes tenían genotipo VHC 1 (64%) y presentaban inicio de fibrosis/ cirrosis. El 31% de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de 59.500/ $\mu$ l: el 0,8%, el 28% y el 72% de los pacientes reclutados presentaban recuentos de plaquetas <20.000/ $\mu$ l, <50.000/ $\mu$ l y  $\geq$ 50.000/ $\mu$ l, respectivamente.

Los estudios presentaban dos fases, una fase previa al tratamiento antiviral y una fase con tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron, de manera abierta, Eltrombopag para incrementar el recuento de plaquetas a  $\geq$ 90.000/ $\mu$ l para el Estudio 7 y  $\geq$ 100.000/ $\mu$ l para el Estudio 8. La mediana del tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas establecido como objetivo,  $\geq$  90.000/ $\mu$ l para el Estudio 7 y  $\geq$  100.000/ $\mu$ l para el Estudio 8, fue de 2 semanas.

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

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Eltrombopag (n=201, 21%) alcanzaron la RVS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (n=65, 13%) (ver **Tabla 4**). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal (< 50.000 vs > 50.000), carga viral (< 800.000 UI/ml vs  $\geq$  800.000 UI/ml) y genotipo (2/3 vs 1/4/6)).

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

	Datos agrupados		Estudio 7 <sup>a</sup>		Estudio 8 <sup>b</sup>	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas adecuado para iniciar el tratamiento antiviral <sup>c</sup>	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
<b>Número total de pacientes que entraron en la Fase de tratamiento antiviral</b>	<b>n=956</b>	<b>n=485</b>	<b>n=450</b>	<b>n=232</b>	<b>n=506</b>	<b>n=253</b>
<b>% pacientes que alcanzaron respuesta virológica</b>						
<b>RVS global<sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipo ARN VHC</i>						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Niveles de albúmina<sup>f</sup></i>						
$\leq$ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
<i>Puntuación MELD<sup>f</sup></i>						
$\geq$ 10	18	10				
$\leq$ 10	23	17				

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

<sup>b</sup> Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 mcg/kg una vez a la semana durante 48 semanas para los genotipos 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1.400 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral).



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

° El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue  $\geq 90,000/\mu\text{l}$  para el Estudio 7 y de  $\geq 100,000/\mu\text{l}$  para el Estudio 8. En el Estudio 7, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 pacientes retiraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.

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

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

<sup>f</sup> Análisis post-hoc.

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

### **Anemia Aplásica Grave**

Eltrombopag ha sido estudiado en un estudio clínico abierto de un solo brazo en 43 pacientes con Anemia Aplásica Grave con trombocitopenia refractaria, después de un tratamiento inmunosupresor (TIS) previo y con un recuento de plaquetas  $\leq 30.000/\mu\text{l}$ .

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

Al inicio del estudio el recuento medio de plaquetas fue de  $20.000/\mu\text{l}$ , 8,4 g/dl de hemoglobina, el recuento de neutrófilos de  $0,58 \times 10^9/\text{L}$  y el recuento absoluto de reticulocitos de  $24,3 \times 10^9/\text{L}$ . El 86% de los pacientes eran dependientes de transfusiones de hematíes y el 91% de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) había recibido al menos dos tratamientos inmunosupresores previos. Al inicio del estudio, tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas.

La variable principal fue la respuesta hematológica valorada después de 12 semanas de tratamiento con Eltrombopag. La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas en  $20.000/\mu\text{l}$  o por encima del nivel inicial de  $20.000/\mu\text{l}$  o recuento de plaquetas estable con independencia de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina de  $>1,5$  g/dl o una reducción en  $\geq 4$  unidades de transfusiones de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de un 100% del recuento absoluto de neutrófilos o  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

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

Durante el tratamiento con Eltrombopag el 59% (23/39) fueron independientes de transfusiones de plaquetas (28 días sin transfusión de plaquetas) y 27% (10/37) fueron independientes de transfusiones de glóbulos rojos (56 días sin transfusión de glóbulos rojos). El mayor período sin transfusiones de plaquetas en los respondedores fue de 27 días (mediana). El mayor período sin transfusiones de plaquetas en los respondedores fue de 287 días (mediana). El mayor período sin transfusiones de glóbulos rojos en los respondedores fue 29 días (mediana). El mayor período sin transfusiones de glóbulos rojos de los respondedores fue 266 días (mediana).

