Se manifiesta que el archivo publicado es la mejor versión disponible con la que cuenta el Instituto Mexicano del Seguro Social.

SEGUNDO CONVENIO MODIFICATORIO AL CONTRATO ABIERTO PLURIANUAL NÚMERO **012M7B997E13322029,** CON REGISTRO SAI **U220655,** PARA LA **"ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS DE PATENTE (114 CLAVES) Y FUENTE ÚNICA (100 CLAVES) PARA LOS EJERCICIOS FISCALES 2023-2024",** QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL **INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL,** EN LO SUCESIVO **"EL INSTITUTO"**, REPRESENTADO POR LA **C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN, EN SU CARÁCTER DE APODERADA LEGAL Y TITULAR DE LA COORDINACIÓN TÉCNICA DE BIENES Y SERVICIOS**, Y POR LA OTRA, LA EMPRESA DENOMINADA **NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**, EN LO SUCESIVO **"EL PROVEEDOR"**, REPRESENTADA POR EL **C. RICARDO IBARRA ANTONIO**, EN SU CARÁCTER DE **REPRESENTANTE LEGAL**, Y A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES REFERIRÁN COMO "**LAS PARTES**", AL TENOR DE LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:

A N T E C E D E N T E S

I.- Con fecha 16 de diciembre de 2022, **"LAS PARTES"** celebraron el contrato número **012M7B997E13322029,** con registro SAI **U220655**, derivado del procedimiento de Adjudicación Directa, número **AA-012M7B997-E133-2022** para la Adquisición de Medicamentos de Patente (114 Claves) y Fuente Única (100 Claves) para los Ejercicios Fiscales 2023-2024, con una vigencia a partir del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2024, conforme a lo establecido en los anexos que forman parte integral del mismo, el cual en lo sucesivo se denominará **"EL CONTRATO"**.

II.- En la Cláusula **QUINTA. MODIFICACIONES DEL PRESENTE CONTRATO** de **"EL CONTRATO"**, **"LAS PARTES"** acordaron que dicho instrumento jurídico podría ser modificado durante la vigencia del mismo, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.

III.- Con fecha 05 de marzo de 2024, **"LAS PARTES"** celebraron el Convenio Modificatorio número **1 (uno)** a **"EL CONTRATO"**, a través del cual se acordó incrementar la cantidad mínima y máxima de bienes, de la clave 010 000 6285 00 00.

IV.- Mediante escrito de fecha 02 de abril de 2024, **"EL PROVEEDOR"** solicitó que se modificara **"EL CONTRATO"**, con el objeto de realzar la Inclusión de País de Procedencia de Registro Sanitario, adjuntando la documentación soporte, documentos que se agregan al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.

V.- A través de oficio número 09 53 84 61 1800/2024000**2856** de fecha 15 de mayo de 2024**,** el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, en apego a lo dispuesto en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, solicitó al Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios la elaboración del presente Convenio Modificatorio, manifestando la justificación y soporte documental correspondiente al determinar la procedencia de la petición formulada por **"EL PROVEEDOR"**, mismo que se agrega al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

VI.- Por oficio número 09 53 84 61 1CFD/**004650**/2024 de fecha 20 de mayo de 2024, recibido el día 21 de mismo mes y año, la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, solicitó al Titular de la División de Contratos la elaboración del presente convenio, remitiendo para tal efecto el soporte documental correspondiente, mismo que se agrega al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.

VII.- En atención a la petición formulada por el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, como Área Consolidadora y Representante de los Administradores del Contrato, y de la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, se elabora el presente convenio modificatorio en apego a lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.

D E C L A R A C I O N E S

I. **"EL INSTITUTO"** declara que:

I.1 Es un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal con personalidad jurídica y patrimonio propios, que tiene a su cargo la organización y administración del Seguro Social, como un servicio público de carácter nacional, en términos de los artículos 4° y 5° de la Ley del Seguro Social.

