FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eltrombopag Vivanta 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Eltrombopag Vivanta 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Eltrombopag Vivanta 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.
Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.
Cada comprimido recubierto con película contiene eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Eltrombopag Vivanta 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película de color naranja claro a naranja, redondos, biconvexos, de aproximadamente 7 mm de diámetro, grabados con “ME” en una cara y “13” en la otra.

Eltrombopag Vivanta 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG :comprimidos recubiertos con película, de color azul claro a azul, redondos, biconvexos, de aproximadamente 9 mm de diámetro, grabados con “ME” en una cara y “14” en la otra.

Eltrombopag Vivanta 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película de color marrón, redondos, biconvexos, de aproximadamente 10 mm de diámetro, grabados con “ME” en una cara y “15” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Eltrombopag 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 (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Eltrombopag está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima (ver las 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 con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica y sus complicaciones.

Posología

La pauta posológica de eltrombopag se debe individualizar en base al recuento de plaquetas del paciente. El objetivo del tratamiento con eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas.

El polvo para suspensión oral puede provocar una mayor exposición de eltrombopag que la formulación en comprimidos (ver sección 5.2.). Cuando se cambie de formulación de comprimidos a polvo para suspensión oral, se debe monitorizar semanalmente los niveles de plaquetas durante 2 semanas.

Trombocitopenia inmune (primaria)

Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50 000/µl. Los ajustes de dosis se deben hacer en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas. No se debe utilizar eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos con eltrombopag, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general entre la 1ª y 2ª semana después de iniciar el tratamiento, y disminuyó entre la 1ª y 2ª semana después de la suspensión del tratamiento.

Adultos y población pediátrica de 6 a 17 años
La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día. Para pacientes de ascendencia del Este o Sudeste asiático, el tratamiento con eltrombopag se debe iniciar a 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 el tratamiento con eltrombopag, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50 000/µl, necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se debe monitorizar frecuentemente el perfil hematológico y las pruebas hepáticas, y se debe modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, tal y como se recoge en la Tabla 1. Durante el tratamiento con eltrombopag se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos completos (RSC), incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable (≥ 50 000/µl durante al menos 4 semanas). Posteriormente se deben realizar mensualmente recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuento 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/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día*.
≥ 50 000/µl a ≤ 150 000/µl	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/µl a ≤ 250 000/µl	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis♦.

> 250 000/µl	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea ≤ 100 000/µl, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

* Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
♦Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día disminuir la dosis a12,5 mg una vez al día o 25 mg una vez en días alternos.

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis.

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

Suspensión del tratamiento
Si después de 4 semanas de tratamiento con eltrombopag a dosis de 75 mg una vez al día, el recuento de plaquetas no aumenta hasta alcanzar un nivel suficiente como para evitar un sangrado clínicamente importante, se debe suspender el tratamiento.

De forma periódica, los pacientes deben ser evaluados clínicamente y el médico que le esté tratando debe decidir sobre la continuación del tratamiento de forma individual. En pacientes no esplenectomizados se debe evaluar la esplenectomía. Es posible que la trombocitopenia reaparezca en cuanto se interrumpa el tratamiento (ver sección 4.4).

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

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

En los estudios clínicos, el incremento en el recuento de plaquetas se produjo de forma general en la 1ª semana de inicio del tratamiento con eltrombopag. El objetivo del tratamiento con eltrombopag es alcanzar el nivel mínimo necesario en el recuento de plaquetas que permita iniciar el tratamiento antiviral, cumpliendo con las recomendaciones de la práctica clínica. Durante el tratamiento antiviral, el objetivo del tratamiento con eltrombopag es mantener un nivel en el recuento de plaquetas, normalmente entre 50 000 - 75 000/ µl, que evite complicaciones por riesgo de sangrado. Se debe evitar alcanzar un recuento de plaquetas > 75 000/ µl. Se debe utilizar la mínima dosis de eltrombopag para alcanzar estos niveles. Los ajustes de dosis se deben realizar en función de la respuesta sobre el recuento de plaquetas.

Pauta posológica de inicio
Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg de eltrombopag una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con VHC de ascendencia del Este o Sudeste asiático o en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Monitorización y ajustes de dosis
Los ajustes de dosis con eltrombopag se deben realizar en incrementos de 25 mg cada 2 semanas, y según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral. Antes de iniciar el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas todas las semanas. Una vez se inicie el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que

se debe evitar realizar ajustes de dosis inmediatos de eltrombopag (ver Tabla 2).

Durante el tratamiento antiviral, se pueden producir descensos en el recuento de plaquetas que pueden poner a los pacientes en riesgo de sangrado, por lo tanto, se debe ajustar la dosis de eltrombopag según sea necesario para evitar reducciones de dosis de peginterferón (ver Tabla 2). Durante el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, normalmente alrededor de 50 000 - 75 000/µl. Posteriormente, se deben realizar recuentos sanguíneos completos (RSC) mensuales, incluyendo recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica. Si el recuento de plaquetas excede el nivel deseado, se puede realizar una reducción de la dosis diaria de 25 mg. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis, así como de posteriores ajustes de dosis.

No se debe sobrepasar la dosis de 100 mg de eltrombopag 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/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
≥ 50 000/µl a ≤ 100 000/µl	Usar la menor dosis de eltrombopag necesaria para evitar reducciones de dosis de peginterferón.
> 100 000/µl a ≤ 150 000/µl	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/µl	Suspender el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤ 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 de eltrombopag en días alternos (un día sí, un día no).
♦ 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 dosis de 100 mg no se alcanza el nivel de plaquetas necesario para iniciar el tratamiento antiviral, se debe suspender el tratamiento.

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

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. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 3 semanas desde el inicio del tratamiento con eltrombopag, para poder realizar incrementos de la dosis.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a VHC crónica (escala Child-Pugh ≤ 6). Los pacientes con VHC crónica y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un periodo de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con eltrombopag para poder realizar incrementos de la dosis.

Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y acontecimientos tromboembólicos (ATEs), en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con eltrombopag en la preparación de un procedimiento quirúrgico invasivo y en pacientes con VHC que estén recibiendo tratamiento antiviral (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

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

Pacientes del Este o Sudeste asiático
En pacientes adultos y pediátricos de ascendencia del Este o Sudeste asiático, incluidos los que tienen insuficiencia hepática, se recomienda iniciar el tratamiento con eltrombopag con una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver sección 5.2).

