

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eltrombopag Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Eltrombopag Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eltrombopag Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Eltrombopag Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

Excipiente con efecto conocido

Eltrombopag Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 58 mg de isomalta.

Eltrombopag Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 117 mg de isomalta.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Eltrombopag Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película, biconvexo, redondo, de color rosa oscuro, con “II” grabado en una cara y con un diámetro de aproximadamente 8 mm.

Eltrombopag Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película, biconvexo, redondo, de color rosa, con “III” grabado en una cara y con un diámetro de aproximadamente 10 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eltrombopag Zentiva está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) que son refractarios a otros tratamientos (p. ej. corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver secciones 4.2 y 5.1).

Eltrombopag Zentiva está indicado en pacientes pediátricos de 1 año o más de edad para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico y que son refractarios a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver secciones 4.2 y 5.1).

Eltrombopag Zentiva está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), donde el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento óptimo basado en interferón (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

La pauta posológica de eltrombopag debe individualizarse según los recuentos de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

Eltrombopag está disponible en forma de polvo para suspensión oral con otras marcas. El polvo para suspensión oral puede provocar una mayor exposición a eltrombopag que la formulación en comprimidos (ver sección 5.2). Al cambiar entre formulaciones de comprimido a polvo para suspensión oral, se debe monitorizar semanalmente los niveles de plaquetas durante 2 semanas.

Trombocitopenia inmune (primaria)

Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50.000 /microlitros. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. Eltrombopag no se debe utilizar para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos, los recuentos de plaquetas generalmente aumentaron entre 1 y 2 semanas después de comenzar con eltrombopag y disminuyeron entre 1 y 2 semanas después de suspender el tratamiento.

Adultos y población pediátrica de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día. En pacientes de ascendencia del este y sudeste asiático, se debe iniciar el tratamiento con eltrombopag con una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Población pediátrica de 1 a 5 años

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

Monitorización y ajuste de dosis

Después de iniciar eltrombopag, se debe ajustar la dosis para lograr y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50.000 /microlitro según sea necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe exceder una dosis diaria de 75 mg.

La hematología clínica y las pruebas hepáticas se deben monitorizar periódicamente durante el tratamiento con eltrombopag y se debe modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, como se describe en la Tabla 1. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar recuentos sanguíneos completos (RSC), incluido el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, semanalmente hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable (≥ 50.000 /microlitro durante al

menos 4 semanas). A partir de entonces, se deben obtener mensualmente RSC, incluidos recuentos de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
< 50.000/microlitro después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día*.
≥ 50,000/ microlitro to ≤ 150,000/ microlitro	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
> 150.000/ microlitro to ≤ 250,000/ microlitro	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de ésta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis†.
> 250.000/ microlitro	Interrumpir eltrombopag; aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea ≤ 100 000/ microlitro, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

* Para los pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumente la dosis a 25 mg una vez al día.

† Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día, se debe considerar una dosis de 12,5 mg una vez al día o una dosis de 25 mg una vez en días alternos.

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para la PTI. La pauta posológica de los medicamentos concomitantes para la PTI se debe modificar, según sea médicamente apropiado, para evitar un aumento excesivo en los recuentos de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag.

Es necesario esperar al menos 2 semanas para ver el efecto de cualquier ajuste de dosis sobre la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar otro ajuste de dosis.

El ajuste de la dosis estándar de eltrombopag, ya sea para disminuir o aumentar, sería de 25 mg una vez al día.

Suspensión del tratamiento

Después de 4 semanas de tratamiento con eltrombopag a 75 mg una vez al día, se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas no aumenta hasta un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante.

De forma periódica, los pacientes deben ser evaluados clínicamente y el médico que le esté tratando debe decidir la continuación del tratamiento de forma individual. En pacientes no esplenectomizados se debe incluir una evaluación relativa a la esplenectomía. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Trombocitopenia asociada a la hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administra eltrombopag en combinación con antivirales, se debe consultar la ficha técnica completa de los medicamentos coadministrados para examinar los detalles relevantes de la información de seguridad o contraindicaciones.

En estudios clínicos, los recuentos de plaquetas generalmente comenzaron a aumentar dentro de la semana posterior al inicio del tratamiento con eltrombopag. El objetivo del tratamiento con eltrombopag debe ser alcanzar el nivel mínimo necesario en el recuento de plaquetas para iniciar la terapia antiviral, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica. Durante la terapia antiviral, el objetivo del tratamiento debe ser mantener un nivel en el recuento de plaquetas que prevenga el riesgo de complicaciones de sangrado, normalmente entre 50.000 y 75.000/microlitros. Se deben evitar recuentos de plaquetas >75.000/microlitro. Se debe utilizar la dosis más baja de eltrombopag necesaria para alcanzar los objetivos. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas.

Pauta posológica de inicio

Eltrombopag debe iniciarse con una dosis de 25 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con VHC de ascendencia del Este o Sudeste asiático ni en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Monitorización y ajuste de dosis

La dosis de eltrombopag debe ajustarse en incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas deseado para iniciar el tratamiento antiviral. Los recuentos de plaquetas deben monitorizarse cada semana antes de iniciar el tratamiento antiviral. Al iniciar el tratamiento antiviral, el recuento de plaquetas puede disminuir, por lo que se deben evitar ajustes inmediatos de la dosis de eltrombopag (ver Tabla 2).

Durante el tratamiento antiviral, la dosis de eltrombopag se debe ajustar según sea necesario para evitar reducciones de dosis de peginterferón debido a la disminución del recuento de plaquetas que puede poner a los pacientes en riesgo de sangrado (ver Tabla 2). Los recuentos de plaquetas se deben monitorizar semanalmente durante el tratamiento antiviral hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, normalmente entre 50.000 y 75.000/microlitros. A partir de entonces, se deben realizar mensualmente recuentos sanguíneos completos, incluidos recuentos de plaquetas y frotis de sangre periférica. Se deben considerar reducciones de la dosis diaria de 25 mg si los recuentos de plaquetas exceden el nivel deseado. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esto y de posibles ajustes de dosis posteriores.

No se debe sobrepasar una dosis de 100 mg de eltrombopag una vez al día.

Tabla 2 Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con HCV durante el tratamiento antiviral

Recuento de plaquetas	Ajustes de dosis o respuesta
< 50 000/microlitro después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
≥ 50 000/ microlitro a ≤ 100 000/ microlitro	Usar la menor dosis de eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de peginterferón.
> 100 000/ microlitro a ≤ 150 000/ microlitro	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y posteriores ajustes de dosis [†] .
> 150 000/ microlitro	Suspender eltrombopag; aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤ 100 000/μl, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg* la dosis diaria.

* Para pacientes que estén tomando 25 mg de eltrombopag una vez al día, se debe considerar el reinicio del tratamiento con 25 mg en días alternos.

† 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

Suspensión del tratamiento

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

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

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 con precaución y estrecha monitorización, por ejemplo mediante análisis de creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver sección 4.4).

Si se considera necesario utilizar eltrombopag en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día. Después de iniciar la dosis de eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 3 semanas antes de aumentar la dosis.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes trombocitopénicos con VHC crónico e insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh ≤ 6). Los pacientes con VHC crónico y los pacientes con anemia aplásica grave con insuficiencia hepática deben iniciar el tratamiento con eltrombopag a una dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2). Después de iniciar la dosis de eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 2 semanas antes de aumentar la dosis.

Existe un mayor riesgo de acontecimientos adversos, incluyendo descompensación hepática y acontecimientos tromboembólicos (ATE), en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática crónica avanzada tratados con eltrombopag, ya sea en preparación para un procedimiento invasivo o en pacientes con VHC sometidos a tratamiento antiviral (ver secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados sobre el uso de eltrombopag en pacientes con PTI a partir de 65 años y no hay experiencia clínica en pacientes con PTI mayores de 85 años. En los estudios clínicos de eltrombopag, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de eltrombopag entre pacientes de al menos 65 años y pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas notificadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad (ver sección 5.2).

Hay datos limitados sobre el uso de eltrombopag en pacientes mayores de 75 años con VHC. Se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Pacientes del Este y Sudeste asiático

En pacientes adultos y pediátricos de ascendencia del Este y Sudeste asiático, incluidos aquellos con insuficiencia hepática, se debe iniciar el tratamiento con eltrombopag con una dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Se debe seguir monitorizando el recuento de plaquetas del paciente y seguir los criterios estándar para modificaciones adicionales de la dosis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de eltrombopag en niños menores de un año con PTI debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de eltrombopag en niños y adolescentes (< 18 años) con trombocitopenia relacionada con el VHC crónica. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ej. hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc) (ver las secciones 4.5 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existe un mayor riesgo de reacciones adversas, incluida descompensación hepática potencialmente mortal y eventos tromboembólicos, en pacientes trombocitopénicos con VHC y enfermedad hepática crónica avanzada, definida por niveles bajos de albúmina ≤ 35 g/l o puntuación en la escala Model for End Stage Liver Disease (MELD) ≥ 10 , cuando se trata con eltrombopag en combinación con terapia basada en interferón. Además, los beneficios del tratamiento en términos de porcentaje que logró una respuesta viral sostenida (RVS) en comparación con el placebo fueron modestos en estos pacientes (especialmente para aquellos con albúmina basal ≤ 35 g/l) en comparación con el conjunto global. El tratamiento con eltrombopag en estos pacientes debe ser iniciado únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento del VHC avanzado, y sólo cuando los riesgos de trombocitopenia o la suspensión del tratamiento antiviral requieran una intervención. Si el tratamiento se considera clínicamente indicado, se requiere una estrecha monitorización de estos pacientes.

Combinación con medicamentos antivirales de acción directa.

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

Riesgo de hepatotoxicidad

La administración de eltrombopag puede provocar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad grave, que puede poner en peligro la vida (ver sección 4.8).

