

Gesnat®

Eltrombopag 25 mg

Eltrombopag 50 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Gesnat®** 25 mg contiene: Eltrombopag 25 mg (equivalente a Eltrombopag Olamina 31,9 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, manitol, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona k30, estearato de magnesio, hipromelosa, lactosa monohidratd, dióxido de titanio, triacetina, colorante rojo allura c (C1 16035), colorante amarillo tartrazina (C1 19140), colorante azul indigo carmin (C1 73015). Cada comprimido recubierto de **Gesnat®** 50 mg contiene: Eltrombopag 50 mg (equivalente a Eltrombopag Olamina 63,8 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, manitol, almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona k30, estearato de magnesio, hipromelosa, lactosa monohidratado, dióxido de titanio, triacetina, colorante rojo allura c (C1 16035), colorante amarillo tartrazina (C1 19140), colorante azul indigo carmin (C1 73015).

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene lactosa. Contiene Tartrazina como colorante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hemostático. Agonista del receptor de trombopoyetina.

Código ATC: B02BX05.

INDICACIONES

Tratamiento de Trombocitopenia en Pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica (PTI)
Gesnat® está indicado en pacientes mayores de 6 años de edad para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) crónica con respuesta insuficiente a otros tratamientos (como corticosteroides, inmunoglobulinas, esplenectomía).

Gesnat® debe utilizarse sólo cuando el grado de trombocitopenia y la condición clínica incremente el riesgo de sangrado.
Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por hepatitis C crónica (HCV)
Gesnat® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con hepatitis C crónica (HCV), cuando el grado de trombocitopenia impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Gesnat®** en combinación con fármacos antivirales de acción directa (para la hepatitis C) utilizados en ausencia de interferón.

Tratamiento de la Anemia Aplásica Severa (AAS)

Gesnat® está indicado en niños mayores de 6 años y pacientes adultos con anemia aplásica severa (AAS) como tratamiento de primera línea, en combinación con la terapéutica inmunosupresora estándar.

Gesnat® está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica severa (AAS) adquirida que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Gesnat® es agonista del receptor de trombopoyetina, código ATC: B02BX05.

Mecanismo de acción

Eltrombopag actúa sobre el receptor de trombopoyetina, iniciando el envío de señales que estimulan la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y la producción de plaquetas. Las señales emitidas por el receptor de la trombopoyetina (principal citouquina en la producción de plaquetas) mediadas por Eltrombopag son similares, pero no idénticas a las señales provocadas por la trombopoyetina.

Farmacocinética

La farmacocinética de Eltrombopag se evaluó en 88 pacientes con PTI y 111 voluntarios sanos, tras la administración de 30, 50 y 75 mg por día en una toma. El ABC en µg. h/ml fue de 47; 108 y 168 respectivamente y la C_{máx.} µg/ml fue de 3,78; 8,01 y 12,7. (Medias geométricas).

La farmacocinética de Eltrombopag en 590 pacientes con VHC y adultos sanos para dosis únicas de 25, 50, 75 y 100 mg fue: ABC µg.h/ml 118; 166; 301; 354 y la C_{máx.} µg/ml 6,4 (5,97; 6,86); 9,08 (7,96; 10,35); 19,19 (16,81; 21,91) respectivamente (medias geométricas (C95%).

Luego de la administración de Eltrombopag 150 mg a 45 pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento previo junto a terapia inmunosupresora se observaron las siguientes medias geométricas de C_{máx} de 40 µg/ml (44,9% coeficiente de variación media geométrica) y un ABC de 772 µg.h/ml, (47,2% coeficiente de variación media)

Absorción y biodisponibilidad

El máximo nivel plasmático de Eltrombopag se produce 2 a 6 horas después de la toma oral. El nivel plasmático se reduce significativamente si se ingieren antiácidos o productos lácteos con suplementos minerales próximos a la administración de Eltrombopag.

Distribución

Eltrombopag se une a las proteínas plasmáticas en un 99,9% principalmente a albúmina. Es sustrato de BCRP pero no de P-glicoproteína u OATP1B1.

Metabolismo

Eltrombopag se metaboliza por hidrólisis, oxidación y conjugación con ácido glucurónico, glutatión o cisteína produciéndose metabolitos menores. Las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 intervienen en su oxidación y UGT1A1 y UGT1A3 en la glucuronidación. Las bacterias colonicas serían responsables de su hidrólisis.