I.2 Conforme a lo dispuesto por el artículo 268 A de la Ley de Seguro Social, acredita su personalidad mediante el testimonio de la Escritura Pública 43,730 de fecha 28 de octubre de 2021, otorgada ante la fe del Licenciado José Luis Franco Varela, Titular de la Notaría Pública Número 150 de la Ciudad de México, e inscrita en el Registro Público de Organismos Descentralizados bajo el folio número 97-7-10112021-174804, de fecha 10 de noviembre de 2021; manifiesta bajo protesta de decir verdad que las facultades que le fueron conferidas no le han sido revocadas, modificadas, ni restringidas en forma alguna en cumplimiento a los artículos 24 y 25 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales, la **C. Elvia Ascencio Millán, Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios y Apoderada Legal**, con R.F.C. [redacted] es la servidora pública que cuenta con facultades legales para celebrar el presente Convenio Modificatorio, quien podrá ser sustituida en cualquier momento en su cargo o funciones, sin que por ello, sea necesario celebrar un convenio modificatorio.

I.3 Comparece a la firma de este Convenio Modificatorio, como Área Consolidadora y Representante de los Administradores de **"EL CONTRATO"**, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto.

II. "EL PROVEEDOR" declara que:

II.1 Bajo protesta de decir verdad, la personalidad y facultades con que se ostentó en **"EL CONTRATO"** no han sido modificadas, limitadas o revocadas, por lo que actúa en este acto a través del **C. Ricardo Ibarra Antonio**, en su carácter de Representante Legal.

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

III. "LAS PARTES" declaran que:

III.1 Es su voluntad celebrar el presente Convenio Modificatorio, a efecto de realizar la Inclusión de País de Procedencia de Registro Sanitario. Lo anterior, con fundamento en lo establecido en el artículo 52, párrafo cuarto, de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, así como lo señalado en la Cláusula **QUINTA** de **"EL CONTRATO"**.

III.2 Se reconocen mutuamente la personalidad con la que comparecen a la formalización del presente Convenio Modificatorio, misma que está debidamente acreditada, sin que exista modificación, revocación o limitación alguna que manifestar.

III.3 En el presente Convenio Modificatorio, no se realizan modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a **"EL PROVEEDOR"** comparadas con las establecidas originalmente.

Expuesto lo anterior, **"LAS PARTES"** celebran el presente Convenio Modificatorio de conformidad con las siguientes:

C L Á U S U L A S

PRIMERA.- "LAS PARTES" acuerdan realizar la **Inclusión de País de Procedencia de Registro Sanitario**, como se observa a continuación:

Número de Contrato	Clave	Descripción	Marca o Denominación Distintiva	Prórroga de Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano No.	Titular del Registro Sanitario	País de Origen a incluir
U230655	010 000 5636 00 00	ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 25 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS	REVOLADE	103300404A0009	NOVARTIS PHARMA AG	ESLOVENIA
	010 000 5637 00 00	ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 50 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS				

SEGUNDA.- "EL PROVEEDOR" se obliga a realizar el endoso modificatorio correspondiente a la póliza de fianza de garantía de cumplimiento, de conformidad con lo establecido

en el último párrafo del artículo 91 del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, misma que deberá entregar dentro de los 10 (diez) días naturales posteriores a la firma del presente instrumento jurídico.

Asimismo, se obliga a seguir proporcionando y cumplir los requerimientos y garantías que se establecen en la cláusula Sexta de **"EL CONTRATO"**.

TERCERA.- **"LAS PARTES"** convienen expresamente que, salvo lo previsto en el presente Convenio, no se modifica, altera o nova en forma alguna lo estipulado en **"EL CONTRATO"**, y su convenio modificatorio número **1 (uno)**, por lo que subsisten en sus alcances y efectos legales las declaraciones, cláusulas y anexos del que forman parte integral del mismo.

CUARTA.- **"LAS PARTES"** manifiestan que en la celebración del presente Convenio Modificatorio, no media error, dolo, lesión, violencia, mala fe, ni vicio alguno del consentimiento que pudiera invalidarlo o nulificarlo parcial o totalmente.