Se deben medir la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina séricas antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente después del establecimiento de una dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si la bilirrubina está elevada se debe analizar la bilirrubina fraccionada. Las pruebas hepáticas séricas anormales deben evaluarse repitiendo las pruebas dentro de 3 a 5 días. Si se confirman las anomalías, se deben controlar las pruebas en suero de la función hepática hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o vuelvan a los niveles basales. Se

debe suspender el tratamiento con eltrombopag si los niveles de ALT aumentan (≥ 3 veces el límite superior normal [\times LSN] en pacientes con función hepática normal, o $\geq 3 \times$ valor basal o $> 5 \times$ LSN, lo que sea más bajo, en pacientes con elevaciones de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivo, o
- persistente durante ≥ 4 semanas, o
- acompañado de un aumento de la bilirrubina directa, o
- acompañado de síntomas clínicos de daño hepático o evidencia de descompensación hepática.

Se requiere precaución al administrar eltrombopag a pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI y AAG se debe utilizar una dosis inicial más baja de eltrombopag. Se requiere una estrecha vigilancia cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Descompensación hepática (uso con interferón)

Descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica: se deben monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (≤ 35 g/l) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal.

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis hepática pueden tener riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En dos estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por várices, peritonitis bacteriana espontánea) se produjo con mayor frecuencia en el grupo de eltrombopag (11%) que en el grupo de placebo (6%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/l) o con una puntuación MELD ≥ 10 al inicio del estudio, el riesgo de descompensación hepática fue 3 veces mayor, con un mayor riesgo de acontecimientos adversos mortales en comparación con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Además, los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje que logró una RVS en comparación con el placebo fueron modestos en estos pacientes (especialmente para aquellos con albúmina basal ≤ 35 g/l) en comparación con el conjunto global. Eltrombopag sólo debe administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa consideración de los beneficios esperados en comparación con los riesgos.

Los pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar la ficha técnica de interferón para los criterios de interrupción. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si se interrumpe el tratamiento antiviral por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento basado en interferón (n = 1439), 38 de 955 pacientes (4%) tratados con eltrombopag y 6 de 484 pacientes (1%) en el grupo de placebo experimentaron ATE. Las complicaciones trombóticas/tromboembólicas notificadas incluyeron acontecimientos tanto venosos como arteriales. La mayoría de los ATE no fueron graves y se resolvieron al final del estudio. La trombosis venosa portal fue el ATE más frecuente en ambos grupos de tratamiento (2% en pacientes tratados con eltrombopag frente $<1\%$ para placebo). No se observó una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el acontecimiento ATE. Los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/l) o MELD ≥ 10 tenían un riesgo 2 veces mayor de ATE que aquellos con niveles más altos de albúmina; aquellos con edad ≥ 60 años tenían un riesgo 2 veces mayor de ATE en comparación con los pacientes más jóvenes. Eltrombopag sólo se debe administrar a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación de los beneficios esperados en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de ATE.

Se ha identificado que el riesgo de ATE aumenta en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 2 semanas como preparación para

procedimientos invasivos. Seis de los 143 (4%) pacientes adultos con EHC que recibieron eltrombopag experimentaron ATE (todos en el sistema venoso portal) y dos de 145 (1%) pacientes en el grupo de placebo experimentaron ATE (uno en el sistema venoso portal y otro en infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag experimentaron complicaciones trombóticas con un recuento de plaquetas > 200.000/microlitros dentro de 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 en preparación para procedimientos invasivos.

En los estudios clínicos con eltrombopag en PTI se observaron acontecimientos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución al administrar eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluidos, entre otros, factores hereditarios (p. ej., factor V Leiden) o adquiridos (p. ej., deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias malignas, anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal, cirugía/trauma, obesidad y tabaquismo. Se deben monitorizar estrechamente los recuentos de plaquetas y se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con eltrombopag si el recuento de plaquetas supera los niveles deseados (ver sección 4.2). Se debe considerar el balance riesgo-beneficio en pacientes con riesgo de ATE de cualquier etiología.

No se identificó ningún caso de ATE en un estudio clínico de AAG refractaria; sin embargo, no se puede excluir el riesgo de estos acontecimientos en esta población de pacientes debido al número limitado de pacientes expuestos. Como la dosis más alta autorizada está indicada para pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, se podrían esperar ATE en esta población de pacientes.

Eltrombopag no debe utilizarse en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (puntuación de Child-Pugh \geq 5) a menos que el beneficio esperado supere el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere apropiado, se requiere precaución al administrar eltrombopag a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.8).

Sangrado tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag

Es probable que reaparezca la trombocitopenia en pacientes con PTI al suspender el tratamiento con eltrombopag. Tras la interrupción de eltrombopag, los recuentos de plaquetas vuelven a los niveles basales en 2 semanas en la mayoría de los pacientes, lo que aumenta el riesgo de sangrado y, en algunos casos, puede provocar hemorragia. Este riesgo aumenta si se interrumpe el tratamiento con eltrombopag en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Se recomienda que, si se interrumpe el tratamiento con eltrombopag, se reinicie el tratamiento de la PTI de acuerdo con las guías de tratamiento actuales. La asistencia médica adicional puede incluir el cese de la terapia anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario. Los recuentos de plaquetas se deben monitorizar semanalmente durante 4 semanas después de la interrupción de eltrombopag.

En los estudios clínicos sobre el VHC, se notificó una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal, incluidos casos graves y mortales, tras la interrupción del tratamiento con peginterferón, ribavirina y eltrombopag. Después de la interrupción del tratamiento, se debe monitorizar a los pacientes para identificar cualquier signo o síntoma de hemorragia gastrointestinal.

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

Eltrombopag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea. Aún no se ha establecido la relevancia de este hallazgo, al igual que con otros agonistas del receptor de trombopoyetina (R-TPO).

Antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, se debe examinar minuciosamente el frotis de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Después de identificar una dosis estable de eltrombopag, se debe realizar mensualmente un recuento sanguíneo completo (RSC) con recuento diferencial de leucocitos (RDL). Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o que empeoran (p. ej., glóbulos rojos nucleados y dacriocitos, glóbulos blancos inmaduros) o citopenias. Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas o citopenias nuevas o que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag y considerar una biopsia de médula ósea, incluida la tinción para detectar fibrosis.

Progresión de síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Existe la preocupación teórica de que los agonistas de R-TPO puedan estimular la progresión de enfermedades hematológicas malignas existentes, como SMD. Los agonistas de R-TPO son factores de crecimiento que conducen a la expansión, diferenciación y producción de plaquetas de las células progenitoras trombopoyéticas. El R-TPO se expresa predominantemente en la superficie de células del linaje mieloide.

En estudios clínicos con un agonista de R-TPO en pacientes con SMD, se observaron casos de aumentos transitorios en el recuento de células blásticas y se notificaron casos de progresión de la enfermedad de SMD a leucemia mieloide aguda (LMA).

El diagnóstico de PTI o AAG en adultos y pacientes de edad avanzada se debe confirmar mediante la exclusión de otras entidades clínicas que presenten trombocitopenia, en particular debe excluirse el diagnóstico de SMD. Se debe considerar la posibilidad de realizar un aspirado y una biopsia de médula ósea durante el curso de la enfermedad y el tratamiento, especialmente en pacientes mayores de 60 años, y en aquellos con síntomas sistémicos o signos anormales como aumento de células blásticas periféricas.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD. Eltrombopag no se debe utilizar fuera de estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a SMD.

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

Se sabe que ocurren anomalías citogenéticas en pacientes con AAG. No se sabe si eltrombopag aumenta el riesgo de anomalías citogenéticas en pacientes con AAG. En el estudio clínico de fase II de AAG refractaria con eltrombopag con una dosis inicial de 50 mg/día (aumentada cada 2 semanas hasta un máximo de 150 mg/día) (ELT112523), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas en un 17,1% de los pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana del tiempo transcurrido desde el estudio hasta una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

En el estudio clínico de fase II de AAG refractaria con eltrombopag a una dosis de 150 mg/día (con modificaciones según la raza o relacionadas con la edad según se indique) (ELT116826), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas en un 22,6 % de los pacientes adultos [7/31 (donde 3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. Los 7 pacientes tenían una citogenética normal al inicio del estudio. Seis pacientes tuvieron una anomalía citogénica a los 3 meses de tratamiento con eltrombopag y un paciente tuvo una anomalía citogenética a los 6 meses.

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

Para pacientes con AAG refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy, se recomienda un aspirado de médula ósea para examen citogenético antes del inicio de eltrombopag, a los 3 meses de tratamiento y a los 6 meses después. Si se detectan nuevas anomalías citogenéticas, se debe evaluar si es apropiado continuar con eltrombopag.

Cambios oculares

Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores (ver sección 5.3). En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), se notificó progresión de cataratas preexistentes en situación basal o incidencia de cataratas en el 8% del grupo de eltrombopag y en el 5% del grupo de placebo. Se han notificado hemorragias en la retina, en su mayoría de grado 1 o 2, en pacientes con VHC que recibieron interferón, ribavirina y eltrombopag (2% del grupo de eltrombopag y 2% del grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (pre-retinal), debajo de la retina (sub-retinal) o dentro del tejido de la retina. Se recomienda una monitorización oftalmológica de rutina de los pacientes.

Prolongación del intervalo QT/QTc

Un estudio del intervalo QTc en voluntarios sanos que recibieron 150 mg de eltrombopag al día no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la repolarización cardíaca. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc en estudios clínicos en pacientes con PTI y pacientes trombocitopénicos con VHC. Se desconoce la importancia clínica de estos acontecimientos de prolongación del intervalo QTc.

Pérdida de respuesta al eltrombopag

La pérdida de respuesta o la imposibilidad de mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con eltrombopag dentro del intervalo de dosificación recomendado debe impulsar la búsqueda de factores causales, incluido un aumento de la reticulina en la médula ósea.

Población pediátrica

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

Eltrombopag tiene colores intensos y, por lo tanto, puede interferir con algunas pruebas de laboratorio. En pacientes que toman eltrombopag se han notificado decoloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, volver a realizar la prueba utilizando otro método puede ayudar a determinar la validez del resultado.