Eliminación

Eltrombopag es metabolizado luego de su absorción y se elimina en heces (59%), en orina (31%) como metabolitos. El compuesto inalterado no se detecta en orina y en heces representa un 20% de la dosis. La vida media de eliminación en plasma es de 21 a 32 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En adultos con insuficiencia renal leve a moderada 50 mg de Eltrombopag se absorbieron un 32 a 36% menos que en voluntarios sanos y un 60% menos en pacientes con insuficiencia renal grave. Los pacientes con función renal alterada deben utilizar **Gesnat®** con precaución y se debe realizar un seguimiento estrecho (creatininemia, proteinuria).

No se estudió la eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave e insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática

En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve el ABC de Eltrombopag 50 mg fue 41% mayor y en insuficiencia hepática de moderada a grave fue 80 a 93% mayor que en los voluntarios sanos. Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción hepática y los voluntarios sanos.

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

En consecuencia, **Gesnat®** sólo debería utilizarse en pacientes con PTI e insuficiencia hepática ≥ 5 (escala Child-Pugh), evaluando exhaustivamente riesgo beneficio.

En pacientes con VHC se llevó a cabo también un análisis similar en 28 adultos sanos y pacientes con infección por VHC. La mayoría de los pacientes tienen una puntuación de 5 o 6 en la escala de Child-Pugh. Según las estimaciones de este análisis de farmacocinética poblacional, los valores del ABC_{inf} plasmática de Eltrombopag fueron mayores en los pacientes con infección por el HCV que en los voluntarios sanos y aumentan conforme lo hacia la puntuación en la escala de Child-Pugh; en comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con infección por el HCV y disfunción hepática leve presentaron un ABC_{inf} plasmática de Eltrombopag entre un 100% y un 144% mayor. En pacientes con VHC, iniciar **Gesnat®** con una dosis de 25 mg por día.

Raza

En los estudios clínicos se observó que los pacientes de ascendencia asiática con PTI el ABC de Eltrombopag fue un 49% mayor que el observado en pacientes de otras razas, predominantemente caucásicos.

Género

Las mujeres con PTI presentaron niveles de ABC de Eltrombopag un 23% superior al observado en los hombres, sin ajustar por peso corporal. En el caso de mujeres con VHC presentaron valores de ABC 41% superiores a los de pacientes hombres.

Edad

Los estudios clínicos realizados con Eltrombopag incluyeron pacientes de 19 a 74 años de edad. Los pacientes con edades ≥65 años, el ABC de Eltrombopag fue un 41% mayor que en los más jóvenes.

Población Pediátrica (6 a 17 años de edad)

Se analizó el ABC de Eltrombopag en 168 pacientes pediátricos con PTI y se observó que el ABC es un 43% mayor que en adultos y que el aclaramiento plasmático se incrementa proporcionalmente a < edad. Los niños de 6 a 11 de 153 y de 12 a 17 de 103 µg.h/ml. (media geométrica, dosis única de 50 mg).

A su vez las niñas tuvieron un ABC de Eltrombopag que fue 25% mayor que en los varones.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Se observaron cataratas en roedores, que fueron proporcionales a las dosis y tiempo de administración de Eltrombopag. Se observó toxicidad tubular renal en ratas y ratones a dosis muy altas de Eltrombopag a los 14 días de administración y a los 2 años en un estudio de carcinogenicidad. Los efectos de toxicidad tubular renal no se observaron a dosis equivalentes a las usadas en el humano.

La toxicidad hepática preclínica se estudió en ratones, ratas y perros, a dosis mal toleradas y al menos dos veces superiores a las equivalentes en humanos, observándose aumento de enzimas hepáticas y lesiones degenerativas con necrosis en los hepatocitos.

Solo en ratas que recibieron altas dosis de Eltrombopag se observó descenso de reticulocitos e hiperplasia eritroide regenerativa en médula ósea. Esto no se observó en perros y tampoco en dosis repetidas.

En un estudio de toxicidad en ratas con dosis 4 a 6 veces mayor que en humanos, se observó hiperostosis endóstica tras 28 semanas. En dosis hasta 4 veces mayores a las humanas dadas hasta 2 años, no se observaron alteraciones óseas.

Carcinogénesis y mutagénesis

Eltrombopag no provocó efecto carcinogénico en ratas ni ratones que recibieron dosis 2 a 4 veces mayores que las humanas. Eltrombopag no fue mutagénico o clastogénico en ensayos de mutación bacteriana *o in vivo* en ratas en dosis de hasta 7 veces las humanas.