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

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

<u>Forma de administración</u>

Vía oral.
Los comprimidos se deben tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquiera de los siguientes productos: 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 a eltrombopag o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Combinación con medicamentos antivirales de acción directa

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

Riesgo de hepatotoxicidad

La administración de eltrombopag puede causar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad grave, que podría amenazar la vida (ver sección 4.8).

Se deben medir los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis, y mensualmente una vez alcanzada la dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debería analizar la bilirrubina fraccionada. Se deben evaluar las alteraciones de las pruebas en suero de la función hepática, con pruebas repetidas entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones se confirman, se deben monitorizar las pruebas en suero de la función hepática hasta que las alteraciones se resuelvan, se estabilicen o vuelvan a niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si los niveles de ALT aumentan (≥3 veces el límite superior nornal [x LSN], en pacientes con función hepática normal, o ≥3 x valor basal o >5 x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevación de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante ≥4 semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencias de descompensación hepática

Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI o con AAG, se debe utilizar una dosis inicial de eltrombopag menor. Cuando se administre eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática se debe llevar a cabo una estrecha monitorización (ver sección 4.2).

Descompensación hepática (uso de eltrombopag en combinación 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 presentar 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, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) ocurrió 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 en la escala de MELD ≥ 10 en situación basal, 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, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina ≤ 35 g/l) comparado con el conjunto global. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados con el fin de identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar la ficha técnica de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con eltrombopag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento basado en interferón (n = 1 439), 38 de los 955 pacientes (4 %) tratados con eltrombopag, y 6 de los 484 pacientes (1 %) del grupo del placebo experimentaron ATEs. Se notificaron complicaciones trombóticas/tromboembólicas incluyendo acontecimientos venosos y arteriales. La mayoría de los ATEs no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ATE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2 % de los pacientes tratados con eltrombopag frente a < 1 % de los que recibieron placebo). No se ha observado una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la aparición de ATEs. En los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤35 g/l) o puntuación en la escala MELD ≥ 10, el riesgo de ATEs fue 2 veces mayor que en pacientes con niveles altos de albúmina. En los pacientes de ≥ 60 años, el riesgo de ATEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de ATEs.

Se ha identificado que el riesgo de tener ATEs es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) que fueron tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 2 semanas, y que se estaban preparando para un proceso invasivo. Seis de los 143 (4 %) pacientes adultos con EHC que recibieron eltrombopag presentaron ATEs (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 (1 %) pacientes en el grupo de placebo presentaron ATEs (uno en el sistema venoso portal y el otro infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios > 200 000/µl en los 30 días posteriores a la última dosis de eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

En los estudios clínicos de eltrombopag en PTI, se observaron acontecimientos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluyendo, pero no limitándose a factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo. Se debe realizar una estrecha monitorización del recuento de plaquetas y considerar realizar una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento con eltrombopag, si el recuento de plaquetas excede los niveles deseados (ver sección 4.2). En pacientes con riesgo de padecer ATEs de cualquier etiología, se debe considerar el balance beneficio/riesgo.

En el estudio clínico de AAG refractaria no se identificó ningún caso de ATE, sin embargo, no se puede excluir el riesgo de padecer esta reacción en esta población de pacientes debido al bajo número de

pacientes expuestos. Como la dosis más elevada autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar ATEs en esta población de pacientes.

Eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh ≥ 5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag a pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Sangrado tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag

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

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

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, debe examinarse el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de eltrombopag, se debe realizar mensualmente un recuento sanguíneo completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (p. ej. dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

Progresión de síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Existe una preocupación teórica de que los agonistas del R-TPO podrían estimular la progresión de cánceres hematológicos existentes tales como SMD. Los agonistas del receptor de TPO son factores de crecimiento que promueven a la expansión de células progenitoras trombopoyéticas, a su diferenciación y a la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en la superficie de las células del linaje mieloide.

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

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

aquellos pacientes con síntomas sistémicos, o signos anormales como incremento de blastos en sangre periférica.

No se ha establecido la efectividad y la seguridad de eltrombopag para el tratamiento de trombocitopenia asociada al SMD. Eltrombopag no se debe utilizar fuera de estudios clínicos para el tratamiento de latrombocitopenia asociada al SMD.

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

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anormalidades citogenéticas. Se desconoce si eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anormalidades citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico fase II de AAG refractaria con eltrombopag a una dosis inicial de 50 mg/día (escalado cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día) (ELT112523), se observó una incidencia de nuevas anormalidades citogenéticas de un 17,1 % de los pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana del tiempo de estudio hasta la aparición de una anormalidad citogenética fue de 2,9 meses.

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

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

En los pacientes con AAG, refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados, se recomienda que se les realicen un aspirado de médula ósea para examen citogenético antes de empezar el tratamiento con eltrombopag, a los 3 meses del tratamiento y 6 meses después. En el caso de que se detectara una nueva anormalidad citogenética, se debe evaluar la continuidad del tratamiento con eltrombopag.

Cambios oculares

En los estudios toxicológicos de eltrombopag en roedores se observaron cataratas (ver sección 5.3). En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1 439), se notificaron casos de progresión de cataratas pre-existentes en situación basal o incidencia de cataratas en el 8 % del grupo de eltrombopag y en el 5 % del grupo de placebo. En pacientes con VHC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirinia y eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de Grado 1 o 2 (2 % en el grupo de eltrombopag y 2 % en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (pre-retinal), debajo de la retina (sub-retinal), o dentro del tejido de la retina. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario de estos pacientes.

Prolongación del intervalo QT/QTc

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

Pérdida de respuesta a eltrombopag

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

Población pediátrica

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

Eltrombopag es muy coloreado y, por tanto, tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado, en pacientes que toman eltrombopag, decoloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y de creatinina. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, podría ayudar a determinar la validez del resultado volver a realizar la prueba con otro método.

Contenido en 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 de OATP1B1 y BCRP, a 39 sujetos adultos sanos aumentó la $C_{máx}$ de rosuvastatina en plasma un 10 3% (90 % del intervalo de confianza [IC]: 82 %, 126 %) y el $AUC_{0-\infty}$ un 55 % (90 % IC: 42 %, 69 %). También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estatinas junto con eltrombopag, se debe considerar la reducción de dosis de estatinas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estatinas (ver sección 5.2).