Excipientes

Isomalta

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de eltrombopag en otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato OATP1B1 y BCRP, a 39 sujetos adultos sanos aumentó la C_{\max} plasmática de rosuvastatina en un 103% (90% del intervalo de confianza [IC]: 82%, 126%) y $AUC_{0-\infty}$ 55% (90% del IC: 42%, 69%). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluidos atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se coadministra con eltrombopag, se debe considerar una reducción de dosis de estatinas y se debe realizar un seguimiento cuidadoso de las reacciones adversas de las estatinas (ver sección 5.2).

Sustratos OATP1B1 y BCRP

La administración concomitante de eltrombopag y sustratos de OATP1B1 (por ejemplo, metotrexato) y BCRP (por ejemplo, topotecán y metotrexato) debe realizarse con precaución (ver sección 5.2).

Sustratos de citocromo P450

En estudios que utilizaron microsomas hepáticos humanos, eltrombopag (hasta 100 μ M) no mostró inhibición *in vitro* de las enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 e inhibió CYP2C8 y CYP2C9 utilizando para la medición paclitaxel y diclofenaco como sustratos de investigación. La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 7 días a 24 varones sanos no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos de la investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) o 3A4 (midazolam) en humanos. No se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se coadministran eltrombopag y sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

Inhibidores de la proteasa del VHC

No es necesario ajustar la dosis cuando eltrombopag se coadministra con telaprevir o boceprevir. La administración concomitante de una dosis única de 200 mg de eltrombopag con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática a telaprevir.

La administración concomitante de una dosis única de 200 mg de eltrombopag con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el $AUC_{(0-\tau)}$ de boceprevir en plasma, pero aumentó la C_{\max} en un 20% y disminuyó la C_{\min} en un 32%. No se ha establecido la relevancia clínica de la disminución de la C_{\min} ; se recomienda una mayor monitorización clínica y analítica para detectar la supresión del VHC.

Efectos de otros medicamentos en eltrombopag

Ciclosporina

Se observó una disminución en la exposición a eltrombopag con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP). La coadministración de 200 mg de ciclosporina disminuyó la C_{\max} y el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en un 25% y un 18%, respectivamente. La coadministración de 600 mg de ciclosporina disminuyó la C_{\max} y el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en un 39% y un 24%, respectivamente. Se puede ajustar la dosis de eltrombopag durante el tratamiento en función del recuento de plaquetas del paciente (ver sección 4.2). El recuento de plaquetas se debe controlar al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas cuando se coadministra eltrombopag con ciclosporina. Es posible que sea necesario aumentar la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos de plaquetas.

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 cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó

el AUC_{0-∞} plasmático de eltrombopag en un 70% (90 % IC: 64%, 76%) y C_{max} en un 70% (90% IC: 62%, 76%). Eltrombopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes para evitar una reducción significativa en la absorción de eltrombopag debido a la quelación (ver secciones 4.2 y 5.2).

Lopinavir/ritonavir

La administración concomitante de eltrombopag con lopinavir/ritonavir puede provocar una disminución de la concentración de eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos demostró que la coadministración de una dosis única de 100 mg de eltrombopag con dosis repetidas de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del AUC_{0-∞} en plasma de eltrombopag en un 17% (90% IC: 6,6%, 26,6%). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se realiza la coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir. Se debe controlar estrechamente el recuento de plaquetas para garantizar un manejo médico adecuado de la dosis de eltrombopag cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8

Eltrombopag se metaboliza a través de múltiples vías, incluidas CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 y UGT1A3 (ver sección 5.2). Es poco probable que los medicamentos que inhiben o inducen una sola enzima afecten significativamente las concentraciones plasmáticas de eltrombopag, mientras que los medicamentos que inhiben o inducen múltiples enzimas tienen el potencial de aumentar (por ejemplo, fluvoxamina) o disminuir (por ejemplo, rifampicina) las concentraciones de eltrombopag.

Inhibidores de la proteasa del VHC

Los resultados de un estudio de interacción farmacocinética (PK) entre fármacos muestran que la coadministración de dosis repetidas de boceprevir 800 mg cada 8 horas o telaprevir 750 mg cada 8 horas con una dosis única de eltrombopag 200 mg no alteró la exposición plasmática de eltrombopag a un extensión clínicamente significativa.

Medicamentos para el tratamiento de PTI

Los medicamentos utilizados en ensayos clínicos en el tratamiento de PTI en combinación con eltrombopag incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) e inmunoglobulina anti-D. Se deben controlar los recuentos de plaquetas cuando se combina eltrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI para evitar recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado (ver sección 4.2).

Interacción con alimentos

La administración de los comprimidos o formulaciones de polvo para suspensión oral de eltrombopag con una comida rica en calcio (p. ej., una comida que incluya productos lácteos) redujo significativamente el AUC_{0-∞} y la C_{max} de eltrombopag en plasma. Por el contrario, la administración de eltrombopag 2 horas antes o 4 horas después de una comida rica en calcio o con alimentos bajos en calcio [< 50 mg de calcio] no alteró la exposición de eltrombopag plasmático en un grado clínicamente significativo (ver sección 4.2).

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag comprimidos con un desayuno estándar rico en calorías y grasas que incluía productos lácteos redujo el AUC_{0-∞} medio de eltrombopag en plasma en un 59% y la C_{máx} media en un 65%.

La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag como polvo para suspensión oral con una comida rica en calcio, moderada en grasas y en calorías redujo el $AUC_{0-\infty}$ medio de eltrombopag en plasma en un 75% y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 79%. Esta disminución de la exposición se atenuó cuando se administró una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral 2 horas antes de una comida rica en calcio (el $AUC_{0-\infty}$ medio disminuyó en un 20 % y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 14 %).

Los alimentos bajos en calcio (< 50 mg de calcio), incluidas las frutas, el jamón magro, la carne de vaca y los jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), la leche de soja no enriquecidos y los cereales no enriquecidos, no tuvieron un impacto significativo en la exposición de eltrombopag plasmático, independientemente de las calorías. y contenido de grasa (ver secciones 4.2 y 4.5).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

No se recomienda eltrombopag durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda eltrombopag en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.

Lactancia Se desconoce si eltrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los estudios en animales han mostrado que es probable que eltrombopag se secrete en la leche (ver sección 5.3); por lo tanto, no se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe tomar 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 no se vio afectada en ratas macho o hembra con exposiciones comparables a las de los humanos. Sin embargo, no se puede descartar un riesgo para los humanos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de eltrombopag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de eltrombopag, incluidos mareos y falta de alerta, al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren juicio y habilidades motoras y cognitivas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Trombocitopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de eltrombopag se evaluó en pacientes adultos (N=763) mediante los estudios combinados, doble ciego y controlados con placebo TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes estuvieron expuestos a eltrombopag y 179 a placebo, además de los datos de los estudios abiertos completados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (ver sección 5.1). Los pacientes recibieron la medicación del estudio durante un máximo de 8 años (en

EXTEND). Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad y eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes incluyeron náuseas, diarrea, aumento de la alanina aminotransferasa y dolor de espalda.

La seguridad de eltrombopag en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI previamente tratados se ha demostrado en dos estudios (N=171) (ver sección 5.1). PETIT2 (TRA115450) fue un estudio de dos partes, doble ciego, abierto, aleatorizado y controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y recibieron eltrombopag (n=63) o placebo (n=29) durante hasta 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. PETIT (TRA108062) fue un estudio de tres partes, de cohorte escalonada, abierto y doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y recibieron eltrombopag (n=44) o placebo (n=21), durante un máximo de 7 semanas. El perfil de reacciones adversas fue comparable al observado en adultos con algunas reacciones adversas adicionales, marcadas con ♦ en la siguiente tabla. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de 1 año o más ($\geq 3\%$ y mayores que el placebo) fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, pirexia, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, dolor de muelas y rinorrea.

Trombocitopenia con infección por VHC en pacientes adultos

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 tratados con eltrombopag) y ENABLE 2 (TPL108390 n=805) fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes trombocitopénicos con infección por VHC que por lo demás eran elegibles para iniciar la terapia antiviral. En los estudios sobre el VHC, la población de seguridad estuvo formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento del estudio doble ciego durante la Parte 2 de ENABLE 1 (tratamiento con eltrombopag n=450, tratamiento con placebo n=232) y ENABLE 2 (tratamiento con eltrombopag n=506, tratamiento con placebo n=252). Los pacientes se analizan según el tratamiento recibido (población doble ciego de seguridad total, eltrombopag n=955 y placebo n=484). Las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad y eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes incluyeron dolor de cabeza, anemia, disminución del apetito, tos, náuseas, diarrea, hiperbilirrubinemia, alopecia, prurito, mialgia, pirexia, fatiga, enfermedades similares a la gripe, astenia, escalofríos y edema.