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

### FARMACOCINÉTICA

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron datos de la concentración en el tiempo de Eltrombopag en plasma en 88 pacientes con PTI en los Estudios 1 y 2, y se combinaron con los datos de 111 adultos sanos. En la tabla siguiente se presentan los datos de  $AUC_{(0-t)}$  y  $C_{max}$  de Eltrombopag en plasma estimados para pacientes con PTI (ver **Tabla 5**).

**Tabla 5: Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de Eltrombopag en plasma en adultos con PTI**

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

a -  $AUC_{(0-t)}$  y  $C_{max}$  basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados.

En un análisis farmacocinético poblacional de la concentración plasmática de Eltrombopag, se combinaron los datos recogidos de 590 pacientes con VHC incluidos en los Estudios Fase III 7 y 8, con los datos procedentes de pacientes con VHC incluidos en el Estudio Fase II 1 y con datos procedentes de pacientes adultos sanos. En la **Tabla 6** se presentan para cada dosis estudiada, las estimaciones de  $C_{max}$  y el  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag en plasma para los pacientes con VHC reclutados en los estudios Fase III.

**Tabla 6: Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en plasma en estado estacionario, en pacientes con VHC crónica**

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

Datos presentados como media geométrica (IC 95%).

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

### Absorción y biodisponibilidad

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

### Distribución

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

### Metabolismo



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

#### **Eliminación**

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

#### **Interacciones farmacocinéticas**

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

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

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

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

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

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

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal**

Se ha estudiado la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración a adultos con insuficiencia renal. Luego de la administración de una dosis única de 50 mg, el  $AUC_{0-\infty}$  de Eltrombopag fue del 32% al 36% menor en individuos con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60% menor en individuos con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de Eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (Eltrombopag activo). Los pacientes con función renal



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

alterada deben utilizar Eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo, controlando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

**Insuficiencia hepática**

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

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

**Raza**

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

La influencia del grupo étnico del Este Asiático (como los chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos y tailandeses) sobre la farmacocinética de Eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 pacientes del Este Asiático y 69 pacientes del Sur Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático presentaron valores superiores del  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag en plasma de aproximadamente el 55% en comparación con pacientes de otras razas, predominantemente caucásicos (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Género**

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

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

**Edad**



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

La farmacocinética de Eltrombopag ha sido evaluada en dos estudios (Estudios 1 y 2) en 168 pacientes pediátricos con PTI con una dosis diaria. Tras la administración oral el clearance plasmático aparente de Eltrombopag aumentó con el incremento del peso corporal. Los efectos de la raza y del género en el clearance de Eltrombopag plasmático se estimó que eran consistentes entre pacientes pediátricos y adultos. Pacientes pediátricos del Este Asiático con PTI presentaron aproximadamente un 43% más de valores de  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag plasmático que pacientes que no eran del Este Asiático. Las niñas con PTI tuvieron aproximadamente un 25% más de valores de  $AUC_{(0-t)}$  de Eltrombopag plasmático que los niños.

Los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI se muestran en la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag en plasma en estado estacionario de pacientes pediátricos con PTI (50 mg una vez al día)**

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

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

$AUC_{(0-t)}$  y  $C_{max}$  en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc estimada.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

**Posología**

La dosis de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** se debe individualizar en base al recuento de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con **ELTROMBOPAG TUTEUR®** no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

**Trombocitopenia Inmune (idiopática) Crónica**

Se debe utilizar la mínima dosis de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Los ajustes de dosis se deben hacer en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas. No se debe utilizar **ELTROMBOPAG TUTEUR®** para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos con **ELTROMBOPAG TUTEUR®**, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general entre la primer y la segunda semana después de iniciar el tratamiento, y disminuyó entre la primer y la segunda semana después de la suspensión del tratamiento.

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

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





**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Población pediátrica de 1 a 5 años**

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

**Monitoreo y ajuste de dosis**

Después de iniciar el tratamiento con **ELTROMBOPAG TUTEUR®**, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ , necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con **ELTROMBOPAG TUTEUR®**, se debe realizar control con hemograma y hepatograma, y se debe modificar la dosis de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** en función del recuento de plaquetas, según **Tabla 8**. Durante el tratamiento con **ELTROMBOPAG TUTEUR®** se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar hemogramas completos, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, en forma mensual.

