

Venta bajo receta
Industria Argentina

ELOPAG® ELTROMBOPAG 25 mg Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ELOPAG® contiene: Eltrombopag Olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN FARMACÉUTICA

Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos.
Código ATC: B02B05.

INDICACIONES

ELOPAG® está indicado para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI) crónica en pacientes mayores de 1 año que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). **ELOPAG®** está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima.

ELOPAG® está indicado para el tratamiento de anemia Aplásica Grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a una o más transfusiones previas o que han recibido varios tratamientos, y no son candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La trombotopoyetina (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 interacta con el dominio transmembrana del receptor de TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares, pero no idénticas a las de la TPO endógena, induciendo la proliferación y diferenciación desde las células madre de la médula ósea.

Eficacia clínica y seguridad

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

Estudios clínicos doble ciego controlados por placebo

En el Estudio 1 se aleatorizaron 197 pacientes con PTI en proporción 2:1, a Eltrombopag (n=135) o placebo (n=62). La aleatorización se estratificó en base al estado de esplenectomía, el uso de medicamentos para PTI en situación basal y el recuento de plaquetas basal. La dosis de Eltrombopag se ajustó durante los 6 meses del período de tratamiento en base a los recuentos de plaquetas individuales. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con 50 mg de Eltrombopag. Desde el día 29 hasta el final del tratamiento, del 15 al 28% de los pacientes tratados con Eltrombopag se mantuvieron con una dosis ≥ 25 mg, y del 29 al 53% recibieron 75 mg. Además, los pacientes podían reducir o aumentar la dosis de Eltrombopag en función de la evaluación de rescate según las directrices locales de práctica clínica habitual. Más de la mitad de todos los pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron ≥ 3 tratamientos para la PTI previos, y el 36% tuvo una esplenectomía previa. La mediana del recuento de plaquetas a nivel basal fue de 186.000/μl para ambos grupos de tratamiento y en el grupo de Eltrombopag se mantuvo sobre 50.000/μl en todas las visitas durante el tratamiento comenzando en el día 15. En comparación, la mediana del recuento de plaquetas en el grupo placebo permaneció < 30.000/μl durante todo el estudio.

Se alcanzó una respuesta de recuento de plaquetas entre 50.000- 400.000/μl en ausencia de medicación de rescate en un número de pacientes con Eltrombopag que se establecieron como medicamento para la PTI en situación basal. El tiempo de tratamiento de 6 meses (p < 0.001). El 54% de los pacientes tratados con Eltrombopag y el 13% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este nivel de respuesta tras 6 semanas de tratamiento. Una respuesta plaquetaria similar se mantuvo durante todo el estudio, con un 52% y un 16% de los pacientes que respondieron al final del período de tratamiento de 6 meses.

Tabla 1: Resultados de eficacia secundaria del Estudio 1

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principales variables secundarias		
Número de semanas acumuladas con recuentos de plaquetas ≥ 50.000 a 400.000/μl. Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes con ≥ 75% de evaluaciones en el intervalo establecido (50.000 a 400.000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor de p*		< 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*		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*		0,002
Pacientes que requieren tratamiento de rescate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor de p*		0,001
Pacientes que reciben tratamiento para PTI en situación basal (n)	63	31
Pacientes que intentan reducir/ interrumpir el tratamiento del estado basal, n (%)	37 (59)	10 (32)
Valor de p*		0,016

* Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

En los estudios 1 y 2, los pacientes con Eltrombopag que se establecieron como medicamento para la PTI en situación basal, interrumperon permanentemente todos los medicamentos para la PTI en situación basal.