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

La seguridad de eltrombopag en la anemia aplásica grave se evaluó en un estudio abierto de un solo grupo (N=43) en el que 11 pacientes (26%) fueron tratados durante >6 meses y 7 pacientes (16%) fueron tratados durante > 1 año (ver sección 5.1). Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes incluyeron dolor de cabeza, mareos, tos, dolor orofaríngeo, rinorrea, náuseas, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, fatiga y pirexia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumera las reacciones adversas de los estudios de PTI en adultos (N = 763), estudios de PTI pediátrica (N = 171), estudios sobre el VHC (N = 1520), estudios de AAG (N = 43) y los informes poscomercialización de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, situándose en primer lugar las reacciones más frecuentes. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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 $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio de PTI

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis♦ , infecciones del tracto respiratorio superior♦
	Frecuentes	Faringitis, gripe, herpes labial, neumonía, sinusitis, tonsilitis, infección del tracto respiratorio, gingivitis
	Poco frecuentes	Infección cutánea
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Cáncer rectosigmoideo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia, descenso de la hemoglobina, descenso en el recuento de leucocitos
	Poco frecuentes	Anisocitosis, anemia hemolítica, mielocitosis, incremento en el recuento de neutrófilos, presencia de mielocitos, incremento en el recuento plaquetario, aumento de la hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito, aumento del ácido úrico en sangre
	Poco frecuentes	Anorexia, gota, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos del sueño, depresión
	Poco frecuentes	Apatía, alteraciones de humor, llanto fácil
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, hipoestesia, somnolencia, migraña
	Poco frecuentes	Temblor, alteración del equilibrio, disestesia, hemiparesia, migraña con aura, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, trastornos del habla, neuropatía tóxica, cefalea vascular
Trastornos oculares	Frecuentes	Ojo seco, visión borrosa, dolor ocular, agudeza visual disminuida
	Poco frecuentes	Opacidades lenticulares, astigmatismo, catarata cortical, aumento del lagrimeo, hemorragia retinal, epitelopatía pigmentaria de la retina, alteración visual, pruebas anormales de agudeza visual, blefaritis y queratoconjuntivitis seca
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Dolor de oídos, vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, infarto agudo de miocardio, trastorno cardiovascular, cianosis, taquicardia sinusal, prolongación de intervalo QT del electrocardiograma
Trastornos vasculares	Frecuentes	Trombosis venosa profunda, hematoma, sofocos
	Poco frecuentes	Embolismo, tromboflebitis superficial, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos♦
	Frecuentes	Dolor orofaríngeo♦ , rinorrea♦

	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, infarto pulmonar, molestia nasal, lesiones ampollas orofaríngeas, trastorno de senos, síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
	Frecuentes	Úlceras bucales, odontalgia♦, vómitos, dolor abdominal*, hemorragia oral, flatulencia * Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI
	Poco frecuentes	Boca seca, glosodinia, sensibilidad abdominal, decoloración de las heces, intoxicación alimentaria, movimientos intestinales frecuentes, hematemesis, molestias bucales
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa †
	Frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa †, hiperbilirrubinemia, función hepática anormal
	Poco frecuentes	Colestasis, lesión hepática, hepatitis, daño hepático inducido por medicamentos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, alopecia, hiperhidrosis, prurito generalizado, petequias
	Poco frecuentes	Urticaria, dermatosis, sudor frío, eritema, melanosis, trastorno de la pigmentación, decoloración de la piel, descamación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda
	Frecuentes	Mialgia, espasmo muscular, dolor musculosquelético, dolor óseo
	Poco frecuentes	Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria, aumento de la creatinina en sangre, microangiopatía trombótica con fallo renal‡
	Poco frecuentes	Fallo renal, leucocituria, nefritis lúpica, nicturia, aumento de la urea sanguínea, incremento en la proporción proteína/creatinina en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia*, dolor torácico, astenia * Muy frecuentes en pacientes pediátricos con PTI
	Poco frecuentes	Sensación de calor, hemorragia en la zona de punción de un vaso, sensación de inquietud, inflamación de las heridas, malestar general, sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de la albúmina en sangre, aumento de las proteínas totales, descenso de albúmina en sangre, aumento del pH en orina
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Poco frecuentes	Quemaduras solares

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

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

‡ Término general con los términos preferentes de lesión renal aguda y fallo renal

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

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección en el tracto urinario, infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gripe, herpes labial
	Poco frecuentes	Gastroenteritis, faringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Neoplasia hepática maligna
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Linfopenia
	Poco frecuentes	Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hiper glucemia, pérdida anormal de peso
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, ansiedad, trastornos del sueño
	Poco frecuentes	Estado confusional, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos, trastornos de atención, disgeusia, encefalopatía hepática, letargia, trastornos de la memoria, parestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas, exudado retinal, ojo seco, ictericia ocular, hemorragia retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea, dolor orofaríngeo, disnea de esfuerzo, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea
	Frecuentes	Vómitos, ascitis, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, boca seca, estreñimiento, distensión abdominal, odontalgia, estomatitis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, molestia abdominal, varices esofágicas
	Poco frecuentes	Hemorragia de varices esofágica, gastritis, estomatitis aftosa
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, ictericia, daño hepático inducido por medicamentos
	Poco frecuentes	Trombosis venosa portal, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito
	Frecuentes	Erupción, piel seca, eczema, erupción prurítica, eritema,

		hiperhidrosis, prurito generalizado, alopecia
	Poco frecuentes	Lesión en la piel, decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de huesos
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica con fallo renal agudo †, disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia, fatiga, malestar similar al que provoca la gripe, astenia, escalofríos
	Frecuentes	Irritabilidad, dolor, malestar general, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el pecho no cardíaco, edema, edema periférico
	Poco frecuentes	prurito en el lugar de inyección, erupción en el lugar de la inyección, malestar torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos de la Ratio Internacional Normalizada (INR), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

† Término general con los términos preferentes de oliguria, fallo renal e insuficiencia renal

Población de estudio con AAG

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia, infarto esplénico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareos
	Frecuentes	Síncope
Trastornos oculares	Frecuentes	Sequedad de ojos, cataratas, coloración amarilla de los ojos, visión borrosa, discapacidad visual, cuerpos vítreos flotantes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos, dolor orofaríngeo, rinorrea
	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, sangrado gingival, dolor abdominal
	Frecuentes	Ampollas en la mucosa oral, dolor bucal, vómitos, malestar abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, disfagia, heces decoloradas, lengua inflamada, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de las transaminasas
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), ictericia

	No conocida	Daño hepático inducido por medicamentos* * Se han notificado casos de daño hepático inducido por medicamentos en pacientes con PTI y VHC
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Petequias, erupción, prurito, urticaria, lesiones en la piel, erupción macular
	No conocida	Decoloración de la piel, hiperpigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares
	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia, dolor de hueso
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, escalofríos
	Frecuentes	Astenia, edema periférico, malestar
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos trombóticos/tromboembólicos (ATE)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados entre pacientes adultos con PTI que recibieron eltrombopag (n=446), 17 pacientes experimentaron un total de 19 ATE, que incluyeron (en orden descendente 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 sección 4.4).

En un estudio controlado con placebo (n=288, población de seguridad), después de 2 semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron eltrombopag experimentaron 7 ATE del sistema venoso portal y 2 de 145 (1%) pacientes en el grupo de placebo experimentaron 3 ATE. Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag experimentaron el ATE con un recuento de plaquetas > 200.000/microlitros.

No se identificaron factores de riesgo específicos en aquellos pacientes que experimentaron una ATE con la excepción de recuentos de plaquetas ≥ 200.000 / microlitros (ver sección 4.4).

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC (n=1439), 38 de 955 pacientes (4%) tratados con eltrombopag experimentaron un ATE y 6 de 484 pacientes (1%) en el grupo de placebo experimentaron ATE. La trombosis de la vena portal fue el ATE más frecuente en ambos grupos de tratamiento (2 % en los pacientes tratados con eltrombopag frente a < 1 % en el grupo placebo) (ver sección 4.4). Los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/l) o MELD ≥ 10 tenían un riesgo 2 veces mayor de ATE que aquellos con niveles más altos de albúmina; aquellos con edad ≥ 60 años tenían un riesgo 2 veces mayor de ATE en comparación con los pacientes más jóvenes.

Descompensación hepática (uso con interferón)

Los pacientes con VHC crónico y cirrosis pueden tener riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, se informó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el grupo de eltrombopag (11%) que en el grupo de placebo (6%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/l) o puntuación MELD ≥ 10 al inicio del estudio, hubo un riesgo 3 veces mayor de descompensación hepática y un aumento en el riesgo de un acontecimiento adverso mortal en comparación con aquellos con enfermedad hepática menos avanzada.

Eltrombopag sólo se debe administrar a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación de los beneficios esperados en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de descompensación hepática (ver sección 4.4).

Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos controlados de PTI crónica con eltrombopag, se observaron aumentos de ALT, AST y bilirrubina séricas (ver sección 4.4).

Estos hallazgos fueron en su mayoría leves (Grado 1-2), reversibles y no estaban acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática alterada. En los 3 estudios controlados con placebo en adultos con PTI crónica, 1 paciente en el grupo de placebo y 1 paciente en el grupo de eltrombopag experimentaron una anomalía en las pruebas hepáticas de Grado 4. En dos estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con PTI crónica, se informó ALT ≥ 3 x LSN en el 4,7% y el 0% de los grupos de eltrombopag y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes con HCV, se informó ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% y el 38% de los grupos de eltrombopag y placebo, respectivamente. La mayoría de los pacientes que reciben eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina experimentarán hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se informó bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN en el 76% y el 50% de los grupos de eltrombopag y placebo, respectivamente.

En el estudio de AAG refractario en monoterapia de fase II de un solo grupo, se notificaron ALT o AST concurrentes > 3 x LSN con bilirrubina total (indirecta) $> 1,5$ x LSN en el 5% de los pacientes. Se observó bilirrubina total $> 1,5$ x LSN en el 14 % de los pacientes.

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

En los 3 estudios clínicos controlados de PTI, se observaron disminuciones transitorias en los recuentos de plaquetas a niveles inferiores a los basales tras la interrupción del tratamiento en el 8% y el 8% de los grupos de eltrombopag y placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

Aumento de reticulina en la médula ósea

En todo el programa, ningún paciente presentó evidencia de anomalías clínicamente relevantes de la médula ósea o hallazgos clínicos que indicaran una disfunción de la médula ósea. En un pequeño número de pacientes con PTI, se interrumpió el tratamiento con eltrombopag debido a la reticulina en la médula ósea (ver sección 4.4).