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

La administración conjunta de eltrombopag y de los sustratos OATP1B1 (por ej. metotrexato) y BCRP (por ej. topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución (ver sección 5.2).

Sustratos del citocromo P450

En los estudios que utilizan microsomas hepáticos humanos, eltrombopag (hasta 100 µM) mostró no inhibir *in vitro* 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 los sustratos de investigación.
La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día, durante 7 días, a 24 varones sanos, no inhibió o indujo el metabolismo de los sustratos de investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), o 3A4 (midazolam) en humanos. No se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se administran conjuntamente eltrombopag y sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

Inhibidores de proteasa en VHC

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

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

Efectos de otros medicamentos en eltrombopag

Ciclosporina

Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP) se observó una disminución de eltrombopag. La administración concomitante con 200 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{máx}$ y la $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en un 25 % y en un 18 %, respectivamente. La administración concomitante con 600 mg de ciclosporina disminuyó la $C_{máx}$ y la $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en un 39 % y en un 24 %, respectivamente. Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver sección 4.2). Cuando se administre junto con ciclosporina se debe controlar el recuento plaquetario, al menos semanalmente durante 2 a 3 semanas. En función del recuento plaquetario, puede ser necesario tener que aumentar la dosis de eltrombopag.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1 524 mg de hidróxido de aluminio y 1 425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag en plasma en un 70 % (90 % IC: 64 %, 76 %) y la $C_{máx}$ en un 70 % (90 % IC: 62 %, 76 %). Para evitar una reducción significativa en la absorción de eltrombopag debida a la quelación, eltrombopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de tomar cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Lopinavir/ritonavir

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

Inhibidores e inductores de CYP1A2 y CYP2C8

Eltrombopag se metaboliza a través de múltiples vías, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, y UGT1A3 (ver sección 5.2). Es poco probable que los medicamentos que inhiben o inducen una única enzima, afecten de manera significativa a las concentraciones plasmáticas de eltrombopag. Por otro lado, es posible que los medicamentos que inhiben o inducen múltiples enzimas, aumenten (por ej. fluvoxamina) o disminuyan (por ej. rifampicina) las concentraciones de eltrombopag.

Inhibidores de proteasa en VHC

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

Medicamentos para el tratamiento de PTI

Los medicamentos utilizados en los ensayos clínicos en el tratamiento de PTI en combinación con eltrombopag incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combina eltrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de PTI, se debe hacer un seguimiento de los recuentos de plaquetas para evitar que estos se salgan del rango recomendado (ver sección 4.2).

Interacción con alimentos

La administración de los comprimidos o del polvo para suspensión oral de eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (p. ej. comidas que incluyen productos lácteos) redujeron significativamente la $AUC_{0-\infty}$ y $C_{máx}$ en plasma. Sin embargo, la administración de eltrombopag 2 horas antes o 4 horas después de una comida rica en calcio o pobre en calcio [< 50 mg de calcio], no alteró la exposición de eltrombopag en plasma de forma clínicamente significativa (ver la sección 4.2).

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

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

Los alimentos bajos en calcio (< 50 mg de calcio) incluida la fruta, jamón magro, carne de vaca no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadido), zumo de fruta, leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectaron significativamente a la exposición de eltrombopag plasmático, a pesar de su contenido calórico y en grasas (ver las secciones 4.2 y 4.5).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles o son datos limitados, del uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si eltrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que es probable que eltrombopag se secrete en la leche (ver sección 5.3); por tanto no se puede descartar el riesgo en niños a los que se le esté dando el pecho. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o continuar/abstenerse del tratamiento con este medicamento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada a exposiciones comparables a las empleadas en humanos. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo en 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 debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas, incluyendo mareo y falta de atención, cuando se evalúe la capacidad para realizar tareas que requieran juicio, 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, controlados con placebo TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes fueron expuestos a eltrombopag y 179, a placebo, además de los datos de los estudios abiertos ya finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (ver sección 5.1). Los pacientes recibieron la medicación del estudio durante 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas graves más importantes fueron hepatotoxicidad, eventos trombóticos/tromboembólicos. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron al menos en el 10 % de los pacientes fueron: náuseas, diarrea, alanina aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

Se ha comprobado la seguridad de eltrombopag en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI tratados previamente en dos estudios (N = 171) (ver sección 5.1). PETIT2 (TRA115450) fue un estudio de dos partes, doble ciego y abierto, aleatorizado, controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o placebo (n = 29) durante 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 7 semanas. El perfil de reacciones adversas fue comparable al visto en adultos con algunas reacciones adversas adicionales marcadas con ♦ en la tabla de abajo. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos con PTI de más de 1 año (> 3 % y mayor que placebo) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, fiebre, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, odontalgia y rinorrea.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (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, que evaluaron la eficacia y la seguridad de eltrombopag en pacientes con trombocitopenia y con infección del VHC, que por otro lado eran elegibles para iniciar un tratamiento antiviral. En los estudios de VHC, la población de seguridad fueron todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento del estudio doble ciego durante la Parte 2 de ENABLE 1 (tratamiento de eltrombopag n = 450, tratamiento con placebo n = 232) y de ENABLE 2 (tratamiento de eltrombopag n = 506, placebo tratamiento n = 252). Los pacientes se analizaron de acuerdo con el tratamiento recibido (población de 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 frecuentes que ocurrieron en el 10 % de los pacientes fueron: cefalea, anemia, disminución del apetito, tos, náuseas, diarrea, hiperbilirrubinemia, alopecia, prurito, mialgia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema.