En el estado basal, más del 70% de los pacientes con PTI en cada grupo de tratamiento notificaron cualquier rescate en un número de pacientes con Eltrombopag que se establecieron como medicamento para la PTI en situación basal. El tiempo de tratamiento de 6 meses (p < 0.001) 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 ≥ 50.000/μl en el día 43 desde un valor basal de < 30.000/μl; los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematutamente debido a un recuento de plaquetas > 200.000/μl se consideraron respondedores, los que interrumpieron el tratamiento por cualquier otra causa se consideraron no respondedores, con independencia del recuento de plaquetas. Un total de 114 pacientes con PTI 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 ≥ 50.000/μl después de hasta 42 días de dosis (en comparación con el recuento basal < 30.000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valor de p*		< 0,001
Variables secundarias clave		
Pacientes con evaluación de sangrado en el día 43, n	51 (39)	30 (80)
Sangrado (grados 1-4 de la OMS) n (%)	20 (31)	18 (60)
Valor de p*		0,029

* Modelo de regresión logística ajustado para variables de estratificación de aleatorización

En ambos Estudios 1 y 2, la respuesta a Eltrombopag en comparación con placebo fue similar con independencia del medicamento utilizado para la PTI, el estado de esplenectomía y el recuento de plaquetas basal (≤ 15.000/μl, > 15.000/μl) en la aleatorización.

En los Estudios 1 y 2, el subgrupo de los pacientes con PTI y con un recuento de plaquetas en situación basal < 15.000/μl, la mediana de los recuentos de plaquetas no alcanzó el nivel establecido (> 50.000/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 ≤ 15.000/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 el estudio de extensión, abierto. Estudio 4, se administró Eltrombopag a 302 pacientes con PTI. 218 pacientes completaron 1 año, 180 completaron 2 años, 107 completaron 3 años, 75 completaron 4 años, 34 completaron 5 años y 18 completaron 6 años. La mediana del recuento de plaquetas en situación basal fue de 19.000/μl antes de iniciar la administración con Eltrombopag. La mediana de los recuentos de plaquetas al 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio, fueron de 85.000/μl, 85.000/μl, 64.000/μl, 75.000/μl, 119.000/μl y 76.000/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 ≥ 50.000/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 presentaban recuentos plaquetarios a < 30.000/μl. Se aleatorizaron 92 pacientes en tres cohortes de edades (2-1 con Eltrombopag (n=63) o placebo (n=29). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales.

En general, una proporción significativa 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)	13/14 (93%) (13- 95%)	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 hemorrhagia (grados 1- 4 de la OMS). En la semana 12, la proporción de pacientes con Eltrombopag había disminuido las notificaciones de cualquier hemorrhagia a la mitad del inicio (36%). En comparación, el 55% de los pacientes con placebo notificaron cualquier hemorrhagia 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 ≥ 50.000/μl al menos una hora antes de la semana 1 y la 5 del período de aleatorización. Los pacientes eran refractarios o habían recaído al menos a un tratamiento anterior para PTI con un recuento plaquetario < 30.000/μl (n=67). Durante el período de aleatorización del estudio, se distribuyeron los pacientes en 3 cohortes de edad (2-1 con Eltrombopag (n=45) o placebo (n=22). La dosis de Eltrombopag se ajustó de acuerdo con los recuentos plaquetarios individuales. En general, una proporción significativamente mayor de pacientes con Eltrombopag (62%) consiguió la variable primaria (Razón de Odds en comparación con placebo (32%): 4,3 (IC 95%: 1,4- 13,3), p=0,011). Se ha observado respuesta sostenida en el 50% de los respondedores iniciales durante las 20 de las 24 semanas en el Estudio 5 y durante las 15 de las 24 semanas en el Estudio 6.

Estudios en trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica

La eficacia y seguridad de Eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infección por VHC, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En el Estudio 7 se utilizó como tratamiento antiviral peginterferón alfa-2a más ribavirina y en el Estudio 8 se utilizó peginterferón alfa-2b más ribavirina. Los pacientes no recibieron medicamentos antivirales de acción directa. En ambos estudios, los pacientes con un recuento de plaquetas < 75.000/μl fueron reclutados y estratificados por el recuento de plaquetas (< 50.000/μl y ≥ 50.000/μl) a < 75.000/μl), identificación sistemática de ARN del VHC (< 800.000 U/ml y ≥ 800.000 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 el estudio de pacientes con VHC y cirrosis compensada. La mayoría de los pacientes tenían genotipo VHC 1 (64%) y presentaban inicio de fibrosis/ cirrosis. El 31% de los pacientes había recibido tratamiento previo para el VHC, principalmente a base de interferón pegilado más ribavirina. La mediana basal del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento fue de 59.500/μl (IC 95%: el 28% y el 72% de los pacientes reclutados presentaron recuentos de plaquetas < 20.000/μl, < 50.000/μl, y ≥ 50.000/μl, respectivamente.