Por lo expuesto, **"LAS PARTES"** manifiestan estar conformes con las modificaciones pactadas y enteradas de las consecuencias, valor y alcance legal de cada una de las estipulaciones que el presente instrumento jurídico contiene, lo ratifican y firman en la Ciudad de México, el **21 de mayo de 2024**, por cuadruplicado, quedando un ejemplar en poder de **"EL PROVEEDOR"** y los restantes en poder de **"EL INSTITUTO"**.

POR "EL INSTITUTO"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

El presente instrumento jurídico se firma en términos de lo dispuesto en los oficios No. 09-53-84-61-14A1/2014/850, 095217614000/95, 09 52 17 61 4000/0216 y 095217614B10/0471 (se adjuntan para pronta referencia), del último párrafo del numeral 5.3.16 de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como del apartado 7.1.3.1.1 del Manual de Organización de la Dirección de Administración en relación con el artículo 268 A de la Ley del Seguro Social.

C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN
Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios y Apoderada Legal
R.F.C. [redacted]

POR "EL PROVEEDOR"
NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
R.F.C. NFA971101EDA

C. RICARDO IBARRA ANTONIO
Representante Legal

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

ÁREA CONSOLIDADORA Y REPRESENTANTE DE LOS ADMINISTRADORES DEL CONTRATO

En términos de lo dispuesto en el Oficio No. 09 52 17 61 1B00/2022/002 de fecha 03 de enero de 2022, suscrito por el Titular de la Unidad de Administración de **"EL INSTITUTO"**

C. JORGE DE ANDA GARCÍA
Titular de la Coordinación de Control de Abasto
R.F.C. [redacted]

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

RRSP/HRJ/JMHN/JCMC

LA PRESENTE FOJA ES PARTE INTEGRAL DEL CONVENIO MODIFICATORIO **2 (DOS)** DEL **CONTRATO ABIERTO PLURIANUAL** NÚMERO **012M7B997E13322029**, CON REGISTRO SAI **U220655** PARA LA **"ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS DE PATENTE (114 CLAVES) Y FUENTE ÚNICA (100 CLAVES) PARA LOS EJERCICIOS FISCALES 2023-2024"**, QUE CELEBRAN EN **05** FOJAS ÚTILES, POR UNA PARTE **"EL INSTITUTO"** y **"EL PROVEEDOR"**, CON FECHA **21 DE MAYO DE 2024**.

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

SIN TEXTO

ANEXO 1

"REQUERIMIENTO Y SUSTENTO DEL CONVENIO"

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

JMHN CMZ

GOBIERNO DE MÉXICO | IMSS

DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Adquisiciones
Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios
Coordinación Técnica de Bienes y Servicios
División de Bienes Terapéuticos

Of N° 09 53 84 61 1CFD/**004650**/2024

Ciudad de México, a 20 de mayo de 2024

Lic. Humberto Rincón Juárez
Titular de la División de Contratos
Presente

Hago de su conocimiento que el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, con fundamento en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), solicitó mediante oficio 095384611800/20240002**856**, la elaboración y formalización de un convenio modificatorio, para realizar la inclusión de país de procedencia de ESLOVENIA, conforme al registro sanitario asignado, para las claves **010.000.5636.00.00** y **010.000.5637.00.00**, adjudicadas en el contrato número **012M7B997E13322029,** con registro en SAI **U220655,** signado con la empresa **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.**

Lo anterior, debido a que el proveedor antes mencionado, indica que en su propuesta técnica sólo se incluyó como procedencia el sitio de fabricación REINO UNIDO, ESPAÑA y el registro sanitario (Prorroga del oficio de reconocimiento de producto Huérfano) ampara a ESLOVENIA.

En este sentido, con fundamento en los numerales 4.17 y 5.4.13, de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del IMSS, le envío los documentos atinentes.

No omito mencionar que esta División, realizó una revisión de la documentación adjunta, estimando que cumple con los requisitos del numeral 4.3.2.1 del Manual Administrativo de Aplicación General en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; lo que comunico a usted, sin perjuicio de la revisión que haga el área a su cargo sobre la procedencia o no de la formalización del convenio solicitado, con sujeción a la LAASSP, su Reglamento y demás disposiciones aplicables, tal como lo prevé el numeral 4.3.2.1.4 del citado Manual.