Anomalías citogenéticas

En el estudio clínico de fase II de AAG refractaria con eltrombopag con una dosis inicial de 50 mg/día (aumentada cada 2 semanas hasta un máximo de 150 mg/día) (ELT112523), se observó la incidencia de nuevas anomalías citogenéticas en el 17,1% de los pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos tenían cambios en el cromosoma 7)]. La mediana del tiempo transcurrido desde el estudio hasta una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

En el estudio clínico de fase II de AAG refractaria con eltrombopag a una dosis de 150 mg/día (con modificaciones por raza o relacionadas con la edad según se indique) (ELT116826), se observó la incidencia de nuevas anomalías citogenéticas en el 22,6 % de los pacientes adultos [7/31 (donde 3 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)]. Los 7 pacientes tenían una citogenética normal al inicio del

estudio. Seis pacientes tuvieron una anomalía citogenética en el mes 3 de tratamiento con eltrombopag y un paciente tuvo una anomalía citogenética en el mes 6.

Neoplasias hematológicas

En el estudio abierto de un solo grupo en AAG, a tres (7%) pacientes se les diagnosticó SMD después del tratamiento con eltrombopag; en los dos estudios en curso (ELT116826 y ELT116643), 1/28 (4%) y 1/62 (2%) de los paciente se les diagnosticó SMD o AML en cada estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y provocar complicaciones tromboticas/tromboembolicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de una preparación que contenga cationes metálicos, como preparaciones de calcio, aluminio o magnesio para formar quelatos con eltrombopag y limitar así la absorción. Se debe hacer seguimiento estrecho de los recuentos de plaquetas. Se debe reiniciar el tratamiento con eltrombopag de acuerdo con las recomendaciones de posología y administración (ver sección 4.2).

En los estudios clínicos hubo un informe de sobredosis en el que el paciente ingirió 5000 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 ingestión alcanzaron un máximo de 1,6 veces el LSN en AST, 3,9 veces el LSN en ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas fue de 672.000/microlitro el día 18 después de la ingestión y el recuento máximo de plaquetas fue de 929.000/ microlitro. Todos los acontecimientos se resolvieron sin secuelas después del tratamiento.

Debido a que eltrombopag no se excreta significativamente por vía renal y está altamente unido a las proteínas plasmáticas, no se esperaría que la hemodiálisis sea un método eficaz para mejorar la eliminación de eltrombopag.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX 05.

Mecanismo de acción

La TPO es la principal citocina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y la producción de plaquetas, y es el ligando endógeno del R-TPO. Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios de trombocitopenia inmune (primaria) (PTI)

Dos estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo RAISE (TRA102537) y TRA100773B y dos ensayos abiertos REPEAT (TRA108057) y EXTEND (TRA105325) evaluaron la seguridad y eficacia de eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratada. En total, se administró eltrombopag a 277 pacientes con PTI durante al menos 6 meses y a 202 pacientes durante al menos 1 año. El estudio de fase II de un solo grupo TAPER (CETB115J2411) evaluó la seguridad y eficacia de eltrombopag y su capacidad para inducir una respuesta sostenida después de la interrupción del tratamiento en 105 pacientes adultos con PTI que recayeron o no respondieron al tratamiento de primera línea con corticosteroides.

Estudios doble ciego controlados con placebo

RAISE:

197 pacientes con PTI fueron aleatorizados 2:1, eltrombopag (n=135) o placebo (n=62), y la aleatorización se estratificó según el estado de la esplenectomía, el uso de medicamentos para la PTI al inicio y el recuento de plaquetas al inicio. La dosis de eltrombopag se ajustó durante el período de tratamiento de 6 meses según el recuento de plaquetas individual. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con eltrombopag 50 mg. Desde el día 29 hasta el final del tratamiento, del 15 al 28 % de los pacientes tratados con eltrombopag se mantuvieron con ≤ 25 mg y del 29 al 53 % recibieron 75 mg.

Además, los pacientes podrían reducir gradualmente los medicamentos para la PTI concomitantes y recibir tratamientos de rescate según las directrices locales de práctica clínica habitual. Más de la mitad de todos los pacientes en cada grupo de tratamiento habían recibido ≥ 3 tratamientos previos para la PTI y el 36% había tenido una esplenectomía previa.

La mediana del recuento de plaquetas al inicio fue de 16 000/microlitros para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de eltrombopag se mantuvo por encima de 50 000/microlitros en todas las visitas de tratamiento a partir del día 15; por el contrario, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo de placebo se mantuvo <30.000 /microlitros durante todo el estudio.

Una respuesta del recuento de plaquetas entre 50.000 y 400.000/microlitros en ausencia de tratamiento de rescate se logró en un número significativamente mayor de pacientes 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 después de 6 semanas de tratamiento. Se mantuvo una respuesta plaquetaria similar durante todo el estudio: el 52 % y el 16 % de los pacientes respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses.

Tabla 4 Resultados de eficacia secundarios del estudio RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas ≥ 50 000 a 400 000/ μ l, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con ≥ 75 % de evaluaciones en el intervalo establecido (50 000 a 400 000/ μ 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)
p -value ^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 (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valor de p^a	0.016	

- a) Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización
- b) 21 de 63 (33%) pacientes tratados con eltrombopag que estaban tomando un medicamento para la PTI al inicio del estudio interrumpieron, permanentemente todos los medicamentos para la PTI iniciales.

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

TRA100773B:

El criterio de variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definidos como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en el recuento de plaquetas a $\geq 50\,000$ /microlitro en el día 43 desde un valor basal de $< 30\,000$ /microlitro; los pacientes que se retiraron prematuramente debido a un recuento de plaquetas > 200.000 /microlitro se consideraron respondedores, aquellos que interrumpieron el tratamiento por cualquier otro motivo se consideraron no respondedores independientemente del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI previamente tratada fueron aleatorizados 2:1 con eltrombopag (n=76) y placebo (n=38).

Tabla 5 Resultados de eficacia de TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Variables primarias 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	

- a) Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de la aleatorización

Tanto en RAISE como en TRA100773B, la respuesta a eltrombopag en relación con el placebo fue similar independientemente del medicamento utilizado para la PTI, el estado de la esplenectomía y el recuento de plaquetas basal (≤ 15.000 /microlitro, > 15.000 /microlitro) en el momento de la aleatorización.

En los estudios RAISE y TRA100773B, en el subgrupo de pacientes con PTI con un recuento basal de plaquetas ≤ 15.000 /microlitro, la mediana del recuento de plaquetas no alcanzó el nivel establecido (>50.000 /microlitro), aunque en ambos estudios el 43% de estos pacientes tratados con eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el estudio RAISE, el 42% de los pacientes

con un recuento de plaquetas basal ≤ 15.000 /microlitro tratados con eltrombopag respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses. Entre el 42% y el 60 % de los pacientes tratados con eltrombopag en el estudio RAISE recibieron 75 mg desde el día 29 hasta el final del tratamiento.

Estudios abiertos no controlados

REPEAT (TRA108057):

Este estudio abierto de dosis repetidas (3 ciclos de 6 semanas de tratamiento, seguidos de 4 semanas sin tratamiento) mostró que el uso episódico con ciclos múltiples de eltrombopag no ha demostrado pérdida de respuesta.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag se administró a 302 pacientes con PTI en este estudio de extensión abierto, 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/microlitro antes de la administración de eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas a 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años del estudio fue 85 000/microlitro, 85 000/microlitro, 105 000/ microlitro, 64 000/microlitro, 75 000/microlitro, 119 000/microlitro y 76 000/microlitro, respectivamente .

TAPER (CETB115J2411):

Este fue un estudio de fase II de un solo grupo que incluyó a pacientes con PTI tratados con eltrombopag después del fallo con corticosteroides de primera línea, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Se reclutaron en el estudio un total de 105 pacientes que comenzaron el tratamiento con 50 mg de eltrombopag una vez al día (25 mg una vez al día para pacientes de ascendencia del Este y Sudeste asiático). La dosis de eltrombopag se ajustó durante el período de tratamiento en función del recuento de plaquetas individuales con el objetivo de alcanzar un recuento de plaquetas ≥ 100.000 /microlitro.

De los 105 pacientes incluidos en el estudio y que recibieron al menos una dosis de eltrombopag, 69 pacientes (65,7%) completaron el tratamiento y 36 pacientes (34,3%) interrumpieron el tratamiento de forma prematura.

Análisis de la respuesta sostenida al tratamiento.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con respuesta sostenida al tratamiento hasta el mes 12. Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 100 000$ /microlitro y mantuvieron recuentos de plaquetas alrededor de 100 000/microlitros durante 2 meses (ningún recuento inferior a 70 000/microlitro) eran aptos para disminuir gradualmente eltrombopag y suspender el tratamiento. Para que se considerara que había logrado una respuesta sostenida al tratamiento, el paciente tenía que mantener recuentos de plaquetas $\geq 30 000$ /microlitro, en ausencia de eventos hemorrágicos o el uso de tratamiento de rescate, tanto durante el período de reducción gradual del tratamiento como después de la interrupción del mismo hasta mes 12.

La duración de la reducción gradual se individualizó según la dosis inicial y la respuesta del paciente. La pauta de reducción recomendaba es de reducciones de dosis de 25 mg cada 2 semanas si los recuentos de plaquetas se mantenían estables. Después de que la dosis diaria se redujo a 25 mg durante 2 semanas, la dosis de 25 mg solo se administró en días alternos durante 2 semanas hasta la interrupción del tratamiento. La reducción gradual se realizó en disminuciones más pequeñas de 12,5 mg cada dos semanas para pacientes de ascendencia del Este y Sudeste asiático. Si se producía una recaída (definida como un recuento de plaquetas $< 30 000$ /microlitro), a los pacientes se les ofrecía un nuevo ciclo de eltrombopag a la dosis inicial adecuada.

Ochenta y nueve pacientes (84,8%) lograron una respuesta completa (recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{microlitro}$) (Fase 1, Tabla 6) y 65 pacientes (61,9%) mantuvieron la respuesta completa durante al menos 2 meses sin recuentos de plaquetas inferiores a $70.000/\text{microlitro}$ (Fase 2, Tabla 6). En cuarenta y cuatro pacientes (41,9%) se pudo reducir gradualmente la dosis de eltrombopag hasta la interrupción del tratamiento manteniendo el recuento de plaquetas $\geq 30.000/\text{microlitro}$ en ausencia de eventos hemorrágicos o el uso de terapia de rescate (Fase 3, Tabla 6).

