

Elopap Eltrombopag 25 mg y 50 mg



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ELOPAP** 25 contiene: Eltrombopag Olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag. Excipientes: manitol, celuloosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo. Cada comprimido recubierto de **ELOPAP** 50 contiene: Eltrombopag Olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag. Excipientes: manitol, celuloosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemorrágicos, antitrombóticos, hematostáticos sistémicos.

Código ATC: B02BX05.

INDICACIONES

Púrpura Trombocitopénica Imune

ELOPAP está indicado para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Imune (idiopática) (PTI) de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico en pacientes mayores de 1 año que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Trombocitopenia asociada a Hepatitis C crónica

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

Anemia Aplásica Grave

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

ELOPAP está indicado para el tratamiento de AAG en primera línea en pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años en combinación con terapia inmunosupresora estándar.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratados, se evaluó en dos estudios Fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo (Estudios 1 y 2), y en dos estudios abiertos (Estudios 3 y 4). En total, se administró Eltrombopag a 277 pacientes con PTI durante al menos 6 meses y a 202 pacientes durante al menos 1 año.
Púrpura Trombocitopénica Imune
Estudios clínicos doble ciego controlados por placebo
En el Estudio 1 se aleatorizaron 197 pacientes con PTI en proporción 2:1, a Eltrombopag (n=135) o placebo (n=62). La aleatorización se estratificó en base al estado de esplenomegalia, el uso de medicamentos para PTI en situación basal^a y el recuento de plaquetas basal. La dosis de Eltrombopag se ajustó durante los 6 meses del período de tratamiento en base a los recuentos de plaquetas individuales. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con 50 mg de Eltrombopag. Desde el día 29 hasta el final del tratamiento, del 15 % al 28 % de los pacientes tratados con Eltrombopag se mantuvieron con una dosis <25 mg, y del 29 al 53 % recibieron 75 mg. Asimismo, los pacientes podían recibir 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 esplenomegalia previa. La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 16000/μl para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de Eltrombopag se mantuvo sobre 50000/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 <30000/μl durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50000- 400000/μl en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes significativamente mayor en el grupo tratado con Eltrombopag durante el período de tratamiento de 6 meses (p<0.001). El 54 % de los pacientes tratados con Eltrombopag y el 13 % de los tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52 % y un 16 % de los pacientes que respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses.

Tabla 1: Resultados de eficacia secundarios del Estudio 1

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas ≥50000 a 400000/μl, media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con ≥ 75% de evaluaciones en el intervalo establecido (50000 a 400000/ 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	

^aModelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

^b21 de los 63 (33 %) pacientes tratados con Eltrombopag que estaban tomando un medicamento para la PTI en situación basal, interrumpieron permanentemente todos los medicamentos para la PTI del estado basal.

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

En el Estudio 2, la variable principal de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como pacientes con PTI que tuvieron un aumento en los recuentos de plaquetas hasta ≥ 50000/μl en el día 43 desde un valor basal de < 30000/μl; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a un recuento de plaquetas > 200000/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 crónica previamente tratados se aleatorizaron en proporción 2:1, a Eltrombopag (n=76) o placebo (n=38).

Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio 2

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Variables principales clave		
Pacientes elegibles para el análisis de eficacia, n	73	37
Pacientes con recuento de plaquetas ≥50000/μl después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal de < 30000/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	

^aModelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

En ambos Estudios 1 y 2, la respuesta a Eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenomegalia y el recuento de plaquetas basal (< 15000/μl o > 15000/μl) en la situación basal.

En los Estudios 1 y 2, en el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal ≤ 15000/μl, la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido (> 50000/μl), aunque en ambos estudios, el 43 % de estos pacientes tratados con Eltrombopag respondieron después de 6 semanas de tratamiento. Además, en el Estudio 1, el 42 % de los pacientes con recuento de plaquetas basal ≤ 15000/μl tratados con Eltrombopag respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses. Del 42 % al 60 % de los pacientes tratados con Eltrombopag en el Estudio 1 recibieron 75 mg desde el día 29 hasta el final del tratamiento. Un estudio abierto de dosis repetidas (3 ciclos de 6 semanas de tratamiento seguido de 4 semanas sin tratamiento) demostró que no hay pérdida de respuesta con el uso episódico de múltiples ciclos de Eltrombopag.