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

En ambos estudios realizados en pacientes con VHC, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Eltrombopag (n=201, 21%) alcanzaron la RVS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (n=65, 13%) (ver Tabla 4). El aumento en el porcentaje de pacientes que alcanzó la RVS fue consistente entre todos los subgrupos estratificados y aleatorizados (recuento de plaquetas en situación basal < 50.000 vs > 50.000), carga viral (< 800.000 U/ml vs ≥ 800.000 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	1.438/1.520 (95%)	680/715 (95%)	759/805 (94%)			
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Número total de pacientes que entran en la Fase de tratamiento antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
% pacientes que alcanzaron respuesta virológica						
RVS global^d	21	13	23	14	19	13
Genotipo ARN VHC						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Niveles de albúmina^f						
≤ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
Puntuación MELD^g						
≤ 10	18	10				
> 10	23	17				

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

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

^c El recuento de plaquetas establecido como objetivo fue ≥ 90.000/μl para el Estudio 7 y de ≥ 100.000/μl para el Estudio 8. En el Estudio 7, 682 pacientes fueron aleatorizados en la fase de tratamiento antiviral; sin embargo 2 pacientes retraron el consentimiento antes de recibir el tratamiento antiviral.

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

^e el 84% de los pacientes que participaron en los Estudios 7 y 8 presentaban genotipo 1.

^f Análisis post-hoc.

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

Anemia Aplásica Grave

Eltrombopag ha sido estudiado en un estudio clínico abierto de un solo brazo en 43 pacientes con Anemia Aplásica Grave con trombocitopenia refractaria, después de un tratamiento inmunosupresor (TIS) previo y con un recuento de plaquetas < 30.000/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 regimenes TIS, y el 50% recibieron al menos 3 regimenes 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 20.000/μl, 8,4 g/dl de hemoglobina, el recuento de neutrófilos de 0,58 x 10⁹/l, y el recuento absoluto de reticulocitos 24,3 x 10³/l. El 80% de los pacientes eran dependientes de transfusiones de hemáticas y el 91% de plaquetas. La mayoría de los pacientes (64%) había recibido al menos dos tratamientos inmunosupresores previos. Al inicio del estudio, tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas.

El estudio de extensión, abierto con una respuesta hematológica valorada después de 12 semanas de tratamiento con Eltrombopag. La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento del recuento de plaquetas en 20.000/μl o por encima del nivel inicial de 20.000/μl o recuento de plaquetas estable con independencia de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina de 1,5 g/dl o una reducción en 4 unidades de recuento de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento de un 100% del recuento absoluto de neutrófilos o > 0,5 x 10⁹/l. La tasa de respuesta hematológica fue de 40% (17/43 pacientes (IC 95%: 25-56)), la mayoría respondió a una línea (13/17, 76%) a la semana 12, mientras que 3 a dos líneas y 1 a las tres líneas. Si no se observó respuesta hematológica o independencia a las 16 semanas se interrumpió el tratamiento a la semana 12. El 80% de los pacientes dependientes de transfusiones de hemáticas y el 91% de plaquetas. La mayoría de los pacientes (64%) había recibido al menos dos tratamientos inmunosupresores previos. Al inicio del estudio, tres pacientes presentaron anomalías citogenéticas.

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 regimenes TIS, y el 50% recibieron al menos 3 regimenes 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%.

FARMACOCINÉTICA

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

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

Dosis de Eltrombopag, una vez al día	N	AUC _{0-∞} ^a , μg·h/ml	C _{max} , α, μg/ml
30 mg	28	47 (39- 58)	3,78 (3,18- 4,49)
50 mg	34	108 (88- 134)	8,01 (6,73- 9,53)
75 mg	26	168 (143- 198)	12,7 (11,0- 14,5)

a - AUC_{0-∞} y C_{max} basados en la farmacocinética poblacional después de los estimados.