El estudio cumplió la variable primaria al demostrar que eltrombopag fue capaz de inducir una respuesta sostenida al tratamiento, en ausencia de eventos hemorrágicos o el uso de tratamiento de rescate, para el mes 12 en 32 de los 105 pacientes inscritos (30,5%; $p < 0,0001$; IC del 95%: 21,9, 40,2) (Fase 4, Tabla 6). Para el mes 24, 20 de los 105 pacientes inscritos (19,0 %; IC del 95 %: 12,0, 27,9) mantuvieron una respuesta sostenida al tratamiento en ausencia de eventos hemorrágicos o el uso de tratamiento de rescate (Fase 5, Tabla 6).

La mediana de duración de la respuesta sostenida después de la interrupción del tratamiento hasta el mes 12 fue de 33,3 semanas (min-max: 4-51), y la mediana de duración de la respuesta sostenida después de la interrupción del tratamiento hasta el mes 24 fue de 88,6 semanas (min-max: 57-107) .

Después de la disminución gradual y la interrupción del tratamiento con eltrombopag, 12 pacientes tuvieron una pérdida de respuesta, 8 de ellos reiniciaron el tratamiento con eltrombopag y 7 tuvieron una recuperación de la respuesta.

Durante los 2 años de seguimiento, 6 de 105 pacientes (5,7%) experimentaron eventos tromboembólicos, de los cuales 3 pacientes (2,9%) experimentaron trombosis venosa profunda, 1 paciente (1,0%) experimentó trombosis venosa superficial, 1 paciente (1,0%) experimentó trombosis del seno cavernoso, 1 paciente (1,0%) experimentó accidente cerebrovascular y 1 paciente (1,0%) experimentó embolia pulmonar. De los 6 pacientes, 4 pacientes experimentaron eventos tromboembólicos que se notificaron de grado 3 o superior, y 4 pacientes experimentaron eventos tromboembólicos que se notificaron como graves. No se reportaron casos mortales.

Veinte de 105 pacientes (19,0%) experimentaron episodios de hemorragia de leves a graves durante el tratamiento antes de que comenzara la reducción gradual. Cinco de 65 pacientes (7,7%) que comenzaron la reducción experimentaron episodios de hemorragia de leves a moderados durante la reducción. No se produjo ningún evento hemorrágico grave durante la reducción gradual. Dos de 44 pacientes (4,5%) que redujeron gradualmente y discontinuaron el tratamiento con eltrombopag experimentaron eventos de hemorragia leves a moderados después de la interrupción del tratamiento hasta el mes 12. No se produjo ningún evento de hemorragia grave durante este período. Ninguno de los pacientes que suspendieron eltrombopag y entraron en el segundo año de seguimiento sufrió un episodio de hemorragia durante el segundo año. Durante los 2 años de seguimiento se notificaron dos eventos mortales de hemorragia intracraneal. Ambos eventos ocurrieron durante el tratamiento, no en el contexto de la reducción gradual. No se consideró que los eventos estuvieran relacionados con el tratamiento del estudio.

El análisis general de seguridad es consistente con los datos notificados previamente y la evaluación de riesgo-beneficio se mantuvo sin cambios para el uso de eltrombopag en pacientes con PTI.

Tabla 6 Proporción de pacientes con respuesta sostenida al tratamiento en el mes 12 y en el mes 24 (conjunto de análisis completo) en TAPER

	Todos los pacientes N=105	Contraste de hipótesis
--	--------------------------------------	-----------------------------------

	n (%)	95% CI	Valor-p	Desestimar H0
Fase 1: Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, al menos una vez	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Fase 2: Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas estable durante 2 meses tras alcanzar $100\ 000/\mu\text{l}$ (sin recuentos $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Fase 3: Pacientes que pudieron interrumpir progresivamente el tratamiento con eltrombopag hasta la suspensión del tratamiento manteniendo las plaquetas $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ sin eventos hemorrágicos y sin necesidad de tratamiento de rescate	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Fase 4: Pacientes con una respuesta sostenida sin tratamiento en el mes 12, con recuento de plaquetas estable $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ sin eventos hemorrágicos y sin necesidad de tratamiento de rescate	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$<0,0001^*$	Yes
Fase 5: Pacientes con una respuesta sostenida sin tratamiento desde el mes 12 al 24, con recuento de plaquetas estable $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ sin eventos hemorrágicos y sin necesidad de tratamiento de rescate	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: número total de pacientes en el grupo de tratamiento. Este es el denominador para el cálculo del porcentaje (%).

n: Número de pacientes en la categoría correspondiente.

El IC del 95% para la distribución de frecuencias se calculó utilizando el método exacto de Clopper-Pearson. Se utilizó la prueba de Clopper-Pearson para comprobar si la proporción de respondedores era $>15\%$. Se notifican los valores de IC y *valores p*.

* Indica significación estadística (unilateral) al nivel de 0,05.

Resultados de la respuesta al análisis del tratamiento por tiempo desde el diagnóstico de PTI

Se realizó un análisis ad-hoc en $n = 105$ pacientes por tiempo desde el diagnóstico de PTI para evaluar la respuesta temprana al eltrombopag en cuatro categorías diferentes de PTI según el tiempo desde el diagnóstico (PTI recién diagnosticada <3 meses, PTI persistente de 3 a <6 meses, PTI persistente de 6 a ≤ 12 meses y PTI crónica >12 meses). El 49% de los pacientes ($n=51$) tuvo un diagnóstico de PTI de <3 meses, el 20% ($n=21$) de 3 a <6 meses, el 17% ($n=18$) de 6 a ≤ 12 meses y el 14% ($n=18$) de 6 a ≤ 12 meses. =15) de >12 meses.

Hasta la fecha de corte (22 de octubre de 2021), los pacientes estuvieron expuestos a eltrombopag durante una mediana de duración (Q1-Q3) de 6,2 meses (2,3-12,0 meses). La mediana del recuento de plaquetas (Q1-Q3) al inicio del estudio fue de $16\ 000/\text{microlitro}$ ($7800\text{-}28\ 000/\text{microlitro}$).

La respuesta del recuento de plaquetas (definida como un recuento de plaquetas $\geq 50\ 000/\text{microlitro}$ al menos una vez hasta la semana 9 sin tratamiento de rescate) se logró en el 84 % (95 % IC: 71 % al 93 %) de los pacientes con PTI recién diagnosticados, el 91 % (95 % IC: 70 % a 99 %) y 94 % (IC 95 %: 73 % a 100 %) de los pacientes con PTI persistente (es decir, con diagnóstico de PTI de 3 a <6 meses y de 6 a ≤ 12 meses, respectivamente), y en el 87 % (95 % IC: 60% a 98%) de los pacientes con PTI crónica.

La tasa de respuesta completa, definida como recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{microlitro}$ al menos una vez hasta la Semana 9 sin terapia de rescate, fue del 75 % (95 % IC: 60 % al 86 %) en pacientes con PTI recién diagnosticados, del 76 % (95 % IC: 53 % a 92 %) y 72 % (95 % IC: 47 % a 90 %) en pacientes con PTI

persistente (diagnóstico de PTI 3 a <6 meses y 6 a ≤12 meses, respectivamente), y 87 % (95 % IC: 60% a 98%) en pacientes con PTI crónica.

La tasa de respuesta sostenida, definida como un recuento de plaquetas ≥50 000/microlitro durante al menos 6 de 8 evaluaciones consecutivas sin tratamiento de rescate durante los primeros 6 meses del estudio, fue del 71 % (95 % IC: 56 % a 83 %) en pacientes con PTI recién diagnosticados, 81 % (95 % IC: 58 % a 95 %) y 72 % (95 % IC: 47 % a 90,3 %) en pacientes con PTI persistente (diagnóstico de PTI de 3 a <6 meses y de 6 a ≤12 meses, respectivamente) y el 80% (95 % IC: 52% a 96%) en pacientes con PTI crónica.

Cuando se evaluó con la Escala de Sangrado de la OMS, la proporción de pacientes con PTI persistente y recién diagnosticados sin sangrado en la Semana 4 osciló entre el 88% y el 95% en comparación con el 37% al 57% al inicio. Para los pacientes con PTI crónica, fue del 93% en comparación con el 73% al inicio.

La seguridad de eltrombopag fue consistente en todas las categorías de PTI y en línea con su perfil de seguridad conocido.

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

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La seguridad y la eficacia de eltrombopag en pacientes pediátricos se ha investigado en dos estudios.

TR115450 (PETIT2):

La variable primaria fue una respuesta sostenida, definida como la proporción de pacientes que recibieron eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron recuentos de plaquetas ≥ 50.000/microlitro durante al menos 6 de 8 semanas (en ausencia de terapia de rescate), entre las semanas 5 a 12. durante el período aleatorio doble ciego. Los pacientes fueron diagnosticados con PTI crónica durante al menos 1 año y fueron refractarios o recayeron a al menos una terapia previa para la PTI o no pudieron continuar con otros tratamientos para la PTI por una razón médica y tenían un recuento de plaquetas <30.000/microlitro. Noventa y dos pacientes fueron aleatorizados por tres cohorte de edad (2:1) a eltrombopag (n=63) o placebo (n=29). La dosis de eltrombopag podría ajustarse en función del recuento de plaquetas individual.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con eltrombopag (40%) en comparación con pacientes con placebo (3%) alcanzaron la variable primaria (odds ratio: 18,0 [95 % IC: 2,3, 140,9] p <0,001), que fue similar en los tres cohortes de edad (Tabla 7).