En un estudio *in vivo* en linfoma de ratón Eltrombopag mostró un aumento de frecuencia de mutaciones que fue menor de 3 veces.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que Eltrombopag no representa riesgo genotóxico para humanos.

Toxicidad en reproducción

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina.

Un estudio con dosis alta de 60 mg/kg/día en ratas Eltrombopag se asoció a mortalidad embrionaria, descenso del peso corporal fetal. Por lo tanto, solo se puede administrar Eltrombopag si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos fatales.

No se observaron alteraciones en la reproducción de los machos.

Se realizó un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no observándose alteraciones durante el embarazo, parto o lactancia ni se afectó el crecimiento, desarrollo, neurocomportamiento o funciones reproductivas en su descendencia. Se detectó presencia de Eltrombopag en el suero de las ratas cría, lo que sugiere el paso de Eltrombopag a la leche materna.

Fototoxicidad

Los estudios en roedores no dieron indicios de fototoxicidad, si bien el estudio *in vitro* sugirió ese potencial. Un estudio en humanos no mostró fotosensibilidad aumentada en 36 individuos recibiendo 75 mg de Eltrombopag. Sin embargo, no se puede descartar ese riesgo potencial.

Animales jóvenes

A dosis elevadas de Eltrombopag en ratas luego del destete, se observaron opacidades oculares, por lo que no se puede excluir el riesgo de cataratas en pacientes pediátricos tratados con Eltrombopag.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El inicio y control del tratamiento con **Gesnat®** se debe realizar con la supervisión de un médico con experiencia en hematología o en hepatitis C crónica.

La posología de **Gesnat®** debe adaptarse a cada paciente según el recuento plaquetario. El objetivo no es normalizarlo.

Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica

La administración de **Gesnat®** debe permitir obtener un recuento plaquetario ≥50.000/µl, con la menor dosis. El recuento de plaquetas aumenta tras la primera y segunda semana de inicio del tratamiento y disminuye en el mismo lapso de tiempo al suspenderlo. El objetivo no es normalizar el recuento plaquetario.

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

Comenzar con 50 mg diarios. En caso de pacientes con ascendencia asiática comenzar con 25 mg diarios.

Control y ajuste de dosis

Una vez obtenido el recuento plaquetario ≥50.000/µl necesario para evitar las hemorragias, no sobrepasar la dosis de 75 mg diarios.

Durante el tratamiento con **Gesnat®** evaluar semanalmente recuento de plaquetas, recuento de sangre completo y frotis de sangre periférica, y luego de cada ajuste, al menos durante dos o tres semanas.

Según el recuento plaquetario, se ajustará la dosis de Gesnat®:

• Recuento plaquetario <50.000/µl tras (mínimo) 2 semanas de tratamiento: aumentar dosis diaria de **Gesnat®** en 25 mg o pasar a dosis diaria si tomaban Eltrombopag día por medio. No pasar dosis máxima de 75 mg/día.

• Recuento plaquetario >200.000/µl: disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas antes de realizar nuevos ajustes de dosis si son necesarios. (Si el paciente está tomando 25 mg diarios, reducir a 12,5 mg diarios o a 25 mg día por medio).

• Recuento plaquetario >400.000/µl: interrumpir el tratamiento con **Gesnat®**. Aumentar recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤150.000 /µl reiniciar **Gesnat®** a una dosis diaria más baja (si estaban recibiendo 25 mg al día, considerar tratamiento en días alternos).

• Si se administra medicación concomitante para el tratamiento de la PTI, deberá modificarse la pauta posológica de ésta para evitar el aumento excesivo en el recuento de plaquetas.

Esperar 2 semanas al menos antes de modificar la dosis de **Gesnat®**.

La dosis debe modificarse de a 25 mg una vez por día, ya sea para aumentarla o disminuirla.

Suspensión del tratamiento

Si tras cuatro semanas de tratamiento con **Gesnat®** 75 mg/día el recuento de plaquetas es aún insuficiente para evitar sangrado clínicamente importante, el tratamiento debe suspenderse. Periódicamente el médico debe realizar una evaluación clínica y deberá decidir si continúa el tratamiento individualmente. En pacientes no esplenectomizados deberá evaluarse esta opción de tratamiento. La trombocitopenia puede reaparecer tras suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando **Gesnat®** se administra con medicamentos antivirales revisar las advertencias y contraindicaciones de los mismos. El objetivo del tratamiento con **Gesnat®** es el de permitir el tratamiento óptimo antiviral manteniendo el recuento plaquetario entre 50.000-75.000/µl, evitando el riesgo de sangrado. Evitar un recuento de plaquetas >75.000/µl. Utilizar la mínima dosis posible de **Gesnat®**, ajustando la dosis según los recuentos plaquetarios.