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas de los estudios en adultos con PTI (N = 763), de los estudios pediátricos con PTI (N = 171), de los estudios en VHC (N = 1 520), de los estudios AAG (N = 43) y de los informes posautorización de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de estudio en PTI

Clase del sistema orgánico	**Frequencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis♦, infecciones del tracto respiratorio superior♦
	Frecuentes	Faringitis, gripe, herpes labial, neumonia, 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
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, epiteliopatía 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

Clase del sistema orgánico	Frequencia	Reacción adversa
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 orofaringeo♦, rinorrea♦
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, infarto pulmonar, molestia nasal, lesiones ampollosas 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
	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 muscoesquelético, 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
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
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Uncommon	Aumento de la albúmina en sangre, aumento de las proteínas totales, descenso de albúmina en sangre, aumento del pH en orina

Clase del sistema orgánico	Frequencia	Reacción adversa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Poco frecuentes	Quemaduras solares

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

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

‡ Término general que recoge los términos de lesión real aguda y fallo renal

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

Clase del sistema orgánico	Frequencia	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	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	Hiperglucemia, 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, encenfalopatía 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

Clase del sistema orgánico	Frequencia	Reacción adversa
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 cardiaco, edema, edema periférico
	Poco frecuentes	prurito en el lugar de inyección, erupción en el lugar de la inyección, malestar torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre, disminución de peso, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de neutrófilos, incrementos de la Ratio Internacional Normalizada (INR), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento de la glucosa en sangre, descenso de la albúmina en sangre
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

† Término general que recoge los términos de oliguria, fallo renal e insuficiencia renal

Población de estudio con AAG

Clase del sistema orgánico	Frequencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia, infarto esplénico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Sobrecarga de hierro, disminución del apetito, hipoglucemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, vértigos
	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 orofaringeo, rinorrea
	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, sangrado gingival, dolor abdominal

Clase del sistema orgánico	Frequencia	Reacción adversa
	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, escalofrios
	Frecuentes	Astenia, edema periférico, malestar
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos trombóticos/tromboembólicos (ATEs)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados entre los pacientes adultos con PTI que recibieron eltrombopag (N = 446), 17 pacientes experimentaron un total de 19 ATEs, que incluyeron (en orden decreciente de aparición) trombosis venosa profunda (n = 6), embolia pulmonar (n = 6), infarto agudo de miocardio (n = 2), infarto cerebral (n = 2), embolia (n = 1) (ver sección 4.4).

En un estudio controlado con placebo (n = 288, Población de seguridad), tras 2 semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de los 143 (4 %) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron eltrombopag presentaron 7 ATEs en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1 %) pacientes en el grupo de placebo presentaron 3 ATEs. Cinco de los 6 pacientes tratados con eltrombopag presentaron ATEs con un recuento de plaquetas > 200 000/µl.

No se identificaron factores de riesgo específicos en los pacientes que presentaron ATEs, con la excepción de recuentos de plaquetas ≥ 200 000/µl (ver sección 4.4.).

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC (n = 1 439), 38 de los 955 pacientes (4 %) tratados con eltrombopag experimentaron un ATE, y 6 de los 484 pacientes (1 %) en el grupo de placebo experimentaron ATEs. El ATE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2 % de los pacientes tratados con eltrombopag versus < 1 % para el placebo) (ver sección 4.4). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35g/l) o puntuación en la escala MELD ≥ 10, el riesgo de ATEs fue 2 veces mayor que en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de ≥ 60 años el riesgo de ATEs fue 2 veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes.

Descompensación hepática (uso de eltrombopag en combinación con interferón)

Los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En los 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con VHC, se notificó 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 los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/l) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática y el incremento del riesgo de tener un acontecimiento adverso mortal fue 3 veces mayor comparado con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Sólo se debe administrar eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática (ver sección 4.4).

Hepatotoxicidad

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

Estos hallazgos fueron mayoritariamente leves (Grade 1-2), reversibles y no fueron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una alteración de la función del hígado. En los 3 estudios controlados con placebo en adultos con PTI crónica, 1 paciente en el grupo de placebo y 1 paciente en el grupo de eltrombopag experimentó una anomalía en la prueba hepática de Grado 4. En dos estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI crónica, se notificó ALT ≥ 3 x LSN en el 4,7 % y el 0 % de los grupos de eltrombopag y placebo, respectivamente.

En los 2 estudios clínicos controlados en pacientes con HCV, se notificó una ALT o AST > 3 x LSN en el 34 % y 38 % del grupo de eltrombopag y placebo, respectivamente. La mayoría de pacientes que reciban eltrombopag en combinación con un tratamiento de peginterferon/ribavirina experimentará hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó una bilirrubina total de ≥ 1,5 x LSN en el 76 % y 50 % del grupo de eltrombopag y placebo, respectivamente.

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

Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

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

Aumento de reticulina en la médula ósea

A lo largo del programa, ningún paciente presentó evidencia de anomalías en la médula ósea clínicamente relevantes o hallazgos clínicos que indiquen disfunción de la médula ósea. En un pequeño número de pacientes con PTI, se interrumpió el tratamiento debido a la presencia de reticulina en la médula ósea (ver sección 4.4).

Anormalidades citogenéticas

La incidencia de nuevas anormalidades citogenéticas observada en el estudio clínico fase II de AAG refractaria con una dosis inicial de eltrombopag de 50 mg/día (escalado cada 2 semanas hasta un máximo de 150 mg/día) (ELT112523) fue de 17,1 % en pacientes adultos [7/41 (donde 4 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. La mediana de tiempo de la aparición de una anormalidad citogenética en el estudio fue de 2,9 meses.

La incidencia de nuevas anormalidades citogenéticas observada en el estudio clínico fase II de AAG refractaria con una dosis inicial de eltrombopag de 150 mg/día (con modificaciones por raza o edad según

lo indicado) (ELT116826) fue de 22,6 % en pacientes adultos [7/31 (donde 3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7)]. Los 7 pacientes presentaron citogenéticas normales al inicio. Seis pacientes presentaron una anormalidad citogenética a los 3 meses del tratamiento de eltrombopag y uno a los 6 meses.

Neoplasias hematológicas

En un estudio clínico abierto de un solo grupo en AAG, se diagnosticaron tres pacientes (7 %) con SMD tras el tratamiento con eltrombopag. En los dos estudios en marcha (ELT116826 y ELT116643), se diagnosticó SMD o LMA en 1/28 (4 %) y 1/62 (2 %) de los pacientes en cada uno de los estudios.