**Tabla 8: Ajustes de dosis de ELTROMBOPAG TUTEUR® en pacientes con PTI**

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
<50.000/ $\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día <sup>a</sup> .
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de <b>ELTROMBOPAG TUTEUR®</b> y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
>150.000/ $\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis <sup>b</sup> .
>250.000/ $\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con <b>ELTROMBOPAG TUTEUR®</b> . Aumentar la frecuencia de monitoreo de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\leq 100.000/\mu\text{l}$ , reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

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

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

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

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

**Suspensión del tratamiento**

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

De forma periódica, los pacientes deben ser evaluados clínicamente y el médico debe decidir sobre la continuación del tratamiento de forma individual. En pacientes no esplenectomizados se debe evaluar la



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

esplenectomía. Es posible que la trombocitopenia reaparezca en cuanto se interrumpa el tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

***Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica***

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

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

***Dosis inicial***

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

***Monitoreo y ajustes de dosis***

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

Durante el tratamiento antiviral, se pueden producir descensos en el recuento de plaquetas que pueden poner a los pacientes en riesgo de sangrado, por lo tanto, se debe ajustar la dosis de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** según sea necesario para evitar reducciones de dosis de peginterferón (ver **Tabla 9**). Durante el tratamiento antiviral, se debe monitorear el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, normalmente alrededor de 50.000-75.000/ $\mu$ l. Posteriormente, se deben realizar hemogramas mensuales, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica. Si el recuento de plaquetas excede el nivel deseado, se puede realizar una reducción de la dosis diaria de 25 mg. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis, así como de posteriores ajustes de dosis.

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

**Tabla 9: Ajustes de dosis de ELTROMBOPAG TUTEUR® en pacientes con HCV durante el tratamiento antiviral**

Recuento de plaquetas	Ajustes de dosis o respuesta
$< 50.000/\mu$ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq 50.000/\mu$ l a $\leq 100.000/\mu$ l	Usar la menor dosis de <b>ELTROMBOPAG TUTEUR®</b> necesaria para evitar reducciones de dosis de peginterferón.
$> 100.000/\mu$ l a $\leq 150.000/\mu$ l	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y posteriores ajustes de dosis <sup>b</sup> .
$> 150.000/\mu$ l	Suspender el tratamiento con <b>ELTROMBOPAG TUTEUR®</b> . Aumentar la frecuencia de monitoreo del



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

	recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100,000/\mu\text{l}$ , reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria <sup>a</sup> .
--	--

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

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

### **Suspensión del tratamiento**

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

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

### **Anemia Aplásica Grave**

#### **Dosis inicial**

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

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

La respuesta hematológica requiere una titulación de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tardar hasta 16 semanas después de comenzar con **ELTROMBOPAG TUTEUR®** (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Se debe ajustar la dosis de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe sobrepasar la dosis de 150 mg al día. Se deben monitorear clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con **ELTROMBOPAG TUTEUR®** y modificar la dosis de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** en función del recuento de plaquetas, como se detalla en la **Tabla 10**.

**Tabla 10: Ajuste de dosis de ELTROMBOPAG TUTEUR® en pacientes con Anemia Aplásica Grave**

<b>Recuento de plaquetas</b>	<b>Ajuste de dosis o respuesta</b>
<50.000/ $\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Incrementar la dosis en 50 mg al día hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ a $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Utilizar la dosis más baja de <b>ELTROMBOPAG TUTEUR®</b> que mantenga los recuentos plaquetarios.
>150.000/ $\mu\text{l}$ a $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
>250.000/ $\mu\text{l}$	Suspender el tratamiento con <b>ELTROMBOPAG TUTEUR®</b> ; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de $\leq 100.000/\mu\text{l}$ , reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

**Suspensión del tratamiento**

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

**Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal*

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

*Insuficiencia hepática*

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

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

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

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

*Pacientes de edad avanzada*

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

Los datos sobre el uso de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** en pacientes mayores de 75 años con VHC o con AAG son limitados. Se aconseja tener precaución en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS**).

*Pacientes del Este Asiático*

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

**Población pediátrica**

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

**Forma de administración**

Vía oral

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

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Eltrombopag o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS**

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

**Riesgo de hepatotoxicidad**

La administración de Eltrombopag puede causar alteraciones en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría poner en riesgo la vida. En los estudios clínicos controlados con Eltrombopag en PTI crónica, se observaron aumentos en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

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

Se deben medir los niveles séricos 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 la dosis estable.