Pauta posológica de inicio

Iniciar con una dosis de 25 mg de **Gesnat®** una vez al día. En pacientes con VHC de ascendencia asiática o en pacientes con insuficiencia hepática leve la dosis de inicio sugerida también es de 25 mg una vez al día.

Control y ajuste de dosis

Por efecto del tratamiento antiviral, puede producirse un descenso del número de plaquetas con aumento del riesgo de sangrado. Por ese motivo previamente se comienza el tratamiento con **Gesnat®**, a la dosis de 25 mg diarios.

Según el recuento plaquetario, se deben realizar incrementos de 25 mg cada 2 semanas, según sea necesario para alcanzar el recuento de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral. Se debe controlar el recuento de plaquetas todas las semanas. Cuando se inicia el tratamiento antiviral el recuento de plaquetas puede caer, por lo que se debe evitar realizar ajustes inmediatos en las dosis de **Gesnat®**. Cada dos semanas se deben realizar los ajustes posológicos que sean necesarios para evitar reducciones de dosis de peginterferón.

Durante el tratamiento antiviral, se debe monitorizar el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable, en alrededor de 50.000-75.000/µl. Posteriormente, 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 en 25 mg. Se recomienda esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis, así como en posteriores ajustes de dosis.

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

Según el recuento plaquetario, se ajustará la dosis de Gesnat® en pacientes con HCV para realizar el tratamiento antiviral:

• Recuento plaquetario <50.000/µl tras (mínimo) 2 semanas de tratamiento: Aumentar dosis diaria de **Gesnat®** en 25 mg o pasar a dosis diaria si tomaban Eltrombopag día por medio. No pasar dosis máxima de 100 mg/día.

• Recuento plaquetario ≥50.000/µl a ≤100.000/µl: Administrar la menor dosis de **Gesnat®** para evitar reducir la dosis de peginterferón.

• Recuento plaquetario >200.000/µl a ≤400.000/µl: Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas antes de realizar nuevos ajustes de dosis si son necesarios. (Si el paciente está tomando 25 mg diarios, reducir a 12,5 mg diarios o a 25 mg día por medio).

• Recuento plaquetario >400.000/µl: Interrumpir el tratamiento con **Gesnat®**. Aumentar la frecuencia de monitorización del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤150.000 /µl reiniciar **Gesnat®** reduciendo 25 mg la dosis diaria.

En los pacientes que estén recibiendo 25 mg una vez al día, considerar 25 mg en días alternos.

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.

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

La administración de **Gesnat®** deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con **Gesnat®** si la respuesta plaquetaria es excesiva o si aparecen alteraciones importantes en las pruebas de función hepática.

Anemia aplásica severa en primera línea

El tratamiento con **Gesnat®** debe iniciarse simultáneamente con la terapia inmunosupresora estándar.

Pauta posológica de inicio

La dosis inicial en adultos y niños de 12 años o más es de 150 mg de **Gesnat®** una vez al día, durante 6 meses. En pacientes de origen asiático, se debe iniciar con una dosis reducida de 75 mg una vez al día.

La dosis sugerida en pacientes de 6 a 11 años es de 75 mg una vez al día durante 6 meses. En pacientes con ascendencia asiática iniciar con dosis de 25 mg diaria más una dosis día por medio de 50 mg (equivalente a 37,5 mg una vez al día) durante 6 meses.

Una vez iniciado el tratamiento con **Gesnat®** controlar regularmente los parámetros hematológicos y hepáticos durante todo el período terapéutico.

La dosis **Gesnat®** puede reducirse en casos con compromiso funcional hepático severo. En los casos de trastorno hepático con ALT o AST con niveles de 6 veces por arriba del límite superior de normalidad (LSN), no iniciar **Gesnat®** hasta que el nivel de transaminasas descienda al menos a <5 veces LSN. Las dosis serían luego de 75 mg diarios durante 6 meses (12 años de edad o mayores), 37,5 mg diarios durante 6 meses (6 a 11 años).