En un estudio de extensión, abierto (Estudio 4), se administró Eltrombopag a 302 pacientes con PTI: 218 pacientes completaron 1 año, 180 completaron 2 años, 107 completaron 3 años, 75 completaron 4 años, 34 completaron 5 años y 18 completaron 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal fue de 19000/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 85000/μl, 85000/μl, 105000/μl, 64000/μl, 75000/μl, 119000/μl y 76000/μl, respectivamente. No se han realizado estudios clínicos que comparen Eltrombopag con otras opciones de tratamiento (por ejemplo, esplenectomía). Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la seguridad de Eltrombopag a largo plazo.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

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

En el Estudio 5 la variable principal fue la respuesta sostenida, definida como la proporción de pacientes que recibieron Eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron niveles plaquetarios ≥ 50000/μl durante al menos 6 de 8 semanas (sin tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 durante el período aleatorizado doble ciego. Los pacientes presentaban diagnóstico de PTI de al menos un año de evolución, con refractariedad o recaída tras un tratamiento o con imposibilidad para continuar con otros tratamientos para la PTI por razones clínicas y se presentaban recuentos plaquetarios < 30000/μl. Se aleatorizaron 92 pacientes en tres cohortes de edades (2-11 con Eltrombopag (n=53) o con placebo (n=29)). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

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

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

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

Los pacientes con Eltrombopag requirieron significativamente menos tratamientos de rescate durante el período de aleatorización que los pacientes con placebo: 19 % (12/63) vs. 24 % (7/29), p=0,032. Al inicio, el 71 % de los pacientes del grupo de Eltrombopag y el 69 % del grupo de placebo notificaron cualquier hemorragia (grados 1- 4 de la OMS). En la semana 12, la proporción de pacientes con Eltrombopag había disminuido las notificaciones de cualquier hemorragia a la mitad del inicio (36%). En comparación, el 55 % de los pacientes con placebo notificaron cualquier hemorragia en la semana 12.

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

En el Estudio 6 la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó recuentos plaquetarios ≥ 50000/μl al menos una vez entre la semana 1 y la 6 del período de aleatorización. Los pacientes que fueron diagnosticados con PTI de al menos 6 meses y eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI inicial con un recuento plaquetario < 30000/μl (n=67). Durante el período de aleatorización del estudio, se distribuyeron los pacientes en 3 cohortes de edad (2-11 con Eltrombopag (n=45) o placebo (n=22)). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

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

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

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

La eficacia y seguridad de Eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por VHC, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el Estudio 7 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el Estudio 8 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas <75000/μl fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas (<50000/μl y ≥50000/μl <75000/μl), identificación sistemática de ARN del VHC (<80000 U/ml y ≥80000 U/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 31 % de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interférón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de 59500/μl el 0,8 %, el 28 % y el 72 % de los pacientes reclutados presentaban recuentos de plaquetas <20000/μl, <50000/μl y ≥50000/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 ≥90000/μl para el Estudio 7 y ≥100000/μl para el Estudio 8. La mediana del tiempo hasta alcanzar el recuento de plaquetas establecido como objetivo, ≥90000/μl para el Estudio 7 y ≥100000/μl para el Estudio 8, fue de 2 semanas.

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

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Eltrombopag (n=201, 21 %) alcanzaron la RVS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (n=65, 13 %) (ver **Tabla 4**). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal (< 50000 vs > 50000), carga viral (< 800000 U/ml vs ≥ 800000 U/ml) y genotipo (2/3 vs 1/4/6).

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

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

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

^bEltrombopag administrado en combinación con peginterferón alfa-2b (1,5 mcg/kg una vez a la semana durante 48 semanas para los estudios 1/4/6; 24 semanas para el genotipo 2/3) más ribavirina (de 800 a 1400 mg diarios, divididos en 2 dosis administradas por vía oral).

^cEl recuento de plaquetas establecido como objetivo fue ≥ 90000/μl para el Estudio 7 y ≥ 100000/μl para el Estudio 8. En el Estudio 7, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 pacientes retiraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.

^dvalor de p <0,05 para Eltrombopag frente a placebo.

^e el 64 % de los pacientes que participaron en los Estudios 7 y 8 presentaban genotipo 1.

^fAnálisis post-hoc.

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

Anemia Aplásica Grave con tratamiento previo

Eltrombopag ha sido estudiado en un estudio clínico abierto de un solo brazo en 43 pacientes con AAG con trombocitopenia refractaria, después de un tratamiento inmunosupresor (TIS) previo con un recuento de plaquetas ≤ 30000/μl.