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debería analizar si es a expensas de la fracción directa o indirecta. Se deben evaluar las alteraciones del hepatograma con pruebas repetidas entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorear hasta que las alteraciones se resuelvan, se estabilicen o vuelvan a niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si los niveles de ALT aumentan ( $\geq 3$  x LSN en pacientes con función hepática normal, o  $\geq 3$  x valor basal o  $> 5$  x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevación de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante  $\geq 4$  semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencias de descompensación hepática.

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

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

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

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

**Complicaciones trombóticas/ tromboembólicas**

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

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

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

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

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

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

Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de TPO, no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo. Antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, se debe examinar el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de Eltrombopag, se debe realizar mensualmente un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (por ejemplo, dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas



o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

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

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

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

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

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

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

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si Eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico Fase II de AAG con Eltrombopag, se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 19% de los pacientes [8/43 (donde 5 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)]. El tiempo promedio de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

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

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

#### **Alteraciones oculares**

En los estudios toxicológicos de Eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver **PRECAUCIONES**). En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n=1.439), se notificaron casos de progresión de cataratas preexistentes o hallazgos incidentales de cataratas en el 8% de los pacientes del grupo de Eltrombopag y en el 5% del grupo de placebo. En pacientes con VHC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y Eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de grado 1 o 2 (2% en el grupo de Eltrombopag y 2% en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (preretinal), debajo de la retina (subretinal), o dentro del tejido de la retina. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario de estos pacientes.

#### **Prolongación del intervalo QT/ QTc**

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





### **Pérdida de respuesta a Eltrombopag**

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

### **Población pediátrica**

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

## **PRECAUCIONES**

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

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

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

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

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

Los estudios *in vitro* demostraron que Eltrombopag no es un sustrato del OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador. Los estudios *in vitro* también demostraron que Eltrombopag es sustrato e inhibidor BCRP. La administración de 75 mg de Eltrombopag una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, a 39 voluntarios adultos sanos aumentó la  $C_{\text{máx}}$  de rosuvastatina en plasma un 103% (IC 90%: 82- 126%) y el  $AUC_{0-\infty}$  un 55% (IC 90%: 42- 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estatinas junto con Eltrombopag, se debe considerar la reducción de dosis de estatinas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estatinas (ver **FARMACOCINÉTICA**).

##### ***Sustratos de OATP1B1 y BCRP***

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

##### ***Sustratos del citocromo P450***

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

##### ***Inhibidores de proteasa en VHC***

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

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

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

##### ***Ciclosporina***

Los estudios *in vitro* demostraron que Eltrombopag es sustrato e inhibidor BCRP. Cuando se administró concomitantemente con 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP) se observó una disminución de Eltrombopag (ver **FARMACOCINÉTICA**). Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de Eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Cuando se



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función del recuento plaquetario, puede ser necesario tener que aumentar la dosis de Eltrombopag.

*Cationes polivalentes (quelación)*

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de Eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1.524 mg de hidróxido de aluminio y 1.425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el  $AUC_{0-\infty}$  de Eltrombopag en plasma en un 70% (IC 90%: 64- 76%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 70% (IC 90%: 62- 76%). Para evitar una reducción significativa en la absorción de Eltrombopag debido a la quelación, Eltrombopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de tomar antiácidos, lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

*Lopinavir/ritonavir*

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

*Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8*

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

*Inhibidores de proteasa en VHC*

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

*Medicamentos para el tratamiento de PTI*

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

*Interacción con alimentos*

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

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

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

No se recomienda utilizar Eltrombopag durante el embarazo.



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

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

**Lactancia**

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

**Fertilidad**

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

**Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A  $\geq 6$  veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 3 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. A una exposición clínica  $\geq 4$  veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizando dosis no toleradas, predestete, tratadas del día 4 al 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día).

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

La degeneración y/o necrosis de los hepatocitos, a menudo acompañada de un incremento de los niveles de enzimas hepáticas en suero, se observó en ratones, ratas y perros a dosis que se asociaron con morbilidad y mortalidad o dosis que fueron mal toleradas. No se observaron efectos hepáticos tras el tratamiento crónico



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

en ratas (28 semanas) y en perros (52 semanas) a 4 o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI y 3 o 2 veces la exposición clínica en humanos de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

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

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

Eltrombopag no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones de hasta 4 veces o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana o en dos estudios *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, 10 veces u 8 veces la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 7 veces la exposición clínica en humanos basada en la C<sub>máx</sub> de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el ensayo *in vivo* de linfoma en ratón, Eltrombopag fue marginalmente positivo (<3 veces de aumento en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro* e *in vivo* sugieren que Eltrombopag no tiene un riesgo genotóxico en humanos.