Ajustes de dosis de Gesnat® según los niveles de los recuentos plaquetarios:

• > 200.000/µl y <400.000/µl: reducir en 25 mg diarios cada 2 semanas hasta mantener el recuento plaquetario en ≥50.000 /µl (En menores de 12 años, disminuir la dosis de **Gesnat®** a 12,5 mg).

• >400.000/µl: interrumpir **Gesnat®** durante 1 semana. Cuando el recuento de plaquetas disminuye a <200.000 /µl, reiniciar **Gesnat®** a una dosis diaria reducida en 25 mg o a 12,5 mg en niños menores de 12 años de edad.

Modificaciones de dosis de Gesnat® en caso de episodios tromboembólicos o elevaciones de ALT o AST por encima del Límite Superior de Normalidad (LSN)

• >6 x LSN: discontinuar **Gesnat®** hasta que ALT o AST <5 x LSN. Reiniciar **Gesnat®** a la misma dosis.

• *Incremento >6 x LSN tras reiniciar Gesnat® (no atribuirle a otros factores determinantes como enfermedad del suero, sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):* determinar ALT cada 3 días mínimo. Si se mantiene alto (>6LSN) Discontinuar. Cuando sea <5 x LSN, reiniciar **Gesnat®** a una dosis reducida en 25 mg comparada con la anterior. Si nuevamente ALT o AST sube a >6 x LSN, reducir en 25 mg hasta ALT o AST<5 LSN. En pacientes menores de 12 años de edad, reducir la dosis diaria en al menos 15% de la dosis que puede administrarse.

• *Eventos tromboembólicos (Trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, Infarto de miocardio):* interrumpir **Gesnat®** pero continuar con globulina antitimoicito equina (h-ATq) y ciclosporina. La duración total del tratamiento de **Gesnat®** es de 6 meses.

Anemia Aplásica Severa Refractoria

Usar la menor dosis posible de **Gesnat®** hasta obtener y mantener la respuesta hematológica. Realizarlos ajustes de dosis según el recuento de plaquetas. La respuesta hematológica puede requiree ajustes de dosis.

Dosis Inicial de Gesnat®: iniciar con 50 mg una vez por día. Reducir a 25 mg en pacientes con insuficiencia hepática severa o en descendientes de asiáticos.

Control y ajuste de dosis: la titulación individual de la dosis de **Gesnat®** generalmente llega a 150 mg por día y puede requeriir hasta 16 semanas. Los ajustes se harán cada 2 semanas, con incrementos de 50 mg para llegar a recuentos plaquetarios >50.000/µl. Si el paciente estaba tomando 25 mg/día, primero debe incrementarse a 50 mg/día. No sobrepasar la dosis de 150 mg/día. Realizar regularmente controles clínicos hematológicos y pruebas de función hepática.

El ajuste de dosis de Gesnat® en pacientes con anemia aplásica grave se realiza según los recuentos plaquetarios:

• *Recuento plaquetario <50.000/µl tras (mínimo) 2 semanas de tratamiento:* aumentar dosis diaria de **Gesnat®** en 50 mg/día. No pasar la dosis máxima de 150 mg/día. (Si el paciente tomaba 25 mg/día escalar primero a 50 mg/día).

• *≥200.000/µl a ≤400.000/ µl:* disminuir la dosis diaria en 50 mg. Esperar 2 semanas antes de realizar nuevos ajustes de dosis.

• *>400.000/µl:* suspender el tratamiento con **Gesnat®** durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de ≤150.000/µl reiniciar **Gesnat®** con la dosis diaria reducida en 50 mg.

• *>400.000/µl:* después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de **Gesnat®** suspender definitivamente el tratamiento con **Gesnat®**.

Los pacientes respondedores que mejoran el recuento de glóbulos rojos y nivel de hemoglobina (Hb >10g/dl), glóbulos blancos (con recuento absoluto de neutrófilos >1000/µl) y plaquetas (>50.000/µl) y su dependencia transfusional, durante al menos 8 semanas, pueden recibir la dosis de **Gesnat®** en un 50%. Si los recuentos siguen estables luego de 8 semanas, suspender **Gesnat®** y continuar controlando los recuentos hematológicos. Si los recuentos de plaquetas cayesen a <30.000/µl, los de hemoglobina cayeran a <9 g/dl o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a < 500/µl se puede reanudar el tratamiento con **Gesnat®** con la dosis anterior eficaz.