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

Al inicio del estudio el recuento medio de plaquetas fue de 20000/μl, 6,4 g/dl de hemoglobina, el recuento de neutrófilos de 0,58 × 10⁹/L y el recuento absoluto de reticulocitos de 24,3 × 10⁹/L. El 86 % de los pacientes eran dependientes de transfusiones de plaquetas y el 91 % de los pacientes dependían de las transfusiones de sangre. También se detectaron metabolitos menores debido a la gluconización y la oxidación. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP1A2 y CYP2C8 son responsables del metabolismo oxidativo de Eltrombopag. Las enzimas uridinilglutamiltransferasa (UGT) UGT1A1 y UGT1A3 son responsables de la gluconización y las bacterias en el tracto gastrointestinal bajo pueden ser responsables de la vía de hidrólisis.

Eliminación
Eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La vía principal de eliminación de Eltrombopag es a través de las heces (59 %), con un 31 % de la dosis hallada en orina como metabolitos. No se ha detectado en orina el compuesto principal inalterado (Eltrombopag). La cantidad de Eltrombopag inalterado detectado en heces representa aproximadamente el 20 % de la dosis. La semivida de eliminación de Eltrombopag en plasma es de 21-32 horas.
Interacciones farmacocinéticas
Basado en un estudio en humanos con Eltrombopag radiomarcado, la gluconización juega un papel menor en el metabolismo de Eltrombopag. Los estudios en microsomas hepáticos identificaron UGT1A1 y UGT1A3 como las enzimas responsables de la gluconización de Eltrombopag. Eltrombopag fue un inhibidor *in vitro* de un número de enzimas UGT. No se prevé que existan interacciones de medicamentos clínicamente significativas que incluyan gluconización debido a la limitada contribución individual de las enzimas UGT en la gluconización de Eltrombopag.
Precauciones.
Los estudios *in vitro* demostraron que Eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y un inhibidor del transportador BCRP. En un estudio clínico de interacción de fármacos, Eltrombopag aumentó la exposición del sustrato de OATP1B1 y BCRP rosuvastatina (ver **PRECAUCIONES**). En los estudios clínicos con Eltrombopag, se recomendó una reducción de la dosis de las estatinas en un 50 %. Cuando se administró de forma concomitante con 200 mg de ciclosporina (un inhibidor de BCRP), la C_{max} y el AUC_{0-∞} de Eltrombopag disminuyeron en un 25 % y 18 %, respectivamente. Cuando se administró de forma concomitante con 600 mg de ciclosporina, la C_{max} y el AUC_{0-∞} de Eltrombopag disminuyeron en un 39 % y 24 %, respectivamente.
Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).
La administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag en comprimidos con un desayuno estándar con alto contenido en calcio, rico en grasas, que incluyó productos lácteos redujo el AUC_{0-∞} medio de Eltrombopag plasmático en un 59 % y la C_{max} medio en un 65 %.

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Se ha estudiado la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración a adultos con insuficiencia renal. Luego de la administración de una dosis única de 50 mg, el AUC_{0-∞} de Eltrombopag fue del 32 % al 36 % menor en individuos con insuficiencia renal de leve a moderada y un 60 % menor con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de Eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (Eltrombopag activo). Los pacientes con función renal alterada deben utilizar Eltrombopag con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho, por ejemplo, controlando la creatinina en suero y/o realizando análisis de orina (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Insuficiencia hepática
Se ha estudiado la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración a adultos con insuficiencia hepática. Luego de la administración de una dosis única de 50 mg, el AUC_{0-∞} de Eltrombopag fue un 41 % mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 80 % a 93 % mayor con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad substancial y una superposición en las exposiciones entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos. No se midieron las concentraciones de Eltrombopag no unido a proteínas plasmáticas (Eltrombopag activo). La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con insuficiencia hepática crónica (673 pacientes con VHC y 41 con enfermedad hepática crónica de otro 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-∞} de aproximadamente el 111 % (IC 95%: 45 % - 283 %) en comparación con voluntarios sanos, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentaron unos valores superiores de AUC_{0-∞} de aproximadamente el 183 % (IC 95%: 90 % - 459 %) en comparación con voluntarios sanos. Por ello, Eltrombopag no se debe utilizar en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (Child-Pugh ≥5) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado con trombosis venosa portal (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS**). En pacientes con VHC, se debe iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Raza
La influencia de la etnia del Este Asiático en la farmacocinética de Eltrombopag se evaluó utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 adultos del Este Asiático) y 88 pacientes con PTI (18 adultos del Este Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático (por ejemplo, japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) con PTI, tuvieron unos valores de AUC_{0-∞} de Eltrombopag en plasma aproximadamente un 49 % mayor, en comparación con los pacientes que no eran del Este Asiático, predominantemente caucásicos (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). La influencia del grupo étnico del Este Asiático (como los chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos y tailandeses) sobre la farmacocinética de Eltrombopag, fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con VHC (145 del Este Asiático y 69 del Sur Asiático). En base a las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes del Este Asiático presentaron unos valores superiores del AUC_{0-∞} de Eltrombopag en plasma de alrededor del 55 % en comparación con otras razas, predominantemente caucásicos (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