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 el caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de sobredosis, se debe considerar la administración oral de preparados que contengan cationes metálicos, como preparados de calcio, aluminio o magnesio, para formar quelatos con eltrombopag y limitar su absorción. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas. Se debe reiniciar el tratamiento con eltrombopag de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver sección 4.2).
En los estudios clínicos se notificó un caso de sobredosis en el que un paciente ingirió 5 000 mg de eltrombopag. Las reacciones adversas notificadas incluyeron erupción leve, bradicardia transitoria, elevación de ALT y AST y fatiga. Las enzimas hepáticas medidas entre los Días 2 y 18 después de la ingesta, alcanzaron un pico de 1,6 veces el LSN de AST, 3,9 veces el LSN de ALT y 2,4 veces el LSN de bilirrubina total. El recuento de plaquetas en el día 18 después de la ingesta fue de 672 000/µl, y el recuento de plaquetas máximo fue de 929 000/µl. Todos los acontecimientos se resolvieron sin secuelas tras el tratamiento.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Estudios de trombocitopenia inmune (primaria) (PTI)

La eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratados, se evaluó en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, el estudio RAISE (TRA102537) y el estudioTRA100773B, y en dos ensayos abiertos, REPEAT (TRA108057) y EXTEND (TRA105325. En total, se administró eltrombopag a 277 pacientes con PTI durante al menos 6 meses y 202 pacientes durante al menos 1 año. El estudio TAPER fase II (CETB115J2411) con un solo grupo, evaluó la seguridad y eficacia de eltrombopag y su capacidad para inducir una respuesta sostenida después de la discontinuación del tratamiento en 105 pacientes adultos con PTI que recayeron o no respondieron al tratamiento de primera línea con corticosteroides.

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

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

La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 16 000/µl para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de eltrombopag se mantuvo sobre 50 000/µl en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el día 15. En comparación, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo placebo permaneció < 30 000/µl durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50 000 - 400 000/µl en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag durante el periodo de tratamiento de 6 meses (p < 0,001). El cincuenta y cuatro por ciento (54 %) de los pacientes tratados con eltrombopag y el 13 % de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52 % y un 16 % de los pacientes que respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses.

Tabla 3 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/µl, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con ≥75 % de evaluaciones en el intervalo establecido (50 000 a 400 000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de *p* [a]	< 0,001	
Pacientes con sangrado (Grados 1-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor de *p* [a]	0,012	
Pacientes con sangrado (Grados 2-4 de la OMS) en cualquier momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor de *p* [a]	0,002	

Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de *p* [a]	0,001	
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentaron reducir/interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%)[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 los 63 (33 %) pacientes tratados con eltrombopag que estaban tomando un medicamento para la PTI en situación basal, interrumpieron permanentemente todos los medicamentos para la PTI del estado basal.

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

TRA100773B:
La variable primaria de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta ≥ 50 000/µl en el día 43 desde un valor basal de < 30 000/µl; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas > 200 000/µl se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI previamente tratados se aleatorizaron en proporción 2:1, a eltrombopag (n = 76) o placebo (n = 38).

Tabla 4 Resultados de eficacia del estudio 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 ≥ 50 000/µl después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de < 30 000/µl), 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 aleatorización

En ambos estudios, RAISE y TRA100773B, la respuesta a eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal (≤ 15 000/µl, > 15 000/µl) en la aleatorización.

En los estudios RAISE y TRA100773B, en el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal ≤ 15 000/µl, la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido (> 50 000/□l), 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 recuento de plaquetas basal ≤ 15 000/µl tratados con eltrombopag respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses. Del 42 al 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 seguido de 4 semanas sin tratamiento) demostró que no hay pérdida de respuesta con el uso episódico de múltiples ciclos de eltrombopag.

EXTEND (TRA105325):
En el estudio de extensión, abierto, se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI; 218 pacientes completaron 1 año, 180 completaron 2 años, 107 completaron 3 años, 75 completaron 4 años, 34 completaron 5 años y 18 completaron 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal, fue de 19 000/µl antes de iniciar la administración con eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas al 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio, fueron de 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µ, 119 000/µl y 76 000/µl, respectivamente.

TAPER (CETB115J2411):
Este fue un estudio de fase II con un solo grupo que incluyó a pacientes con PTI tratados con eltrombopag después del fallo con corticosteroides en primera línea, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Se reclutaron un total de 105 pacientes e iniciaron el tratamiento con 50 mg de eltrombopag una vez al día (25 mg una vez al día para pacientes con ascendencia del Este/Sudeste asiático). La dosis de eltrombopag se ajustó durante el período de tratamiento en función de los recuentos de plaquetas individuales con el objetivo de lograr un recuento de plaquetas ≥ 100 000/µl.

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

Análisis de la respuesta sostenida sin tratamiento
La variable primaria fue la proporción de pacientes con respuesta sostenida sin tratamiento hasta el mes 12. Los pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas ≥ 100 000/µl y mantuvieron el recuento de plaquetas alrededor de 100 000/µl durante 2 meses (ningún recuento por debajo de 70 000/µl) fueron aptos para la retirada gradual del tratamiento con eltrombopag y la suspensión permanente del tratamiento. Para que se considerara que había logrado una respuesta sostenida sin tratamiento, el paciente tiene que mantener recuentos de plaquetas ≥30 000/µl, sin eventos hemorrágicos o sin el uso de tratamiento de rescate, tanto durante el período de reducción gradual del tratamiento como tras la suspensión del tratamiento hasta el mes 12.

La duración de la reducción gradual de la dosis fue personalizada dependiendo de la dosis inicial y la respuesta del paciente. En la pauta de reducción gradual de la dosis se recomendaron reducciones de la dosis de 25 mg cada 2 semanas si los recuentos de plaquetas se mantenían estables. Después de reducir la dosis diaria a 25 mg durante 2 semanas, se pasa a 25 mg en días alternos durante 2 semanas hasta la suspensión del tratamiento. En pacientes de ascendencia del Este o Sudeste asiático, la reducción se realizó en disminuciones más pequeñas de 12,5 mg cada dos semanas. En caso de recaída (definida como un recuento de plaquetas < 30 000/µl), se ofreció a los pacientes un nuevo ciclo de tratamiento con la dosis inicial adecuada.

Ochenta y nueve pacientes (84,8 %) alcanzaron una respuesta completa (recuento de plaquetas ≥ 100 0000/µl) (Fase 1, Tabla 5) y 65 pacientes (61,9 %) mantuvieron la respuesta completa durante al menos 2 meses con recuentos de plaquetas no por debajo de 70 000/µl (Fase 2, Tabla 5). Cuarenta y cuatro pacientes (41,9 %) pudieron interrumpir progresivamente el tratamiento con eltrombopag hasta la suspensión del tratamiento manteniendo las plaquetas ≥30 000/µl sin eventos hemorrágicos y sin necesidad de tratamiento de rescate (Fase 3, Tabla 5).