Suspensión del tratamiento

Si no hubiera respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con **Gesnat®**, suspender el tratamiento. En caso de hallarse nuevas anomalías citogenéticas, evaluar la conveniencia de continuar con **Gesnat®**. Si se observan respuestas excesivas en el recuento plaquetario o anomalías importantes en las pruebas hepáticas deberá suspenderse el tratamiento con **Gesnat®**.

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 **Gesnat®** con precaución y control frecuente, dosando creatininemia y/o realizando análisis de orina.

Insuficiencia hepática

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

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 aumento de fibras de reticulina en la médula ósea. No se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo, al igual que con otros antagonistas del receptor de eritropoyetina.

Antes de iniciar el tratamiento con **Gesnat®**, examinar el frotis sanguíneo periférico, que sigue siendo el “Gold standard” para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de **Gesnat®**, 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 aparición de poiquilocitosis (por 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 **Gesnat®** 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 trombotopoyéticas, a su diferenciación y a la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en la superficie de las células del linaje mielode.

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 mielode 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, por ello, **Gesnat®** no se debe utilizar fuera de estudios clínicos autorizados, 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 anomalidades citogenéticas. Se desconoce si Eltrombopag aumenta el riesgo de sufrir anomalidades citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico en AAG refractaria con Eltrombopag a una dosis inicial de 50 mg/día (escalado cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día), se observó una incidencia de nuevas anomalidades citogenéticas en 7/3 (22,6%) de los pacientes adultos (3 de ellos presentaron cambios en el cromosoma 7). Todos tenían citogenética normal al inicio. Seis de ellos presentó la anomalía citogénica a los 3 meses de tratamiento con Eltrombopag y el séptimo, 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 se recomienda realizar un aspirado de médula ósea para examen citogenético antes de empezar el tratamiento con **Gesnat®**, a los 3 meses del tratamiento y 6 meses después. En el caso de que se detectara una nueva anomalidad citogenética, se deberá evaluar la continuidad del tratamiento con **Gesnat®**.

Cambios oculares

En los estudios toxicológicos de Eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios controlados en pacientes tromboticopénicos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n=1439), 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, ribavirina y Eltrombopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de Grado 1 o 2 (2% en el grupo de Eltrombopag y 2% en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (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 cardíaca. En estudios clínicos en pacientes con PTI y pacientes tromboticopénicos con VHC, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc. Se desconce la significación clínica de estos acontecimientos de prolongación del intervalo QTc.

Pérdida de respuesta a Eltrombopag

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 lo 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de Eltrombopag en otros medicamentos

Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Eltrombopag 75 mg administrado una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, aumentó la C_{máx} de rosuvastatina en plasma un 103% y el AUC un 55%. También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estasinas junto con **Gesnat®**, se debe considerar la reducción de dosis de estasinas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estasinas.

Sustratos de OATP1B1 y BCRP

La administración de Eltrombopag con sustratos OATP1B1 (por ej. metotrexato) y BCRP (por ej. topotecan y metotrexato) debe realizarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450

En estudios con microsomas hepáticos humanos, Eltrombopag no inhibió *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 diclofenac. Eltrombopag no inhibió o indujo el metabolismo de los sustratos de investigación para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), o 3A4 (midazolam) en humanos. Por ello no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se administran conjuntamente **Gesnat®** y sustratos de CYP450.

Inhibidores de proteasa en VHC

No es necesario realizar ajustes de dosis cuando **Gesnat®** se administra de forma conjunta con telaprevir o boceprevir. **Gesnat®** dado con 800 mg de boceprevir cada 8 horas, no alteró el ABC 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 Gesnat®

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. Con 200 mg de ciclosporina disminuyó la C_{máx} y la ABC de Eltrombopag en un 25% y en un 18%, respectivamente. La administración con 600 mg de ciclosporina disminuyó la C_{máx} y la AUC de Eltrombopag en un 39% y en un 24%, respectivamente.

Durante el tratamiento se puede ajustar la dosis de **Gesnat®** en función del recuento plaquetario del paciente. 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 **Gesnat®**.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

La administración de Eltrombopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio) disminuyó el ABC de Eltrombopag en plasma en un 70% y la C_{máx} en un 70%.

Para evitar una reducción significativa en la absorción de Eltrombopag debida a la quelación, **Gesnat®** 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.

Lopinavir/ritonavir

La administración concomitante de Eltrombopag con lopinavir/ritonavir puede causar un descenso en la concentración de Eltrombopag.