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrionario temprano o el desarrollo embrionario fetal en ratas a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o adolescentes (12-17 años) con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embrionario fetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta ensayada (de 0,3 a 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y >4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Sin embargo, a una dosis materna tóxica de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) en ratas, el tratamiento con Eltrombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y posimplantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embrionario fetal.

Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta ensayada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F<sub>0</sub> de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F<sub>1</sub>). Se detectó Eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F<sub>1</sub> para todo el período de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F<sub>0</sub>, lo que sugiere que la exposición a Eltrombopag de las crías de rata fue probablemente a través de la lactancia.

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

No se han detectado hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento de Eltrombopag en pacientes adultos frente a pediátricos con PTI.

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

La influencia de Eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas, incluyendo mareos y falta de atención, cuando se evalúe la capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras y cognitivas.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

En 4 estudios clínicos controlados y 2 no controlados, se trataron con Eltrombopag a 530 pacientes con PTI crónica. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 260 días. Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad y eventos trombóticos/ tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndrome gripal, astenia, escalofríos y edema periférico.

En 2 estudios clínicos controlados, se trataron con Eltrombopag a 171 pacientes pediátricos con PTI crónica. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 171 días. El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas con\* en la **Tabla 11**. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de más de 1 año (>3% y mayor que placebo) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, diarrea, fiebre, rinitis, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, odontalgia, prurito, AST elevada y rinorrea.

En 2 estudios clínicos controlados, se trataron con Eltrombopag a 955 pacientes con infección de VHC. La duración media de la exposición a Eltrombopag fue de 183 días. Las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad y eventos trombóticos/ tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, insomnio, tos, náuseas, diarrea, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndrome gripal, astenia, escalofríos y edema periférico.

La seguridad de Eltrombopag en Anemia Aplásica Grave se evaluó en un estudio abierto de un solo brazo (n=43) del que 12 pacientes (28%) fueron tratados durante >6 meses y 9 pacientes (21%), durante >1 año. Las reacciones adversas más importantes fueron neutropenia febril e infección/ sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes fueron cefalea, mareos, insomnio, tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea, náusea, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, equimosis, artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades, fatiga, neutropenia febril y pirexia.



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

A continuación, se enumeran por la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia, las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI (n=550), de los estudios de pacientes pediátricos con PTI (n=7), de los estudios en pacientes con VHC (n=955), de los estudios en pacientes con AAG (n=43) y de los informes posautorización. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 11. Reacciones adversas**

**Población de estudio en PTI**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Muy frecuentes	Nasofaringitis*, infecciones del tracto respiratorio superior*
	Frecuentes	Rinitis*
	Poco frecuentes	Faringitis, infección del tracto urinario, gripe, herpes oral, neumonía, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio, gingivitis, infección cutánea
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	Poco frecuentes	Cáncer rectosigmoideo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes	Anemia, anisocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica, leucocitosis, mielocitosis, trombocitopenia, hemoglobina elevada, recuento de cayados aumentado, hemoglobina disminuida, presencia de mielocitos, recuento plaquetario elevado, recuento disminuido de leucocitos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Poco frecuentes	Anorexia, hipopotasemia, disminución del apetito, gota, hipocalcemia, ácido úrico elevado en sangre
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes	Trastorno del sueño, depresión, apatía, alteración del humor, llanto fácil
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Parestesia
	Poco frecuentes	Hipoestesia, somnolencia, migraña, temblor, alteración del equilibrio, disestesia, hemiparesia, migraña con aura, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, trastorno del habla, neuropatía tóxica, cefalea vascular
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes	Ojo seco
	Poco frecuentes	Visión borrosa, opacidades lenticulares, astigmatismo, catarata cortical, dolor ocular, lagrimeo aumentado, hemorragia retinal, epitelopatía pigmentaria de la retina, agudeza visual disminuida, alteración visual, pruebas anormales de agudeza visual, blefaritis, queratoconjuntivitis seca
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Poco frecuentes	Dolor de oídos, vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	Poco frecuentes	Taquicardia, infarto agudo de miocardio, trastorno cardiovascular, cianosis, taquicardia sinusal, intervalo QT del electrocardiograma prolongado