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

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

Dosis de Eltrombopag (una vez al día)	N	AUC _{0-∞} ^a , μg·h/ml	C _{max} ^b , μg/ml
25 mg	330	118 (109- 128)	6,40 (5,97- 6,86)
50 mg	119	166 (143- 192)	9,08 (7,96- 10,35)
75 mg	45	301 (250- 363)	16,71 (14,26- 19,58)
100 mg	96	354 (304- 411)	19,19 (16,81- 21,91)

Datos presentados como media geométrica (IC 95%).

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

Absorción y biodisponibilidad

Eltrombopag se absorbe con un pico de concentración que ocurre a las 2-6 horas después de la administración oral. La administración de Eltrombopag junto con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes como líquidos y suplementos minerales redujo significativamente la biodisponibilidad oral absoluta de Eltrombopag tras la administración en humanos.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Se deben medir los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Etlorobopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis, y mensualmente una vez alcanzada la dosis estable. Etlorobopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debería analizar si es a expensas de la fracción directa o indirecta. Se deben evaluar las alteraciones del hepatograma con pruebas de repetición entre los 3 y los 5 días siguientes. Si las alteraciones no continúan, se deben monitorizar hasta que las repeticiones se resuelvan, se establezca o vuelvan a niveles basales. Se debe interrumpir el tratamiento con Etlorobopag si los niveles de ALT aumentan (≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal, $o > 3$ x valor basal $o > 5$ x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevación de transaminasas en tratamientos previos) y son:

- progresivos, o
- persistentes durante 2 semanas, o
- acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
- acompañados de síntomas de daño hepático o evidencias de descompensación hepática.

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

Descompensación hepática (uso de Etlorobopag en combinación con interferón)
Descompensación hepática en pacientes con hepatitis C crónica: se deben monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos (≤ 35 g/L) o puntuación en la escala MELD ≥ 10 en situación basal. Los pacientes con VHC crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombotocíticos con VHC, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en el brazo de Etlorobopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 35 g/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 pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una RVS frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina ≤ 35 g/L) comparado con el conjunto global. Sólo se debe administrar Etlorobopag 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 Etlorobopag debe interrumpirse si el tratamiento antiviral se suspende por descompensación hepática.

Complicaciones tromboticas/tromboembolicas
En estudios controlados en pacientes trombotocíticos con VHC que recibieron tratamiento basado en interferón (n=1.439), 38 de los 955 pacientes (4%) tratados con Etlorobopag, y 6 de los 484 pacientes (1%) del grupo de placebo experimentaron eventos tromboembólicos (ETEs). Se notificaron complicaciones tromboticas/tromboembolicas incluyendo eventos venosos y arteriales. La mayoría de los ETEs no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con Etlorobopag 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 pacientes con niveles altos de albúmina. En los pacientes de > 60 años, el riesgo de ETEs fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes. Sólo se debe administrar Etlorobopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para identificar signos y síntomas de ETEs.