Tabla 7 Tasas de respuesta plaquetaria sostenida por cohorte de edad en pacientes pediátricos con PTI crónica

	Eltrombopag n/N (%) [95% CI]	Placebo n/N (%) [95% CI]
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]

Estadísticamente, los pacientes con eltrombopag requirieron menos tratamiento de rescate durante el período aleatorizado en comparación con los pacientes con placebo (19 % [12/63] frente a 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Al inicio del estudio, el 71% de los pacientes del grupo de eltrombopag y el 69% del grupo de placebo notificaron algún sangrado (grados 1 a 4 de la OMS). En la semana 12, la proporción de pacientes con eltrombopag que notificaron cualquier sangrado se redujo a la mitad del valor inicial (36%). En comparación, en la semana 12, el 55 % de los pacientes que recibieron placebo notificaron haber tenido algún sangrado.

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

TRA108062 (PETIT):

La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron recuentos de plaquetas ≥ 50.000 /microlitro al menos una vez entre las semanas 1 y 6 del período aleatorizado. Los pacientes fueron diagnosticados con PTI durante al menos 6 meses y fueron refractarios o recayeron a al menos una terapia previa para PTI con un recuento de plaquetas <30.000 /microlitro ($n = 67$). Durante el período de aleatorización del estudio, los pacientes fueron aleatorizados según tres cohorte de edad (2:1) para recibir eltrombopag ($n=45$) o placebo ($n=22$). La dosis de eltrombopag podría ajustarse en función del recuento de plaquetas individual.

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

Se observó una respuesta sostenida en el 50 % de los que respondieron inicialmente durante 20 de 24 semanas en el estudio PETIT 2 y 15 de 24 semanas en el estudio PETIT.

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 evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. ENABLE 1 utilizó peginterferón alfa-2a más ribavirina para el tratamiento antiviral y ENABLE 2 utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, se reclutaron pacientes con un recuento de plaquetas <75000 /microlitro y se estratificaron según el recuento de plaquetas ($< 50 000$ /microlitro y ≥ 50000 /microlitro a $< 75 000$ /microlitro), detección del ARN del VHC ($< 800 000$ UI/ml y $\geq 800 000$ UI/ml) y genotipo del VHC (genotipo 2/3 y genotipo 1/4/6).

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 habían sido tratados previamente contra el VHC, principalmente interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas fue de 59.500/microlitro en ambos grupos de tratamiento: el 0,8 %, el 28 % y el 72 % de los pacientes reclutados tenían recuentos de plaquetas < 20.000 /microlitro, < 50.000 /microlitro y ≥ 50.000 /microlitro respectivamente.

Los estudios constaron de dos fases: una fase de tratamiento preantiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase de tratamiento previo al antiviral, los pacientes recibieron eltrombopag de forma abierta para

aumentar el recuento de plaquetas a $\geq 90\ 000$ /microlitro para ENABLE 1 y $\geq 100\ 000$ /microlitro para ENABLE 2. La mediana de tiempo para alcanzar el recuento de plaquetas objetivo $\geq 90\ 000$ /microlitro (ENABLE 1) o ≥ 100.000 /microlitro (ENABLE 2) fue de 2 semanas.

La variable primaria de eficacia para ambos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de pacientes con ARN-VHC no detectable a las 24 semanas después de completar el período de tratamiento planificado.

En ambos estudios sobre el VHC, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con eltrombopag (n=201, 21%) alcanzaron una RVS en comparación con los tratados con placebo (n=65, 13%) (ver Tabla 8). La mejora en la proporción de pacientes que alcanzaron RVS fue consistente en todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuentos de plaquetas en situación basal (< 50.000 frente. > 50.000), carga viral (< 800.000 UI/ml frente ≥ 800.000 UI/ml) y genotipo. (2/3 frente 1/4/6)).

Tabla 8 Respuesta virológica en pacientes con VHC en ENABLE 1 y ENABLE 2

	Datos agrupados		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas adecuado para iniciar el tratamiento antiviral ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
Número total de pacientes que entraron en la fase de tratamiento antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientes que alcanzaron respuesta virológica					
RVS global^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipo ARN VHC</i>						
<i>Genotipo 2/3</i>	35	25	35	24	34	25
<i>Genotipo 1/4/6^e</i>	15	8	18	10	13	7
<i>Niveles de albúmina^f</i>						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>Puntuación MELD^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2a (180 microlitro 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 1 200 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral)
- Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 microlitros/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)
- El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue $\geq 90\ 000$ /microlitro para el estudio ENABLE 1 y de $\geq 100\ 000$ /microlitro para el estudio ENABLE 2. En el estudio ENABLE 1, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 pacientes retiraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.
- valor de $p < 0,05$ para eltrombopag frente a placebo
- el 64 % de los pacientes que participaron en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2 presentaban genotipo 1
- Análisis post-hoc

Otros hallazgos secundarios de los estudios incluyeron lo siguiente: un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con eltrombopag interrumpieron prematuramente el tratamiento antiviral en comparación con placebo (45 % frente a 60 %, $p = <0,0001$). Una mayor proporción de pacientes que recibieron eltrombopag no requirieron ninguna reducción de la dosis antiviral en comparación con el placebo (45% frente a 27%). El tratamiento con eltrombopag retrasó y redujo el número de reducciones de dosis de peginterferón.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron los datos de concentración plasmática de eltrombopag en función del tiempo en 88 pacientes con PTI en los estudios TRA100773A y TRA100773B se combinaron con datos de 111 sujetos adultos sanos. Se presentan las estimaciones de $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} de eltrombopag en plasma para pacientes con PTI (Tabla 9).

Tabla 9 Media geométrica (intervalos de confianza del 95%) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario en adultos con PTI

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	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) $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados

Los datos de concentración-tiempo de eltrombopag en plasma recopilados en 590 pacientes con VHC incluidos en los estudios de fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con datos de pacientes con VHC incluidos en el estudio de fase II TPL102357 y sujetos adultos sanos en un análisis farmacocinético poblacional. Las estimaciones de la C_{max} y $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma para pacientes con VHC incluidos en los estudios de fase III se presentan para cada dosis estudiada en la Tabla 10.

Tabla 10 Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario en pacientes con VHC crónico

Dosis de eltrombopag (una vez al día)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	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 %).

$AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} en base al análisis farmacocinético poblacional después de los estimados a la dosis más alta de los datos de cada paciente.

Absorción y biodisponibilidad

Eltrombopag se absorbe alcanzando una concentración máxima de 2 a 6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag concomitantemente con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como productos lácteos y suplementos minerales, reduce significativamente la exposición a eltrombopag (ver sección 4.2). En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos, eltrombopag en polvo para suspensión oral presentó un 22 % más de $AUC_{(0-\infty)}$ en plasma que la formulación en comprimidos recubiertos con película. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de eltrombopag después de su administración a humanos. Según la excreción urinaria y los metabolitos eliminados en las heces, se estimó que la absorción oral del material relacionado con el fármaco después de la administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag en solución fue de al menos el 52 %.

Distribución

Eltrombopag se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (>99,9%), predominantemente a la albúmina. Eltrombopag es un sustrato de BCRP, pero no es un sustrato de la P-glicoproteína ni de la OATP1B1.

Biotransformación

Eltrombopag se metaboliza principalmente mediante escisión, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína. En un estudio de radiomarcado en humanos, eltrombopag representó aproximadamente el 64% del $AUC_{0-\infty}$ de radiocarbono en plasma. También se detectaron metabolitos menores debidos a la glucuronidación y la oxidación. Los estudios in vitro sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de eltrombopag. La uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la glucuronidación, y las bacterias del tracto gastrointestinal inferior pueden ser responsables de la vía de escisión.

Eliminación

Eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La vía principal de eliminación de eltrombopag es a través de las heces (59%) y el 31% de la dosis se encuentra en la orina en forma de metabolitos. El compuesto original inalterado (eltrombopag) no se detecta en la orina. La cantidad de eltrombopag inalterado excretado en las heces representa aproximadamente el 20% de la dosis. La semivida de eliminación plasmática de eltrombopag es de aproximadamente 21 a 32 horas.

Interacciones farmacocinéticas

Según un estudio en humanos con eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación desempeña un papel menor en el metabolismo de eltrombopag. Los estudios de microsomas hepáticos humanos identificaron a UGT1A1 y UGT1A3 como las enzimas responsables de la glucuronidación de eltrombopag. Eltrombopag fue un inhibidor de varias enzimas UGT in vitro. No se prevén interacciones farmacológicas clínicamente significativas que impliquen glucuronidación debido a la contribución limitada de las enzimas UGT individuales en la glucuronidación de eltrombopag.

Aproximadamente el 21% de una dosis de eltrombopag podría sufrir metabolismo oxidativo. Los estudios de microsomas hepáticos humanos identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las enzimas responsables de la oxidación de eltrombopag. Eltrombopag no inhibe ni induce las enzimas CYP según los datos in vitro e in vivo (ver sección 4.5).

Los estudios in vitro demuestran que eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP y eltrombopag aumentó la exposición del sustrato OATP1B1 y BCRP rosuvastatina en un ensayo clínico de interacción farmacológica (ver sección 4.5). En ensayos clínicos con eltrombopag se recomendó una reducción de la dosis de estatinas en un 50%.

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (ver secciones 4.2 y 4.5).

Los estudios in vitro demostraron que eltrombopag no es un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador (valor IC_{50} de $2,7 \mu M$ [$1,2 \mu g/ml$]). Los estudios in vitro también demostraron que eltrombopag es un sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (valor de CI_{50} de $2,7 \mu M$ [$1,2 \mu g/ml$]).

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de eltrombopag se ha estudiado después de la administración de eltrombopag a pacientes adultos con insuficiencia renal. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag fue entre un 32% y un 36% menor en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, y un 60% menor en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y una superposición significativa en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag (activo) libre para este medicamento altamente unido a proteínas. Los pacientes con insuficiencia renal deben utilizar eltrombopag con precaución y se debe realizar monitorización estrecha, por ejemplo mediante pruebas de creatinina sérica y/o análisis de orina (ver sección 4.2). No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática de moderada a grave.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de eltrombopag se ha estudiado después de la administración de eltrombopag a pacientes adultos con insuficiencia hepática. Después 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 entre un 80% y un 93% mayor en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y una superposición significativa en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag (activo) libre para este medicamento altamente unido a proteínas.