El estudio consiguió la variable primaria al demostrar que el eltrombopag era capaz de inducir una respuesta mantenida sin tratamiento, en ausencia de eventos hemorrágicos o de tratamiento de rescate, en el mes 12 en 32 de los 105 pacientes incluidos (30,5 %; p < 0,0001; IC del 95 %: 21,9, 40,2) (Fase 4, Tabla 5). Al cabo del mes 24, 20 de los 105 pacientes inscritos (19,0 %; IC del 95 %: 12,0; 27,9) mantuvieron la

respuesta sostenida sin tratamiento en ausencia de eventos hemorrágicos o de tratamiento de rescate (Fase 5, Tabla 5).

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

Tras la retirada y la suspensión del tratamiento con eltrombopag, 12 pacientes presentaron una pérdida de la respuesta, 8 de ellos reanudaron la administración de eltrombopag y 7 presentaron una recuperación de la respuesta.

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

Veinte de los 105 pacientes (19,0 %) presentaron eventos hemorrágicos leves o graves durante el tratamiento antes del inicio de la reducción gradual. Cinco de los 65 pacientes (7,7 %) que iniciaron la reducción gradual de la dosis experimentaron eventos hemorrágicos leves o moderados durante la misma. No se produjo ningún evento hemorrágico grave durante la reducción gradual. Dos de los 44 pacientes (4,5 %) a los que se les retiró gradualmente el tratamiento con eltrombopag presentaron eventos hemorrágicos leves o moderados tras la suspensión del tratamiento hasta el mes 12. No se produjo ningún evento hemorrágico grave durante este período. Ninguno de los pacientes que suspendieron el eltrombopag y entraron en el segundo año de seguimiento sufrió un evento de hemorragia durante el segundo año. Durante el seguimiento de 2 años se notificaron dos eventos mortales de hemorragia intracraneal. Ambos eventos se produjeron durante el tratamiento, no en el contexto de la reducción gradual de la dosis. Los eventos no se consideran relacionados con el tratamiento en estudio.

El análisis general de la seguridad es consistente con los datos notificados previamente y la evaluación de beneficio/riesgo del uso del eltrombopag en pacientes con PTI permanece sin cambios.

Tabla 5 Proporción de pacientes con respuesta sostenida sin tratamiento en el mes 12 y 24 (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 ≥ 100 000/µl, 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/µl (sin recuentos	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 ≥ 30 000/µl 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 ≥ 30 000/µl sin eventos hemorrágicos y sin necesidad de tratamiento de rescate	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Sí
Fase 5: Pacientes con una respuesta sostenida sin tratamiento desde el mes 12 al 24, con recuento de plaquetas estable ≥ 30 000/µl 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 de porcentaje (%).
n: Número de pacientes en la categoría correspondiente.
El IC del 95% para la distribución de frecuencias se calculó utilizando el método exacto Clopper-Pearson. La prueba de Clopper-Pearson se utilizó para determinar si la proporción de respondedores era > 15 %. Se notifican el IC y los valores-p.
* Indica la significancia estasdística (unilateral) al nivel de 0,05.

Resultados de la respuesta en el análisis de tratamiento según el tiempo desde el diagnóstico de PTI
Se realizó un análisis ad-hoc en los n = 105 pacientes según el tiempo desde el diagnóstico de PTI para evaluar la respuesta a eltrombopag en las cuatro categorías diferentes de la PTI según el tiempo desde el diagnóstico (PTI de reciente diagnóstico < 3 meses, PTI persistente de 3 a < 6 meses, PTI persistente de 6 meses a ≤ 12 meses y PTI crónica > 12 meses). El 49 % de los pacientes (n = 51) tenían 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 = 15) de > 12 meses.

Hasta la fecha de corte (22-Oct-2021), los pacientes estuvieron expuestos a eltrombopag durante una mediana (Q1-Q3) de duración de 6,2 meses (2,3 - 12,0 meses). La mediana (Q1-Q3) de recuento de plaquetas al inicio fue de 16 000/µl (7 800 - 28 000/µl).

La respuesta del recuento de plaquetas, definida como recuento de plaquetas ≥50 000/µl 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 de reciente diagnóstico, 91 % (95 % IC: 70 % al 99 %) y 94 % (95 % IC: 73 % al 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 % al 98 %) de los pacientes con PTI crónica.

La tasa de respuesta completa, definida como recuento de plaquetas ≥100 000/µl al menos una vez hasta la semana 9 sin tratamiento de rescate, fue del 75 % (95 % IC: 60 % al 86 %) en los pacientes con PTI de reciente diagnóstico, 76 % (95 % IC: 53 % al 92 %) y 72 % (95 % IC: 47 % al 90 %) en los pacientes con PTI persistente (diagnóstico de la PTI de 3 a < 6 meses y 6 a ≤ 12 meses, respectivamente), y 87 % (95 % IC: 60 % al 98 %) en pacientes con PTI crónica.

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

Cuando se evaluó la proporción de pacientes con PTI de reciente diagnóstico y persistente sin sangrado en la semana 4 con la escala de sangrado de la OMS, osciló entre el 88 % y el 95 % en comparación con el 37 % y el 57 % al inicio del estudio. Para los pacientes con PTI crónica fue del 93 % en comparación con el 73 % al inicio del estudio.

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 (p.ej. esplenectomía). Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la seguridad de eltrombopag a largo plazo.

Población pediátrica (de 1 a 17 años de edad)
La seguridad y la eficacia de eltrombopag en pacientes pediátricos se ha investigado en dos estudios.

TRA115450 (PETIT2):
La variable primaria fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de pacientes que recibieron eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron niveles plaquetarios ≥ 50 000/µl durante al menos 6 de 8 semanas (sin tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 durante el periodo aleatorizado de doble ciego. Los pacientes presentaban diagnóstico de PTI crónica de al menos un año de evolución, con refractariedad o recaída tras un tratamiento o con imposibilidad para continuar con otros tratamientos para la PTI por razones clínicas y presentaban recuentos plaquetarios a < 30 000/µl. Se aleatorizaron noventa y dos pacientes en tres cohortes de edades (2:1) con eltrombopag (n = 63) o con placebo (n = 29). La dosis de eltrombopag se ajustó de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con eltrombopag (40 %) en comparación con placebo (3 %) alcanzaron la variable primaria (Razón de Odds: 18,0 [95 % IC: 2,3, 140,9] p < 0,001) que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 6).