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

En los estudios clínicos de Etlorobopag en PTI, se observaron eventos tromboembólicos con recuentos de plaquetas bajos y normales. Se debe tener precaución cuando se administre Etlorobopag a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo incluyendo, pero no limitándose a factores hereditarios (por ejemplo, Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ejemplo, deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, uso de anticoagulantes hormonales y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo. Se debe realizar un estrecho monitoreo del recuento de plaquetas y considerar realizar una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento con Etlorobopag, si el recuento de plaquetas excede los niveles basales o si aumenta el riesgo de hemorragias, llegando en algunos casos a producir sangrado. Este riesgo es mayor si el tratamiento con Etlorobopag se interrumpe en pacientes de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Si se interrumpe el tratamiento con Etlorobopag, se recomienda que el tratamiento para la PTI se reinicie de acuerdo con las guías actuales de tratamiento. Adicionalmente se podrá requerir la interrupción del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con Etlorobopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los estudios clínicos en VHC, tras la suspensión del tratamiento de peginterferón, ribavirina y Etlorobopag, se ha notificado una mayor incidencia de sangrado gastrointestinal incluyendo eventos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados para identificar cualquier signo o síntoma de sangrado gastrointestinal.
Formación de reticulinas en la médula ósea y riesgo de fibrosis en la médula ósea
Etlorobopag puede aumentar el riesgo de formación de fibras de colágeno en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de TPO, no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo. Antes de iniciar el tratamiento con Etlorobopag, se debe examinar el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de Etlorobopag, se debe realizar mensualmente un hemograma completo, incluyendo un recuento de plaquetas. Después de observar células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (por ejemplo, dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos irremoludos) o citopenias[6]. Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (citopenias), se debe interrumpir el tratamiento con Etlorobopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, para evaluar una lesión por formación de reticulinas y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con Etlorobopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los estudios clínicos en VHC, tras la suspensión del tratamiento de peginterferón, ribavirina y Etlorobopag, se ha notificado una mayor incidencia de sangrado gastrointestinal incluyendo eventos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados para identificar cualquier signo o síntoma de sangrado gastrointestinal.
Formación de reticulinas en la médula ósea y riesgo de fibrosis en la médula ósea
Etlorobopag puede aumentar el riesgo de formación de fibras de colágeno en la médula ósea. Al igual que con otros agonistas del receptor de TPO, no se ha establecido todavía la relevancia de este hallazgo. Antes de iniciar el tratamiento con Etlorobopag, se debe examinar el frotis sanguíneo periférico para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares. Tras la identificación de una dosis estable de Etlorobopag, se debe realizar mensualmente un hemograma completo, incluyendo un recuento de plaquetas. Después de observar células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (por ejemplo, dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos irremoludos) o citopenias[6]. Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (citopenias), se debe interrumpir el tratamiento con Etlorobopag y considerar hacer una biopsia de médula ósea, para evaluar una lesión por formación de reticulinas y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con Etlorobopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

Progresión de sindrome mielodisplásico (SMD) existentes
Los agonistas del receptor de TPO son factores de crecimiento que promueven la expansión de células madre trombotopoyéticas, su diferenciación y producción de plaquetas. El receptor de TPO es usado predominantemente en la superficie de las células de la línea mielocítica. En la presencia de un agonista del receptor de TPO pueden estimular la progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes como los SMD. En estudios clínicos con agonistas del receptor de TPO en pacientes con SMD se observaron casos de incrementos transitorios en los recuentos de blastos y se notificaron casos de progresión de la enfermedad de SMD a leucemia mielocida 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 trombotocipenia, 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 de 60 años, y en aquellos con síntomas sistémicos, o signos anormales como incremento de blastos en sangre periférica.

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Etlorobopag para su uso en otras enfermedades que cursan con trombotocipenia entre las que se incluyen la trombotocipenia inducida por quimioterapia o el SMD. Etlorobopag no se debe utilizar fuera de estudios clínicos. Los estudios de la trombotocipenia asociada a SMD o para el tratamiento de cualquier otra causa de trombotocipenia que no sean las indicaciones autorizadas.
Anormalidades citogenéticas y progresión de SMD/LMA en pacientes con AAG
Se sabe que en los pacientes con AAG pueden aparecer anomalías citogenéticas. Se desconoce si Etlorobopag aumenta el riesgo de estas anomalías citogenéticas en los pacientes con AAG. En un estudio clínico Fase II de AAG con Etlorobopag, se observó una incidencia de nuevas anomalías citogenéticas de un 19% de los pacientes [8/43 (donde 5 de ellos tuvieron cambios en el cromosoma 7)]. El tiempo promedio de estudio hasta la aparición de una anomalía citogenética fue de 2,9 meses. En los estudios clínicos de AAG con Etlorobopag, el 4% de los pacientes (5/133) se les diagnosticó SMD. El tiempo promedio para el diagnóstico fue de 3 meses desde el inicio del tratamiento con Etlorobopag.

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

Alteraciones oculares
En los estudios toxicológicos de Etlorobopag en roedores se observaron cataratas (ver **PRECAUCIONES**). En los estudios controlados en pacientes trombotocíticos con VHC que recibieron tratamiento con interferón (n=1.439), se notificaron casos de progresión de cataratas presbiciales o hallazgos incidentales de cataratas en el 8% de los pacientes del grupo de Etlorobopag y en el 5% del grupo de placebo. En pacientes con VHC que recibieron tratamiento con interferón, ribavirina y Etlorobopag, se han notificado hemorragias en la retina, la mayoría de grado 1 o 2 (2% en el grupo de Etlorobopag y 2% en el grupo de placebo). Las hemorragias se produjeron en la superficie de la retina (periférica, 2/29 (fluoroprenol), o 3/44 (midazolam)) en humanos. Se recomienda realizar un seguimiento oftalmológico rutinario de estos pacientes.