Dosis repetidas de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg dos veces al día resultaron en una reducción del ABC de Eltrombopag

en plasma en un 17%, por tanto, se debe tener precaución cuando se administre **Gesnat®** junto con lopinavir/ritonavir. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas, para asegurar un adecuado manejo médico del tratamiento de **Gesnat®** 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. 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

La coadministración de boceprevir y de telaprevir en dosis repetidas, no alteró la exposición plasmática de Eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Medicamentos para el tratamiento de PTI

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de PTI en combinación con Eltrombopag 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 salgan del rango recomendado.

Interacción con alimentos

La administración de los comprimidos o del polvo para suspensión oral de Eltrombopag con una comida con alto contenido en calcio (por ej. comidas que incluyen productos lácteos) redujo significativamente la ABC_{0-∞} y C_{máx} en plasma. Sin embargo, la administración de Eltrombopag 2 horas antes o 4 horas después de una comida rica en calcio no alteró la exposición de Eltrombopag en plasma de forma clínicamente significativa.

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 incluy productos lácteos redujo el ABC en 59% y la C_{máx} en 65%. La reducción del ABC y C_{máx} de Eltrombopag puede reducirse hasta 75 y 79% con una comida con alto contenido en calcio, moderada en grasas y calorías.

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 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), jugo de fruta, leche de soja sin aditivos y cereales sin aditivos, no afectaron significativamente la exposición de Eltrombopag plasmático, independientemente de su contenido calórico y en grasas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se recomienda utilizar **Gesnat®** durante el embarazo.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Lactancia

Se desconoce si Eltrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En animales se ha demostrado que es probable que Eltrombopag secrete en la leche, por lo que 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 **Gesnat®**, 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 de que se afecte la fertilidad en humanos.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Tromboticopenia inmune en pacientes adultos y pediátricos

En el programa de estudios clínicos con Eltrombopag incluye estudios randomizados doble ciego, continuados con estudios de extensión durante 8 años, se evaluó la seguridad de Eltrombopag.

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

En pacientes de 1 a 17 años, se evaluó la seguridad durante 7 semanas. El perfil de reacciones adversas fue similar al de adultos. Las más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, fiebre, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, odontalgia y rinitrea.

Tromboticopenia asociada a hepatitis C Crónica (VHC) en pacientes adultos

La seguridad y eficacia de Eltrombopag en pacientes con VHC y tromboticopenia en pacientes adultos fue evaluada en estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, las reacciones adversas graves más importantes identificadas fueron hepatotoxicidad y eventos trombotícos/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, migraia, fiebre, fatiga, síndromes gripales, astenia, escalofríos y edema.

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

Las reacciones adversas más importantes ocurridas durante el tratamiento con Eltrombopag en pacientes adultos con AAG fueron neutropenia febril e infección/sepsis. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron, al menos en el 10% de los pacientes fueron: cefalea, mareos, tos, dolor orofaríngeo, náusea, diarrea, dolor abdominal, aumento de las transaminasas, artralgia, dolor en las extremidades, fatiga, y pirexia.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de Eltrombopag en sus indicaciones fue evaluada en varios estudios randomizados y controlados con placebo. Las reacciones adversas Se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencia 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 no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas en adultos con PTI

| Reacción adversa | Eltrombopag % | Frecuencia |
|--|------------------------------|----------------|
| <i>Infecciones</i> | | |
| Faringitis | 3,7 | Frecuencia |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | |
| Diarrea | 11,6 | Muy frecuente |
| Náuseas | 11,1 | Muy frecuente |
| Vómitos | 7,4 | Frecuente |
| Seguedad de boca | 1,0 | Frecuente |
| <i>Trastornos oculares</i> | | |
| Cataratas | 5,2 | Frecuente |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | |
| Aumento de alanina amintransferasa | 10,7 | Muy frecuente |
| Hiperbilirrubinemia | 9,9 | Frecuente |
| Aumento de asparato aminotransferasa | 9,8 | Frecuente |
| Daño hepático inducido por medicamentos | 0,1 | Poco frecuente |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | |
| Alopecia | 2,9 | Frecuente |
| Exantema | 1,7 | Frecuente |
| <i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i> | | |
| Dolor de espalda | 8,7 | Frecuente |
| Dolor osteomuscular y torácico osteomuscular | 3,9 | Frecuente |
| Mialgia | 3,9 | Frecuente |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | |
| Eventos tromboembólicos | 4,7 | Frecuente |
| Microangiopatía trombotíca y falla renal aguda | 0,1 | Poco frecuente |