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda, embolismo, sofocos, tromboflebitis superficial, rubefacción, hematoma
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos <sup>‡</sup> , dolor orofaríngeo <sup>‡</sup> , rinorrea <sup>‡</sup>
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, infarto pulmonar, molestia nasal, lesiones ampollas orofaríngeas, dolor orofaríngeo, trastorno de senos, síndrome de apnea del sueño
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Náuseas, diarrea <sup>#</sup> , úlceras bucales, odontalgia <sup>‡</sup>
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Poco frecuentes	Boca seca, vómitos, dolor abdominal, glosodinia, hemorragia oral, dolor a la palpación abdominal, cambio de color de las heces, flatulencia, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias en la boca
	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada*, aspartato aminotransferasa elevada*, hiperbilirrubinemia, función hepática anormal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Colestasis, lesión hepática, hepatitis, daño hepático inducido por medicamentos
	Frecuentes	Erupción, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes	Hiperhidrosis, prurito generalizado, urticaria, dermatosis, petequias, sudor frío, eritema, melanosis, trastorno de la pigmentación, decoloración de la piel, descamación de la piel
	Frecuentes	Mialgia, espasmo muscular, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de espalda
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Fallo renal, leucocituria, nefritis lúpica, nicturia, proteinuria, urea elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, proporción proteína-creatinina en orina elevada
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuentes	Menorragia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fiebre <sup>‡</sup>
	Poco frecuentes	Dolor torácico, sensación de calor, hemorragia en la zona de punción de un vaso, astenia, sensación de inquietud, inflamación de las heridas, malestar general, pirexia, sensación de cuerpo extraño
<i>Investigaciones</i>	Poco frecuentes	Albúmina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, proteínas totales elevadas, albúmina disminuida en sangre, pH en orina aumentado
<i>Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</i>	Poco frecuentes	Quemaduras solares

<sup>#</sup> Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI

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

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infección en el tracto urinario, infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gripe, herpes oral, gastroenteritis, faringitis
<i>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	Frecuentes	Neoplasia hepática maligna
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Linfopenia, anemia hemolítica
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hiperglicemia, pérdida anormal de peso
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Depresión, ansiedad, trastornos del sueño, estado confusional, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos, trastornos de atención, disgeusia, encefalopatía hepática, letargo, trastornos de la memoria, parestesia
<i>Trastornos en los ojos</i>	Frecuentes	Cataratas, exudado retinal, ojo seco, ictericia ocular, hemorragia retinal
<i>Trastornos en el oído y el laberinto</i>	Frecuentes	Vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuentes	Palpitaciones
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náusea, diarrea
	Frecuentes	Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, sequedad bucal, constipación, distensión abdominal, dolor de dientes, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, gastritis, varices esofágicas, estomatitis aftosa, hemorragia de varices esofágicas.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, ictericia, trombosis venosa portal, fallo hepático, daño hepático inducido por medicamentos
<i>Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo</i>	Muy frecuentes	Prurito, alopecia
	Frecuentes	Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema, hiperhidrosis, prurito generalizado, sudoración nocturna, lesión en la piel
	No conocida	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de huesos
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Disuria





**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Pirexia, fatiga, malestar similar al que provoca la gripe, astenia, escalofríos, edema periférico.
	Frecuentes	Irritabilidad, dolor, malestar general, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el pecho no cardíaco, edema, erupción en el lugar de inyección, malestar torácico, prurito en el lugar de inyección
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Incremento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos del Radio Internacional Normalizada (INR, según sus siglas en inglés), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, incrementos de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre, prolongación QT en el electrocardiograma

**Población de estudio con AAG**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	Frecuentes	Neutropenia, infarto esplénico
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Frecuentes	Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad, depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy Frecuentes	Cefalea, vértigos
	Frecuentes	Síncope
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes	Sequedad de ojos, picazón de ojos, cataratas, coloración amarilla de los ojos, visión borrosa, discapacidad visual, cuerpos vítreos flotantes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea
	Frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Sangrado gingival, ampollas en la mucosa oral, dolor en la boca, vómitos, malestar abdominal, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, disfagia, heces decoloradas, lengua inflamada, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, flatulencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy Frecuentes	Aumento de las transaminasas
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia
	No conocida	Daño hepático inducido por medicamentos*