	Eltrombopag D1-M6 + h-ATG + ciclosporina N= 92
Mes 3, n ^a	88
Respuesta Global, n (%)	66 (75,0)
IC 95 %	(64,6- 83,6)
Respuesta Completa, n (%)	24 (27,3)
IC 95 %	(18,3- 37,3)
Mes 6, n ^a	87
Respuesta Global, n (%)	69 (79,3)

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

En pacientes que responden a cualquier respuesta en las tres líneas, incluida la independencia transfusional, con una duración de al menos 6 semanas, la dosis de **ELOPAG** se puede reducir en un 50 %. Si los recuentos se mantienen estables después de 8 semanas con la dosis reducida, entonces se debe suspender **ELOPAG** y vigilar los recuentos sanguíneos. Si los recuentos de plaquetas caen <30000/l, los de hemoglobina a <9 g/dl o RAN <0.5 x 109 /L, se debe reanudar el tratamiento con **ELOPAG** con la dosis anterior eficaz.

Suspensión del tratamiento

Si no hubiera respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con **ELOPAG**, se debe suspender. Si se detectaran nuevas anomalías citogenéticas, se debe evaluar la conveniencia de continuar con **ELOPAG** (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). Las respuestas excesivas en el recuento plaquetario (ver **Tabla 14**) o se presentaran efectos adversos graves en las pruebas hepáticas requieren también la suspensión del tratamiento con **ELOPAG** (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Anemia Aplásica Grave en primera línea

ELOPAG debe iniciarse simultáneamente con la terapia inmunosupresora estándar.

No debe excederse la dosis inicial de **ELOPAG**

Dosis inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

La dosis inicial recomendada de **ELOPAG** es de 150 mg una vez al día durante 6 meses. Para pacientes adultos y adolescentes con ausencia de la Erit Asitico (por ejemplo, población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), el tratamiento con **ELOPAG** se debe iniciar a una dosis reducida de 75 mg vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de **ELOPAG** es de 75 mg una vez al día durante 6 meses. Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de ascendencia del Erit Asitico (por ejemplo, población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), el tratamiento con **ELOPAG** se debe iniciar a una dosis diaria de 25 mg más una dosis diaria por medio mg durante 6 meses (equivalente a una dosis diaria de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses).

Monitoreo y ajuste de dosis

Se deben monitorear clínicamente los recuentos hematológicos y realizar regularmente pruebas de función hepática durante el tratamiento con **ELOPAG** y modificar la dosis de **ELOPAG** en función del recuento de plaquetas, como se detalla en la **Tabla 14**.

Tabla 14: Ajuste de dosis de ELOPAG en pacientes con Anemia Aplásica Grave en primera línea

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
>200000/µl a <4000000/µl	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el recuento de plaquetas >50000/µl. En pacientes pediátricos <12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg*
<400000/µl	Suspender el tratamiento con ELOPAG durante una semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea >200000/µl, reanudar el tratamiento con ELOPAG con una dosis reducida 25 mg menor (o 12,5 mg en pacientes pediátricos <12 años)*

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

Tabla 15: Ajustes de dosis recomendados en caso de anomalías observadas en las pruebas hepáticas o acontecimientos trombocitopénicos

Acontecimiento	Recomendación
Anomalías en las pruebas hepáticas	Aumento de la ALT >6 x LSN. Suspender el tratamiento con ELOPAG Cuando la ALT sea <5 x LSN, reanudar el tratamiento con ELOPAG con la misma dosis. Aumento de la ALT >6 x LSN después de la reanudación de ELOPAG (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, sepsis y reacciones adversas): Determinar la ALT sea <5 x LSN, reanudar el tratamiento con ELOPAG con la misma dosis. Si la ALT se mantiene en >6 x LSN al repetir los análisis sanguíneos: Suspender el tratamiento con ELOPAG Cuando la ALT sea <5 x LSN, reanudar el tratamiento con ELOPAG con una dosis diaria reducida en 25 mg comparada con la anterior. Si con la dosis reducida reaparece una ALT >6 x LSN: Reducir la dosis diaria de ELOPAG en 25 mg hasta que la ALT sea <5 x LSN. En pacientes pediátricos <12 años, reducir la dosis diaria en un 15 % como mínimo hasta la dosis más cercana que puede administrarse.
Acontecimientos trombocitómicos	Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con ELOPAG. Suspender el tratamiento con ELOPAG pero mantener h-ATG y ciclosporina.