Tabla 6 Tasas de respuesta plaquetaria sostenida por cohorte de edad en pacientes pediátricos con PTI crónica

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

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

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

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

TRA108062 (PETIT):
La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios ≥ 50 000/µl al menos una vez entre la semana 1 y la 6 del periodo de aleatorización. Los pacientes fueron diagnosticados con PTI desde al menos 6 meses y eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI con un recuento plaquetario < 30 000/µl (n = 67). Durante el periodo de aleatorización del estudio, se aleatorizaron los pacientes en tres cohortes de edad (2:1) con eltrombopag (n = 45) o placebo (n = 22). La dosis de eltrombopag se ajustó de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales.

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

Se ha observado respuesta sostenida en el 50 % de los respondedores iniciales durante las 20 de las 24 semanas en el estudio PETIT 2 y durante las 15 de las 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 evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el estudio ENABLE 1 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el estudio ENABLE 2 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirinia. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas < 75 000/µl fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas (< 50 000/µl y ≥ 50 000/µl a <75 000/µl), identificación sistemática de ARN del VHC (< 800 000 UI/ml y ≥ 800 000 UI/ml), y genotipo del VHC (genotipo 2/3, y genotipos 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 treinta y un por ciento (31 %) de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de 59 500/µl: el 0,8 %, el 28 % y el 72 % de los pacientes reclutados presentaban recuentos de plaquetas < 20 000/µl, < 50 000/µl y ≥ 50 000/µl respectivamente.

Los estudios presentaban dos fases, una fase previa al tratamiento antiviral y una fase con tratamiento antiviral. En la fase previa al tratamiento antiviral, los pacientes recibieron, de manera abierta, eltrombopag para incrementar el recuento de plaquetas a ≥ 90 000/µl para el estudio ENABLE 1 y ≥ 100 000/µl para el estudio ENABLE 2. La mediana del tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas establecido como objetivo, ≥ 90 000/µl para el estudio ENABLE 1 y ≥ 100 000/µl para el estudio ENABLE 2, fue de 2 semanas.

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

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con eltrombopag (n = 201, 21 %) alcanzaron la RVS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (n = 65, 13 %) (ver Tabla 7). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal (< 50 000 vs > 50 000), carga viral (< 800 000 UI/ml vs ≥ 800 000 UI/ml) y genotipo (2/3 vs 1/4/6)).

Tabla 7 Respuesta Virológica en pacientes con VHC, en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2

	Datos agrupados		**ENABLE 1a**		**ENABLE 2b**	
Pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas adecuado para iniciar el tratamiento antiviral**c**	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**
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 globald	21	13	23	14	19	13
Genotipo ARN VHC						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6e	15	8	18	10	13	7
Niveles de albúminaf						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
Puntuación MELDf						
≥ 10	18	10				
≤ 10	23	17				

a Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2a (180 µg 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)

b Eltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 µg/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)

c El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue ≥ 90 000/µl para el estudio ENABLE 1 y de ≥100 000/µl 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.

d valor de p < 0,05 para eltrombopag frente a placebo

e el 64 % de los pacientes que participaron en los estudios ENABLE 1 y ENABLE 2 presentaban genotipo 1

f Análisis post-hoc

Entre los otros hallazgos secundarios de estos estudios se incluyen: un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con eltrombopag interrumpieron prematuramente el tratamiento antiviral en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

comparación con placebo (45 % vs 60%, p = <0,0001). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de eltrombopag no necesitó reducciones de dosis de tratamiento antiviral comparado con placebo (45 % vs 27 %). El tratamiento con eltrombopag retrasó y redujo el número de reducciones de dosis de peginterferon.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

En un análisis de farmacocinética poblacional se recogieron los datos de la concentración en el tiempo de eltrombopag en plasma en 88 pacientes con PTI en los estudios TRA100773A y TRA100773B y se combinaron con los datos de 111 adultos sanos. En la tabla siguiente se presentan los datos de $AUC_{(0-\infty)}$ y $C_{máx}$ de eltrombopag en plasma estimados para pacientes con PTI (Tabla 8).

Tabla 8 Media geométrica (95 % intervalos de confianza) de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de eltrombopag en plasma en adultos con PTI

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], μg.h/ml	C_{max}[a], μg/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 $C_{máx}$ basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados

En un análisis farmacocinético poblacional de la concentración plasmática de eltrombopag, se combinaron los datos recogidos de 590 pacientes con VHC incluidos en los estudios de fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2, con los datos procedentes de pacientes con VHC incluidos en el estudio fase II TPL102357 y con datos procedentes de sujetos adultos sanos. En la Tabla 9 se presentan para cada dosis estudiada, las estimaciones de la $C_{máx}$ y el $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma para los pacientes con VHC reclutados en los estudios fase III

Tabla 9 Media geométrica (IC 95 %) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en plasma en estado estacionario, en pacientes con VHC crónica

Dosis de eltrombopag (una vez al día)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (μg.h/ml)	$C_{máx}$ (μg/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 $C_{máx}$ 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 con un pico de concentración que ocurre a las 2-6 horas después de la administración oral. La administración de eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como productos lácteos y suplementos minerales, reduce

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

significativamente la exposición a eltrombopag (ver sección 4.2). En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos, eltrombopag polvo para suspensión oral presentó un 22 % más de AUC(0-∞) en plasma que la formulación en comprimidos recubiertos con película. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de eltrombopag tras la administración a humanos. En base a la excreción urinaria y la eliminación de metabolitos en heces, la absorción oral del material relacionado con el medicamento tras la administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag en solución se estimó que es al menos el 52 %.

Distribución

Eltrombopag se une altamente a proteínas plasmáticas humanas (> 99,9 %), predominantemente a albúmina. Eltrombopag es un sustrato de BCRP, pero no es un sustrato para la P-glicoproteína o OATP1B1.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Interacciones farmacocinéticas

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

Aproximadamente el 21 % de una dosis de eltrombopag puede sufrir metabolismo oxidativo. Estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las enzimas responsables de la oxidación de eltrombopag. En base a los estudios *in vitro* e *in vivo*, eltrombopag no inhibe o induce enzimas CYP (ver sección 4.5).