Prolongación del intervalo QTc/QTc
En un estudio del intervalo QTc en voluntarios sanos que recibieron dosis de 150 mg de Etlorobopag al día, no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la repolarización cardíaca, estas citaciones clínicas en pacientes con PTI y pacientes trombotocíticos con VHC, se han notificado episodios de prolongación del intervalo QTc. Se desconoce el significado clínico de estos acontecimientos de prolongación del intervalo QTc.

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

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

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Combinación con medicamentos antivirales de acción directa
No se ha establecido la eficacia y seguridad de Etlorobopag en combinación con medicamentos antivirales de acción directa aprobados para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica.

Efectos de Etlorobopag en otros medicamentos
Inhibidores de la HMG CoA reductasa
Los estudios in vitro demostraron que Etlorobopag no es un sustrato del OATP1B1, sino que es un inhibidor de este transportador. Los estudios in vitro también demostraron que Etlorobopag es sustrato e inhibidor BCRP. La administración de 75 mg de Etlorobopag una vez al día, durante 5 días, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, sustrato de OATP1B1 y BCRP, a 39 voluntarios adultos sanos aumentó la C_{max} de rosuvastatina en plasma un 103% (IC 90%: 82- 126%) y el AUC_{0-24} un 55% (IC 90%: 42- 69%). También se esperaron interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Cuando se administran estas juntas con Etlorobopag, se debe considerar la reducción de dosis de estas y realizar un seguimiento cuidadoso para detectar reacciones adversas atribuibles a las estatinas (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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

Sustratos del citocromo P450
En los estudios que utilizan microsomas hepáticos humanos, Etlorobopag (100 μM) mostró no inhibir in vitro las enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, y 4A9/11, pero sí inhibió CYP2C8 y CYP2C9 utilizando para la medición paclitaxel y diclofenaco como los sustratos de investigación. La administración de 75 mg de Etlorobopag una vez al día, durante 7 días, a 24 varones sanos, no inhibió o indujo el metabolismo de los sustratos de investigación para 142 (cafeína), 209 (fluoroprenol), o 344 (midazolam)) en humanos. No se esperen interacciones clínicamente significativas cuando se administran conjuntamente Etlorobopag y sustratos de CYP450 (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Inhibidores de proteasa en VHC
No es necesario realizar ajustes de dosis cuando Etlorobopag se administra de forma conjunta con telaprevir o bocoprevir. La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de Etlorobopag con 750 mg de telaprevir cada 8 horas, no alteró la exposición plasmática de telaprevir. La administración conjunta de una dosis única de 200 mg de Etlorobopag con 800 mg de bocoprevir cada 8 horas, no alteró el AUC_{0-24} de bocoprevir, pero incrementó el C_{max} en un 20% y disminuyó el C_{min} en un 30%. No se ha establecido la relevancia clínica de la disminución en el C_{min} , por lo que se recomienda un mayor monitoreo clínico y analítico sobre la supresión del VHC.

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

Cationes polivalentes (quelación)
Etlorobopag forma quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de Etlorobopag con un antiácido que contiene un catión polivalente (1.524 mg de hidróxido de aluminio y 1.425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el AUC_{0-24} de Etlorobopag en un 70% (IC 90%: 64- 76%) y el C_{max} en un 70% (IC 90%: 64- 76%). Este efecto no es clínicamente significativo a la absorción de Etlorobopag debido a la quelación. Etlorobopag se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de tomar antiácidos, lácteos o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

Lopinavir/ritonavir
La administración conjunta de Etlorobopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un descenso en la concentración de Etlorobopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Etlorobopag con dosis repetidas de LPV/RTV de 400/100 mg dos veces al día resultó en una reducción del AUC_{0-24} de Etlorobopag en plasma en un 77% (IC 90%: 67- 28,6%). Por ello, se debe tener precaución cuando se administra Etlorobopag junto con LPV/RTV. Se debe hacer un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas, para asegurar un adecuado manejo médico del tratamiento de Etlorobopag cuando se inicio o se interrumpe el tratamiento con LPV/RTV.
Inhibidores e inductores de CYP2A2 y CYP2C8
Etlorobopag se metaboliza a través de múltiples vías, incluyendo CYP2A2, CYP2C8, UGT1A1, y UGT1A3 (ver **FARMACOCINÉTICA**). Es poco probable que los medicamentos que inhiben o inducen una única enzima, afecten de manera significativa a las concentraciones plasmáticas de Etlorobopag. Por otro lado, es posible que los medicamentos que inhiben o inducen múltiples enzimas aumenten (por ejemplo, fluvoxamina) o disminuyan (por ejemplo, rifampicina) las concentraciones de Etlorobopag.
Inhibidores de proteasa en VHC
Los resultados de un estudio farmacocinético de interacción entre medicamentos mostraron que la administración de dosis repetidas de 800 mg de bocoprevir cada 8 horas o 750 mg de telaprevir cada 8 horas, con una única dosis de 200 mg de Etlorobopag, no alteró la exposición plasmática de Etlorobopag de forma clínicamente significativa.

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

Interacción con alimentos
La administración de los comprimidos de Etlorobopag con una comida con alto contenido en calcio (por ejemplo, comidas que incluyen productos lácteos) reducen significativamente el AUC_{0-24} y C_{max} en plasma. Sin embargo, la administración de Etlorobopag con una comida con alto contenido en calcio o pobre en calcio (< 5 mg de calcio), no alteró la exposición de Etlorobopag en plasma de forma clínicamente significativa (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

Embarazo
No hay datos disponibles o los existentes son muy limitados en relación con el uso de Etlorobopag en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.
No se recomienda utilizar Etlorobopag durante el embarazo.
Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
No se recomienda el uso de Etlorobopag en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos eficaces.

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

Fertilidad
La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada a exposiciones comparables a las empleadas en humanos. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo en humanos (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).
Datos preclínicos sobre seguridad
Etlorobopag no estimula la producción de plaquetas en ratones, ratas o perros por la especificidad única del receptor de TPO. Por ello, los datos de estos animales no modelan por completo las reacciones adversas potenciales relacionadas con la farmacología de Etlorobopag en humanos, incluyendo los estudios de reproducción y carcinogenicidad.

Se detectaron en roedores cataratas relacionadas con el tratamiento y fueron dosis y tiempo dependientes. A > 6 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 3 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 6 semanas de tratamiento y en ratas después de 18 semanas de tratamiento. A una exposición clínica ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición clínica 2 veces mayor a la exposición clínica en humanos adultos o pediátricos basada en el AUC de pacientes con PTI a dosis de 75 mg/día, y equivalente a una exposición clínica 2 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día). Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas, a exposiciones que se asocian generalmente con morbilidad y mortalidad. La toxicidad tubular también se observó en un estudio de carcinogenicidad oral a 2 años en ratones, a dosis de 26, 75 y 150 mg/kg/día. Los efectos fueron menos graves a dosis más bajas y se observó un espectro de cambios regenerativos. La exposición a dosis de 75 mg/kg/día durante los días 1,2 o 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes adultos o pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día, y a 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes con VHC a dosis de 100 mg/día, y no se observaron efectos renales en ratas tras 28 semanas o en perros tras 52 semanas de tratamiento y en ratas tras 28 semanas de tratamiento. En ratas jóvenes utilizadas para el estudio, la aparición de cataratas en la edad 43 \pm 32 (aproximadamente equivalente a 2 años en humanos al final del período de dosificación) se observaron opacidades oculares (no se realizó histología) a una exposición 9 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI a dosis de 75 mg/día. Sin embargo, las cataratas no se observaron en ratas jóvenes con dosis toleradas a una exposición 5 veces mayor de la máxima exposición clínica en humanos basada en el AUC de pacientes pediátricos con PTI. No se han observado cataratas en perros adultos tras 52 semanas de dosificación (a una exposición