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de eltrombopag tras la administración repetida se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con insuficiencia hepática (673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología). De los 714 pacientes, 642 tenían insuficiencia hepática leve, 67 con insuficiencia hepática moderada y 2 con insuficiencia hepática grave. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tenían valores superiores de $AUC_{(0-7)}$ aproximadamente un 111 % (IC 95 %: 45 % a 283 %) de eltrombopag en plasma y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tenían valores superiores de $AUC_{(0-7)}$ aproximadamente un 183 % (IC del 95 %: 90% a 459%) de eltrombopag en plasma.

Por lo tanto, eltrombopag no debe utilizarse en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (puntuación de Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado supere el riesgo identificado de trombosis venosa portal (ver secciones 4.2 y 4.4). En pacientes con VHC, inicie el tratamiento con eltrombopag a una dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Raza

La influencia del origen étnico de Asia oriental sobre la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con PTI (18 asiáticos orientales). Según las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con PTI de Asia oriental tenían valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente un 49% más altos en comparación con los pacientes no asiáticos orientales que eran predominantemente caucásicos (ver sección 4.2).

La influencia del origen étnico del Este y Sudeste asiático en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 del Este de Asia y 69 del Sudeste asiático). Según las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este y Sudeste asiático tenían valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 55% en comparación con los pacientes de otras razas que eran predominantemente caucásicos (ver sección 4.2).

Género

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). Según las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, las pacientes mujeres con PTI tenían unos valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 23% mayor en comparación con los pacientes hombres, sin ajuste por diferencias de peso corporal.

La influencia del género en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 635 pacientes con VHC (260 mujeres). Según la estimación del modelo, las pacientes mujeres con VHC tenían unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 41% en comparación con los pacientes hombres.

Edad

La influencia de la edad en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó mediante análisis de farmacocinética poblacional en 28 sujetos sanos, 673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología con edades comprendidas entre 19 y 74 años. No existen datos farmacocinéticos sobre el uso de eltrombopag en pacientes ≥ 75 años. Según la estimación del modelo, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 41% en comparación con los pacientes más jóvenes (ver sección 4.2).

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La farmacocinética de eltrombopag se ha evaluado en dos estudios en 168 pacientes pediátricos con PTI que recibieron dosis una vez al día, TRA108062/PETIT y TRA115450/PETIT-2. Después de la administración oral, el aclaramiento plasmático de eltrombopag (CL/F) aparente aumentó con el aumento del peso corporal. Los efectos de la raza y el género en las estimaciones de CL/F de eltrombopag en plasma fueron consistentes entre pacientes pediátricos y adultos. Los pacientes pediátricos con PTI del Este y Sudeste asiático tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente un 43% más altos en comparación con los pacientes no asiáticos. Las pacientes pediátricas niñas con PTI tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente un 25% más altos en comparación con los pacientes masculinos.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11 Media geométrica (IC 95%) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario en pacientes pediátricos con PTI (pauta posológica de 50 mg una vez al día)

Edad	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.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 (95 % IC). AUC_(0-τ) y C_{max} en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc estimada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas

Eltrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratones, ratas o perros debido a su especificidad única del receptor TPO. Por lo tanto, los datos de estos animales no modelan completamente los posibles efectos adversos relacionados con la farmacología de eltrombopag en humanos, incluidos los estudios de reproducción y carcinogenicidad.

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A ≥ 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 ≥ 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 dosis no toleradas en ratas jóvenes antes del destete que recibieron dosis entre los días 4 y 32 (aproximadamente equivalentes a un ser humano de 2 años 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 después de 52 semanas de administración 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 con exposiciones que generalmente se asociaron con morbilidad y mortalidad. También se observó toxicidad tubular en un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años de duración en ratones con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves con dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición a la dosis más baja fue 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica humana basada en el AUC en pacientes adultos o pediátricos con PTI con 75 mg/día y 0,6 veces la exposición clínica humana basada en el AUC en pacientes con VHC con 100 mg/día. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones 4 y 2 veces la

exposición clínica humana basada en el AUC en pacientes adultos con PTI y 3 y 2 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a 75 mg/día y 2 veces y equivalente a la exposición clínica humana basada en el AUC de pacientes con VHC a 100 mg/día.

Se observó degeneración y/o necrosis de hepatocitos, a menudo acompañada de un aumento de las enzimas hepáticas séricas, en ratones, ratas y perros a dosis que se asociaron con morbilidad y mortalidad o fueron mal toleradas. No se observaron efectos hepáticos después de la administración crónica en ratas (28 semanas) y en perros (52 semanas) a 4 o 2 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos con PTI y 3 o 2 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a 75 mg. /día y 2 veces o equivalente a la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basada en el AUC.

En dosis mal toleradas en ratas y perros (> 10 o 7 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI con 75 mg/día y > 4 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC con 100 mg/día, basada en el AUC), en estudios a corto plazo se observó una disminución del recuento de reticulocitos y una hiperplasia eritroide regenerativa de la médula ósea (sólo en ratas). No hubo efectos notables sobre la masa de glóbulos rojos o el recuento de reticulocitos después de la administración durante hasta 28 semanas en ratas, 52 semanas en perros y 2 años en ratones o ratas en dosis máximas toleradas que fueron de 2 a 4 veces la exposición clínica humana en adultos o pacientes pediátricos con PTI a 75 mg/día y ≤ 2 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basada en el AUC.

Se observó hiperostosis endóstica en un estudio de toxicidad de 28 semanas en ratas a una dosis no tolerada de 60 mg/kg/día (6 veces o 4 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI a 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basada en el AUC). No se observaron cambios óseos en ratones o ratas después de una exposición de por vida (2 años) a 4 veces o 2 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI a 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basado en el AUC.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Eltrombopag no fue cancerígeno en ratones en dosis de hasta 75 mg/kg/día o en ratas en dosis de hasta 40 mg/kg/día (exposiciones de hasta 4 o 2 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI con 75 mg /día y 2 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basado en el AUC). Eltrombopag no fue mutagénico ni clastogénico en un ensayo de mutación bacteriana ni en dos ensayos *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis no programada de ADN, 10 veces u 8 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI a 75 mg/día y 7 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, según la C_{max}). En el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, eltrombopag fue marginalmente positivo (aumento < 3 veces en la frecuencia de mutación). Estos hallazgos *in vitro e in vivo* sugieren que eltrombopag no representa un riesgo genotóxico para los humanos.

Toxicidad reproductiva

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrionario temprano o el desarrollo embrionario fetal en ratas en dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o adolescentes (12-17 años) con PTI con 75 mg/día y equivalente a la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basado en el AUC). Tampoco hubo efectos sobre el desarrollo embrionario fetal en conejos con dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (0,3 a 0,5 veces la exposición clínica humana en pacientes con PTI con 75 mg/día y pacientes con VHC con 100 mg/día). , basado en AUC). Sin embargo, a una dosis tóxica para la madre de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica humana en pacientes con PTI con 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC con 100 mg/día, basado en el AUC) en ratas, el tratamiento con eltrombopag se asoció con

letalidad embrionaria (aumento de la pérdida previa y posterior a la implantación), reducción del peso corporal fetal y del peso uterino grávido en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y reducción del peso corporal fetal en el estudio de desarrollo embrionario fetal. Eltrombopag se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6). Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina en ratas en dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta probada (3 veces la exposición clínica humana en pacientes con PTI a 75 mg/día y 2 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basado en el AUC). En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, no se observaron efectos adversos sobre el embarazo, el parto o la lactancia de ratas hembra F0 con dosis no tóxicas para la madre (10 y 20 mg/kg/día) ni efectos sobre el crecimiento, desarrollo, función neuroconductual o reproductiva de la descendencia (F1). Se detectó eltrombopag en el plasma de todas las crías de rata F1 durante todo el período de muestreo de 22 horas después de la administración del medicamento a las madres F0, lo que sugiere que la exposición de las crías de rata a eltrombopag probablemente se debió a la lactancia.

Fototoxicidad

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 humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI a 75 mg/día y 5 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC a 100 mg/día, basada en el AUC) o fototoxicidad ocular (≥ 4 veces la exposición clínica humana en pacientes adultos o pediátricos con PTI con 75 mg/día y 3 veces la exposición clínica humana en pacientes con VHC con 100 mg/día, basada en el AUC). Además, un estudio de farmacología clínica en 36 sujetos no mostró evidencia de que la fotosensibilidad aumentara después de la administración de 75 mg de eltrombopag. Esto se midió mediante el índice de fototóxicidad retardada. Sin embargo, no se puede descartar un riesgo potencial de fotoalergia ya que no se pudo realizar ningún estudio preclínico específico.

Estudios en animales juveniles

A dosis no toleradas en ratas antes del destete, se observaron opacidades oculares. En las dosis toleradas, no se observaron opacidades oculares (consulte la subsección anterior "Farmacología de seguridad y toxicidad de dosis repetidas"). En conclusión, teniendo en cuenta los márgenes de exposición basados en el AUC, no se puede excluir el riesgo de cataratas relacionadas con eltrombopag en pacientes pediátricos. No hay hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento con eltrombopag en pacientes pediátricos frente a adultos con PTI.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Manitol

Povidona

Isomalta (E 953)

Silicato de calcio

Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Eltrombopag Zentiva 25 mg y 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Eltrompobag Zentiva comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 50 mg

Blísteres de oPA/Al/PVC-Al envasados en cajas que contienen 14, 28 u 84 comprimidos recubiertos con película, o blísteres unidos envasados en cajas que contienen 14x1, 28x1 u 84x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eltrompobag Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
89543

Eltrompobag Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
89544

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)