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

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

Los estudios *in vitro* demostraron que eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador (valor IC50 de 2,7 μM [1,2

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

µg/ml]). Los estudios *in vitro* también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (valor IC50 de 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

Se ha estudiado la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de eltrombopag a adultos con insuficiencia renal. Tras la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag fue del 32 % al 36 % menor en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60 % menor en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (eltrombopag activo) para este medicamento que se une altamente a proteínas plasmáticas. Los pacientes con función renal alterada deben utilizar eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo, comprobando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver sección 4.2). No se ha establecido la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave e insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática

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

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con enfermedad hepática crónica (673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología). De los 714 pacientes, 642 presentaban insuficiencia hepática leve, 67 insuficiencia hepática moderada y 2 insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de aproximadamente el 111 % (IC 95 %: 45 % al 283 %) en comparación con voluntarios sanos,mmientras que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentaron unos valores superiores de $AUC_{(0-\tau)}$ de aproximadamente el 183 % (IC 95 %: 90 % al 459 %) en comparación con voluntarios sanos.

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

Raza

La influencia de la etnia de Asia del Este en la farmacocinética de eltrombopag se evaluó utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 de Asia del Este) y 88 pacientes con PTI (18 de Asia del Este). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes de Asia del Este con PTI tuvieron unos valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma aproximadamente un 49 % mayor, en comparación con los pacientes que no eran de Asia del Este, predominantemente caucásicos (ver sección 4.2).

La influencia de grupo étnico del Este o del Sudeste asiático sobre la farmacocinética de eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 de Asia del Este y 69 del Sudeste asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes del Este y Sudeste asiático presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag en plasma de aproximadamente el 55 % en comparación con pacientes de otras razas, predominantemente Caucásicos (ver sección 4.2).

Género

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

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

Edad

La influencia de la edad sobre la farmacocinética de eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 sujetos sanos, 673 pacientes con VHC y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología, con rangos de edad entre los 19 y los 74 años. No hay datos farmacocinéticos sobre el uso de eltrombopag en pacientes ≥ 75 años de edad. En base a las estimaciones del modelo, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) presentaron valores superiores del $AUC_{(0-\tau)}$ 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 de edad)

La farmacocinética de eltrombopag se ha evaluado en dos estudios en 168 pacientes pediátricos con PTI con una dosis diaria: TRA108062/PETIT y TRA115450/PETIT-2. Tras la administración oral el aclaramiento plasmático de eltrombopag aparente aumentó con el incremento del peso corporal. Los efectos de la raza y del género en el aclaramiento de eltrombopag plasmático se estimó que era consistente entre pacientes pediátricos y adultos. Pacientes pediátricos del Este o Sudeste asiático con PTI presentaron aproximadamente un 43 % más de valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag plasmático que pacientes que no eran asiático. Las niñas con PTI tuvieron aproximadamente un 25 % más de valores de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag plasmático que los niños.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 Media geométrica (95 % IC) de los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag een plasma en estado estacionario de pacientes pediátricos con PTI (50 mg en régimen de dosificación de una vez al día)

Edad	**$C_{máx}$ (µg/ml)**	**$AUC_{(0-\tau)}$ (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). $AUC_{(0-\tau)}$ y $C_{máx}$ en base al análisis farmacocinético poblacional post-hoc estimada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas

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

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A ≥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 de100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizando dosis no toleradas, pre-destete, tratadas del día 4 al 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del periodo de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día).

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

La degeneración y/o necrosis de los hepatocitos, a menudo acompañada de un incremento de los niveles de enzimas hepáticas en suero, se observó en ratones, ratas y perros a dosis que se asociaron con morbilidad y mortalidad o dosis que fueron mal toleradas. No se observaron efectos hepáticos tras el tratamiento crónico en ratas (28 semanas) y en perros (52 semanas) a 4 o 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos con PTI y 3 o 2 veces la exposición clínica en humanos de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y dos veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y ≤ 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día.

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

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicidad en la reproducción

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina, el desarrollo embrional temprano o el desarrollo embriofetal en ratas a dosis de hasta 20 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o adolescentes (12-17 años) con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Tampoco hubo efecto en el desarrollo embriofetal en conejos a dosis de hasta 150 mg/kg/día, la dosis más alta probada (de 0,3 a 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y > 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Sin embargo, a una dosis materna tóxica de 60 mg/kg/día (6 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día) en ratas, el tratamiento con eltrombopag se asoció con mortalidad embrionaria (pérdida pre y post-implantación aumentada), peso corporal fetal y peso del útero grávido reducidos en el estudio de fertilidad femenina y una baja incidencia de costillas cervicales y peso fetal reducido en el estudio de desarrollo embriofetal. Solamente se puede utilizar eltrombopag durante el embarazo si los beneficios esperados justician los posibles riesgos para el feto (ver sección 4.6). Eltrombopag no afectó a la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg/kg/día, la dosis más alta probada (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no hubo reacciones adversas en el embarazo, parto o lactancia de la F0 de las ratas hembra a dosis maternas no tóxicas (10 y 20 mg/kg/día) y no hubo efectos en el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o función reproductiva de la descendencia (F1). Se detectó eltrombopag en plasma de todas las crías de rata F1 para todo el periodo de muestreo de 22 horas tras la administración del medicamento a las hembras F0, lo que sugiere que la exposición a eltrombopag de las crías de rata fue probable a través de la lactancia.

Fototoxicidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Estudios de animales juveniles

A dosis no toleradas en ratas pre-destete, se observaron opacidades oculares. En dosis toleradas, no se observaron opacidades oculares (vea la subsección anterior "Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas"). En conclusión, teniendo en cuenta los márgenes de exposición en relación al AUC, no se puede excluir el riesgo de cataratas relacionadas con eltrombopag en pacientes pediátricos. No se han detectado hallazgos en ratas jóvenes que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento de eltrombopag en pacientes adultos vs. pediátricos con PTI.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Manitol (E421)
Povidona (E1201)
Celulosa microcristalina (E460(i))
Carboximetilalmidón sódico
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

25 mg
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

50 mg
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

75 mg
Hipromelosa (E464)
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol (E1521)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Alu/PVC-Alu que contienen 14 o 28 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 84 (3 envases de 28) 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

Vivanta Generics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eltrombopag Vivanta 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.317
Eltrombopag Vivanta 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.318
Eltrombopag Vivanta 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.319

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

Junio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios