



Fenilhidrazona de efecto antihemorrágico. Actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina (r-TPO) interaccionando con su dominio transmembrana e iniciando un proceso en cascada similar al generado por la trombopoyetina endógena. Esta cascada induce la proliferación y la diferenciación de los megacariocitos y, como resultado, el incremento de la formación de plaquetas.

## **USO CLÍNICO**

Está indicado en pacientes con más de 1 año de edad para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico y que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticoides e inmunoglobulinas) (**A**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Niños con más de 6 años y adolescentes:**

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es 50 mg, una vez al día.

Nota: para pacientes con ascendencia asiática (como, por ejemplo, población procedente de China, Japón, Taiwán, Corea o Tailandia), el tratamiento con eltrombopag se debe iniciar a una dosis reducida de 25 mg, una vez al día.

### **Lactantes mayores de 1 año y niños hasta 6 años:**

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

### **Monitorización y ajuste de dosis:**

La dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , necesario para reducir el riesgo de sangrado. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben monitorizar frecuentemente el perfil hematológico y las pruebas hepáticas, y se debe modificar la pauta posológica de eltrombopag en función del recuento de plaquetas, tal y como se recoge en la siguiente tabla:

<b>Recuento de plaquetas</b>	<b>Ajuste de dosis o respuesta</b>
<50 000/ $\mu\text{l}$ después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ a $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.

>150 000/ $\mu$ l a $\geq$ 250 000/ $\mu$ l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar dos semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis**.
>250 000/ $\mu$ l	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea $\leq$ 100 000/ $\mu$ l, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

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

\*\*Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día, disminuir la dosis a 12,5 mg, una vez al día, o 25 mg, una vez en días alternos.

Durante el tratamiento con eltrombopag se deben evaluar semanalmente los recuentos sanguíneos completos (RSC), incluyendo un recuento de plaquetas y un frotis de sangre periférica hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable ( $\geq$ 50 000/ $\mu$ l durante, al menos, 4 semanas). Posteriormente, se deben realizar RSC cada mes, incluyendo un recuento de plaquetas y un frotis de sangre periférica.

No requiere un ajuste de dosis en la insuficiencia renal (debe utilizarse con precaución y realizando un seguimiento estrecho).

No se debe utilizar eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática (escala Child-Pugh  $\geq$ 5), a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Si se considera necesario el uso de eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis inicial debe ser 25 mg/día y se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

## **CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad al eltrombopag o alguno de los excipientes.

## **PRECAUCIONES**

- Puede aumentar el riesgo de formación de reticulina de la médula ósea o su progresión: se deben realizar frotis en sangre periférica para detectar anomalías en la morfología celular y recuentos celulares mensuales. Se debe interrumpir el tratamiento con la aparición o el empeoramiento de anomalías (por ejemplo, glóbulos rojos nucleados o glóbulos blancos inmaduros) o citopenias, y considerar una biopsia de médula ósea (con la tinción de fibrosis).
- Formación de cataratas: se debe hacer un control regular que contemple un examen oftalmológico al inicio y durante el tratamiento con el fin de detectar síntomas y signos de cataratas. Usar con precaución en pacientes de riesgo (por ejemplo, uso prolongado de corticoides).
- Hepatotoxicidad: se deben determinar ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante la fase de ajuste y de forma mensual una vez se establezca la dosis de mantenimiento. Si se detectan, se deben confirmar los resultados anormales de función hepática a los 3-5 días y hacer seguimiento semanal. Se debe interrumpir el tratamiento con

niveles de ALT  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) progresivos y persistentes ( $\geq 4$  semanas), acompañados por un aumento de la bilirrubina directa, signos clínicos de daño hepático o evidencia de descompensación hepática. No se recomienda reiniciar posteriormente, ya que la hepatotoxicidad generalmente repetirá con la reintroducción de la terapia; sin embargo, si el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se puede iniciar con cuidado, supervisar las pruebas de función hepática semanalmente durante la fase de ajuste de dosis e interrumpir permanentemente si se repite la hepatotoxicidad con reexposición.

- Malignidad: progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes o síndromes mielodisplásicos (SMD). No se recomienda el empleo de eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.
- Tromboembolismo (venoso o arterial): puede ocurrir con incrementos excesivos en los niveles de plaquetas. Se debe emplear con precaución en pacientes con factores de riesgo (factor V Leiden, deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido y enfermedad hepática crónica).
- Pacientes de origen étnico asiático (por ejemplo, chino, japonés, coreano o taiwanés): pueden presentar mayor exposición al fármaco, por lo que la terapia debe iniciarse con dosis más bajas.
- Reparación de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento: los pacientes deben ser sometidos a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y tratados médicamente para evitar las hemorragias tras la suspensión del tratamiento con eltrombopag.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

### **Con datos específicos en niños.**

Se describen frecuentes (1-10%), muy frecuentes ( $>10\%$ ) y/o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

Muy frecuentes: nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, tos y diarrea.

Frecuentes: rinorrea y odontalgia.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- El hidróxido de aluminio, el sucralfato y las sales de calcio, el selenio, el magnesio, el hierro y otros cationes polivalentes (por ejemplo, multivitamínicos) disminuyen la concentración sérica de eltrombopag. Debe evitarse la asociación y, en caso de no ser posible, separar la administración, al menos, por 4 h.
- Los estudios *in vitro* han demostrado que el eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1 y es sustrato e inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Debido a esto, la administración con la rosuvastatina, el sustrato de OATP1B1 y la BCRP, aumenta los niveles de la rosuvastatina en el plasma. También se esperan interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (pravastatina, simvastatina y lovastatina). Se debe evitar la asociación o considerar una reducción preventiva al 50% en la dosis de rosuvastatina.
- La administración conjunta de eltrombopag y los sustratos OATP1B1 (por ejemplo, metotrexato) y BCRP (por ejemplo, topotecán y metotrexato) debe realizarse con precaución.
- La administración conjunta de eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar un

descenso en la concentración de eltrombopag. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre eltrombopag junto con LPV/RTV.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Excipientes: estearato de magnesio, manitol (E421), celulosa microcristalina, povidona (K30) y carboximetilalmidón sódico tipo A.

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos con película.

Instrucciones de administración: debe ser administrado una vez al día, al menos 4 h antes o después de cualquier antiácido, derivado lácteo o suplementos minerales. De especial importancia en la población pediátrica.

Conservación: no requiere consideraciones especiales de conservación.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 01/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237-47.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, *et al.* Incidence of thromboembolic events across eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Blood (ASH).* 2010;116:Abstract 70.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, *et al.* Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:641-8.
- Micromedex Healthcare® Series. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex DRUGDEX® System; 1974-2012 [en línea]. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch).
- Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2020 [en línea] [consultado el 01/11/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Revolade (eltrombopag). Synthèse d'Avis. En: Commission de la Transparence. Francia, 2021 [en línea]. Disponible en: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson, OH: Lexi-Comp; 2010.

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para**

**cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**