Suspensión del tratamiento

La duración total del tratamiento con **ELOPAG** es de 6 meses.

Las respuestas excesivas en el recuento plaquetario (ver **Tabla 14**) o si se presentaran efectos adversos (ver **Tabla 15**) requieren también la suspensión del tratamiento con **ELOPAG**.

Poblabones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar **ELOPAG** en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática (Child-Pugh >3) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado (ver **ADVERTENCIAS**). Si los recuentos de plaquetas son >50.000/mm³ y la función hepática es estable, se considera necesario utilizar **ELOPAG** en pacientes con PTI y con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un período de 3 semanas desde el inicio del tratamiento con **ELOPAG** para poder realizar incrementos de la dosis.

ELOPAG, para poder realizar incrementos de la dosis. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a VHC crónica (Child-Pugh <3). Los pacientes con VHC crónica o con AAG refractaria y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con **ELOPAG** a dosis de 25 mg una vez al día (ver **FARMACOCINETICA**). En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un período de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con **ELOPAG** para poder realizar incrementos de la dosis.

En el estudio clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento previo con terapia inmunosupresora, se excluyó de la participación a aquellos que tuvieron valores iniciales de AST/ALT >5 x LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con **ELOPAG** y presentan deficiencia hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y el monitoreo estrecho de la función hepática. Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y eventos trombocitómicos en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con **ELOPAG**, en la preparación de procedimientos quirúrgicos invasivos y en pacientes con VHC que están recibiendo tratamiento antiviral (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes de edad avanzada

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

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

Pacientes del Este Asiático

En pacientes con ascendencia del Este Asiático (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), incluidos los de origen hispano, se recomienda iniciar el tratamiento con **ELOPAG** con una dosis reducida de 25 mg una vez al día (ver **FARMACOCINETICA**).

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

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de **ELOPAG** en niños menores de un año con PTI crónica debido a la ausencia de datos suficientes de seguridad y de eficacia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **ELOPAG** en niños y adolescentes (<18 años) con trombocitopenia relacionada con VHC crónica o con AAG refractaria o en <6 años con AAG no tratada previamente con terapia inmunosupresora o sin respuesta de dosis.

Forma de administración

Vía oral

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Elobropag o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

En pacientes trombocitopénicos con VHC y con enfermedad hepática avanzada, definidos como aquellos con niveles bajos de albúmina <35 g/l en puntuación en la escala *Model for End Stage Liver Disease* (MELD),10 existe un mayor riesgo de presentar reacciones adversas, incluyendo trombocitopenia, eventos trombocitómicos, cuando reciben Elobropag 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 RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) o puntación en la escala MELD >10. En estos pacientes, el tratamiento con Elobropag puede presentar riesgos. Antes de instaurar Elobropag para el tratamiento de primera línea en AAG se deben determinar la ALT, AST y bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la **Tabla 14**.

Riesgo de hepatotoxicidad grave

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos. Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática (uso de Elobropag en combinación con interferón)

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados con el fin de identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag 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=1439, 38 de los 955 pacientes (<4 %) tratados con Elobropag, y 6 de los 484 (1 %) del grupo de placebo experimentaron eventos trombocitómicos/ETEs. Se notificaron complicaciones trombóticas/tromboembólicas graves y eventos adversos fatales en la mayoría de los ETEs no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2 % de los pacientes tratados con Elobropag frente a <1 % de los que recibieron placebo). No se ha observado una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la aparición de ETEs. En los pacientes con niveles bajos de albúmina (<35 g/L) o puntuación en la escala MELD >10, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor que en aquellos con niveles altos de albúmina. En los pacientes >60 años, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor en comparación con los más jóvenes. Solo se debe administrar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática (uso de Elobropag en combinación con interferón)

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

requisi 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 Elobropag, se debe hacer un seguimiento estrecho durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los estudios clínicos en VHC, tras la suspensión del tratamiento de peginterferón, ribavirina y Elobropag, se ha notificado una mayor incidencia de sangrado gastrointestinal incluyendo casos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la mortalidad embólica y/o sangrado gastrointestinal.