Reacciones adversas observadas en la población pediátrica con PTI

| Reacción adversa | Eltrombopag % | Frecuencia |
|---|------------------------------|---------------|
| <i>Infecciones</i> | | |
| Infección de vías respiratorias altas | 55,1 | Muy frecuente |
| Rinofaringitis | 8,7 | Frecuente |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i> | | |
| Tos | 14,0 | Muy frecuente |
| Dolor bucofaríngeo | 9,7 | Frecuente |
| Rinorrea | 4,3 | Frecuente |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | |
| Dolor abdominal | 26,4 | Muy frecuente |
| Dolor de dientes | 6,1 | Frecuente |
| <i>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</i> | | |
| Fiebre | 16,4 | Muy frecuente |

Reacciones adversas en pacientes con HCV tratados con Eltrombopag e interferón

| Reacción adversa | Eltrombopag % | Frecuencia |
|---|------------------------------|---------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | |
| Anemia | 39,7 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | | |
| Falta de apetito | 16,8 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | |
| Cefalea | 24,2 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos oculares</i> | | |
| Cataratas | 3,2 | Frecuente |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | |
| Tos | 15,6 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | |
| Náuseas | 20,2 | Muy frecuente |
| Diarrea | 18,4 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | |
| Hiperbilirrubinemia | 16,9 | Muy frecuente |
| Falla hepática | 1,1 | Frecuente |
| Daño hepático inducido por medicamentos | 1,2 | Frecuente |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | |
| Prurito | 18,6 | Muy frecuente |
| Alopecia | 11,5 | Muy frecuente |
| Erupción cutánea | 3,6 | Frecuente |
| <i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i> | | |
| Mialgia | 12,5 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración</i> | | |
| Cansancio | 28,6 | Muy frecuente |
| Fiebre | 29,4 | Muy frecuente |
| Escalofríos | 13,1 | Muy frecuente |
| Astenia | 17,0 | Muy frecuente |
| Edema | 10,1 | Muy frecuente |
| Síndrome pseudogripal | 17,4 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | |
| Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa portal) | 3,3 | Frecuente |

Reacciones adversas en pacientes con anemia aplásica severa refractaria

| Reacción adversa | Eltrombopag % | Frecuencia |
|---|------------------------------|---------------|
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | |
| Cefalea | 26,1 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos oculares</i> | | |
| Cataratas | 2,3 | Frecuente |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | |
| Dolor bucofaríngeo | 19,3 | Muy frecuente |
| Tos | 15,2 | Muy frecuente |
| Rinorrea | 7,0 | Frecuente |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | |
| Náuseas | 30,7 | Muy frecuente |
| Diarrea | 19,2 | Muy frecuente |
| Dolor abdominal | 16,6 | Muy frecuente |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | |
| Aumento de transaminasas | 23,6 | Muy frecuente |
| Hiperbilirrubinemia | 7,1 | Frecuente |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | |
| Erupción cutánea | 5,2 | Frecuente |
| <i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i> | | |
| Artralgia | 14,6 | Muy frecuente |
| Dolor en las extremidades | 14,0 | Muy frecuente |
| Espasmos musculares | 9,3 | Frecuente |
| <i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración</i> | | |
| Cansancio | 32,1 | Muy frecuente |
| Mareos | 11,6 | Muy frecuente |
| Fiebre | 14,0 | Muy frecuente |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos trombotícos/tromboembólicos (ATEs)

En pacientes adultos con PTI que recibieron Eltrombopag (n=446), 17 pacientes experimentaron un total de 19 ATEs, que incluyeron trombosis venosa profunda (n=6), embolia pulmonar (n=6), infarto agudo de miocardio (n=2), infarto cerebral (n=2), embolia (n=1).

En otro estudio controlado con placebo (n=288), 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.

En los estudios controlados en pacientes tromboticopénicos 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). 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 ≥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 estudios controlados en pacientes tromboticopénicos con VHC, se notificó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el brazo de Eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina (≤35g/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 **Gesnat®** en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente controlados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática.

Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos controlados de PTI crónica con Eltrombopag, se observaron aumentos de ALT, AST y bilirrubina sérica. Estos hallazgos fueron mayoritariamente leves (Grados 1-2), reversibles y no fueron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una alteración de la función del hígado. En estudios controlados con placebo en adultos con PTI crónica, 1 paciente en el grupo de