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Muy frecuentes	Equimosis
	Frecuentes	Petequias, erupción, prurito, urticaria, lesiones en la piel, erupción macular
	No conocida	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades
	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Cromaturia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Fatiga, neutropenia febril, pirexia
	Frecuentes	Astenia, edema periférico, escalofríos, malestar
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Incremento de la creatinina fosfoquinasa en sangre

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

En un estudio controlado con placebo (n=288, población de seguridad), tras dos semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Eltrombopag presentaron 7 ETEs en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1%) pacientes en el grupo de placebo presentaron 3 ETEs. Cinco de los 6 pacientes tratados con Eltrombopag presentaron ETEs con un recuento de plaquetas >200.000/ $\mu$ l.

No se identificaron factores de riesgo específicos en los pacientes que presentaron ETEs, con la excepción de recuentos de plaquetas  $\geq$ 200.000/ $\mu$ l (ver **ADVERTENCIAS**).

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC (n=1.439), 38 de los 955 pacientes (4%) tratados con Eltrombopag experimentaron un ETE, y 6 de los 484 pacientes (1%) en el grupo de placebo experimentaron ETEs. El ATE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con Eltrombopag frente a <1% para el placebo) (ver **ADVERTENCIAS**). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ( $\leq$ 35g/L) o puntuación en la escala MELD  $\geq$ 10, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor que en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de  $\geq$ 60 años el riesgo de ETEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes.

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

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



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

estrechamente controlados para detectar signos y síntomas de descompensación hepática (ver **ADVERTENCIAS**).

**Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento**

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

**Aumento de reticulina en la médula ósea**

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

**Anormalidades citogenéticas**

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

**Neoplasias hematológicas**

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

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

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

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

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

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACIÓN**

**ELTROMBOPAG TUTEUR®**: Envases conteniendo 14, 28 y 84 comprimidos recubiertos.



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

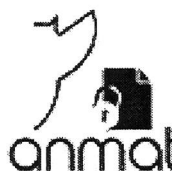
**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

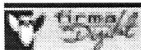
**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

**TUTEUR**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**

Lote:  
Vencimiento:



**firma**  
*Digital*  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA**

**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** contiene: Eltrombopag 25 mg (como Eltrombopag olamina). Excipientes: c.s.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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

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

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



**firma  
Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

ertos.



**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

**ELTROMBOPAG TUTEUR®**  
**ELTROMBOPAG 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **ELTROMBOPAG TUTEUR®** contiene: Eltrombopag 25 mg (como Eltrombopag olamina). Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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

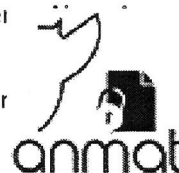
**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia





4 de diciembre de 2018

**DISPOSICIÓN N° 2123**

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

**CERTIFICADO N° 58856**

**TROQUELES**

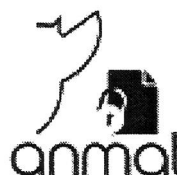
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000048-18-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

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

654439



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1





Buenos Aires, 29 DE NOVIEMBRE DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 2123**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58856**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ELTROMBOPAG TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): ELTROMBOPAG

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ELTROMBOPAG 25 mg COMO ELTROMBOPAG OLAMINA 31,9 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 29,7 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA 253,7 mg NÚCLEO 1  
 POLIVINILPIRROLIDONA 3,2 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 28 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg NÚCLEO 1  
 ALCOHOL POLIVINILICO 4,2 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 1,89 mg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 2,21 mg CUBIERTA 1  
 TALCO 1,58 mg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,32 mg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,32 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) - FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 FRASCO CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 FRASCO CONTENIENDO 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO CON 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

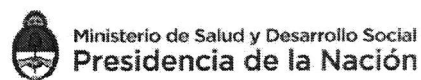
**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



UNO

ENVASE CONTENIENDO 12 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 14, 28, 84

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

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

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B02BX05

Acción terapéutica: Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ELTROMBOPAG TUTEUR® está indicado para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI) crónica en pacientes mayores de 1 año que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). ELTROMBOPAG TUTEUR® está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima. ELTROMBOPAG TUTEUR® está indicado en pacientes adultos con Anemia Aplásica Grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o que han recibido varios tratamientos, y no son candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N° 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676, VICTORIA, PARTIDO DE SAN FERNANDO	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000048-18-1

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