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

Elobropag puede aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de retícula en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de TPO, no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo.

En la mayoría de los casos, la presencia de retícula en la médula ósea no se debe atribuir al uso de Elobropag, sino a la presencia de anomalías morfológicas existentes. Tras la identificación de una dosis estable de Elobropag, se debe realizar mensualmente un hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre para detectar anomalías morfológicas nuevas (por ejemplo, diastocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenias). Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas o una hipoplasia o citopenias, se debe interrumpir el tratamiento con Elobropag y considerar la realización de una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

Progresión de síndrome mielodisplásico preexistente

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

En estudios clínicos con agonistas del receptor de TPO en pacientes con SMD se observaron casos de incrementos transfusivos en los recuentos de blastos y se observaron 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 médula ósea y una biopsia durante el curso de la enfermedad y del tratamiento, especialmente en pacientes >60 años, y en aquellos con síntomas sistémicos, o signos anormales como incremento de blastos en sangre periférica.

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Elobropag para el tratamiento de trombocitopenia asociada al SMD. Elobropag no se debe utilizar fuera de estudios clínicos, para el tratamiento de la trombocitopenia asociada al SMD.

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

Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si Elobropag aumenta el riesgo de sufrir anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico Fase II de la AAG refractaria con Elobropag a una dosis inicial de 50 mg/día (escalado cada dos semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 17,1 % de los pacientes T7/41 (donde 4 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7). El tiempo promedio de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses.

En un estudio clínico Fase I de AAG refractaria con Elobropag a una dosis de 150 mg/día (con modificaciones según la raza o la edad), se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 22,6 % en los pacientes adultos T7/31 (donde 3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7). Los 7 pacientes tenían una citogenética normal al inicio. Seis de ellos presentaron la anomalía citogenética a los 3 meses de tratamiento con Elobropag, y el restante, a los 6 meses.

En los estudios clínicos de AAG refractaria con Elobropag, se observó un 4,4 % de los pacientes T1/33 se les diagnosticó SMD. El tiempo promedio para el diagnóstico fue de 3 meses desde el inicio del tratamiento con Elobropag, y el restante, a los 6 meses.

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

Alteraciones oculares

En los estudios toxicológicos de Elobropag en roedores se observaron cataratas (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). En los estudios controlados en pacientes con Elobropag en combinación con interferón (n=1439, 38 de los 955 pacientes (<4 %) tratados con Elobropag, y 6 de los 484 (1 %) del grupo de placebo experimentaron ETEs. Se notificaron complicaciones trombóticas/tromboembólicas graves y eventos adversos fatales en la mayoría de los ETEs no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2 % de los pacientes tratados con Elobropag frente a <1 % de los que recibieron placebo). No se ha observado una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la aparición de ETEs. En los pacientes con niveles bajos de albúmina (<35 g/L) o puntuación en la escala MELD >10, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor que en aquellos con niveles altos de albúmina. En los pacientes >60 años, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor en comparación con los más jóvenes. Solo se debe administrar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de daño hepático grave en estudios clínicos. Las elevaciones en las pruebas hepáticas mejoraron o se resolvieron luego de la interrupción o discontinuación del tratamiento con Elobropag. En los estudios clínicos de AAG sin terapia inmunosupresora previa o AAG refractaria no se identificaron casos de disfunción hepática grave, sin embargo, no se puede descartar el riesgo de hepatotoxicidad debido al bajo número de pacientes expuestos.

Como la máxima dosis autorizada está indicada en los pacientes con AAG (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, cabe esperar una dosis hepática inducida por el medicamento en esta población.

Descompensación hepática en pacientes con Elobropag se debe monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<35 g/l) o puntuación en la escala MELD >10 en situación basal.

En los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con Elobropag. En Elobropag en pacientes trombocitopénicos con VHC, la descompensación hepática (especialmente, en forma de ascitis, ictericia, encefalopatía hepática, vómitos hemorrágicos, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Elobropag (11%) que en el de placebo (8%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (<35g/L) o puntuación en la escala de MELD >10 en situación basal, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de eventos adversos fatales en comparación con aquellos que presentaron niveles más altos de albúmina. Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina <35 g/l) comparado con el conjunto global. Solo se debe instaurar Elobropag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se debe consultar el prospecto de interferón para ver los criterios de suspensión del tratamiento. El tratamiento con Elobropag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Se han identificado casos aislados de