De resultar necesario cualquier otro documento podrá solicitarlo a la Coordinación de Control de Abasto, quien fungió como área requirente y remitió la documentación necesaria para dicho procedimiento.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente
Titular de la División

Mtra. Araceli Sánchez Vega

14:49 pm 2650 YO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y CONTRATOS
21 MAY 2024
RECIBIDO
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Recibí

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Elaboró

Roberto Carlos Montelongo Pazarán
Líder de Proyectos A 80

C.c.p.
Lic. José Gonzalo Badillo Merino- Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios. (*)
C.P. Jorge de Anda García. - Titular de la Coordinación de Control de Abasto. (*)
Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. (*)
C.P. Elvia Ascencio Millán. -Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios. (*)
Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos. -Coordinación Técnica de Planeación. (*)
(*) copia enviada mediante Sistema Institucional de Control de Gestión de Correspondencia.

SIN TEXTO

GOBIERNO DE MÉXICO | IMSS

DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
RECIBIDO
16 MAY 2024
COORDINACIÓN TÉCNICA DE BIENES Y SERVICIOS

Of. Nº 09 53 84 61 1800/2024000 2856

Ciudad de México, a 15 de mayo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
15 MAY 24
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS

Lic. José Gonzalo Badillo Marino
Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios
Presente

En mi carácter de Titular de la Coordinación de Control de Abasto, área que cuenta con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y conforme a lo previsto en el numeral 4.17 y 5.4.13 de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios; me dirijo a Usted, haciendo referencia al contrato número **012M7B997E13322029** y registro en SAI **U220655**, suscrito con el proveedor **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.**

Al respecto, hago de su conocimiento que el proveedor antes indicado mediante escrito libre solicitó la inclusión de país de procedencia (ESLOVENIA.) y suscripción de convenio modificatorio, para las claves **010.000.5636.00.00** *ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 25 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS* y **010.000.5637.00.00** *ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 50 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS*, lo anterior toda vez que indica que en su propuesta técnica sólo se incluyó como procedencia el sitio de fabricación REINO UNIDO y ESPAÑA y el registro sanitario ampara a ESLOVENIA.

El registro sanitario cuya titularidad, conforme al mismo, pertenece a la empresa **NOVARTIS PHARMA AG** tiene origen en 4 países, no obstante, conforme a la propuesta presentada en el evento de contratación que dio origen al instrumento jurídico de referencia, los países registrados corresponden a REINO UNIDO y ESPAÑA, por tal motivo la empresa antes citada requiere se incluya **ESLOVENIA**; quedando de la siguiente manera:

No. de Contrato	Clave					Descripción	Marca o denominación distintiva	prórroga de oficio de reconocimiento de producto huerfano No.	Titular del Registro Sanitario	País de Origen a incluir.
U220655	010	000	5636	00	00	ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 25 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS.	**REVOLADE**	**103300404A0009**	**NOVARTIS PHARMA AG**	**ESLOVENIA**
	010	000	5637	00	00	ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 50 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS.				

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

En razón de lo expuesto y de conformidad con lo establecido en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, cuyo ordenamiento permite la modificación de los contratos vigentes y su último párrafo, interpretado a contrario sensu, señala también que es permisible la modificación cuando esto constituya un beneficio para el interés común y a la vez ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las condiciones u obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación; lo que se confirma con lo señalado en la conclusión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas en su oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020 de fecha 22 de mayo de 2020, en el que se advierte lo siguiente: *"la inclusión de marca y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería responsabilidad del ente público que las recibe, reiterando que, en opinión de esta área normativa, no existe impedimento normativo para que ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados, si con ello se obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables para el proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del que derivó el contrato, conforme al último párrafo del artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público"*.

En esa tesitura y con el propósito de formalizar convenio modificatorio que incluya en el Anexo 1 del instrumento jurídico número **012M7B997E13322029** y registro en SAI **U220655**, el país de procedencia **ESLOVENIA** contenido en el registro sanitario citado, se informan los motivos que dan origen a ésta:

- Las claves citadas, son utilizadas para: *Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 6 años y mayores con Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) crónica refractarios a tratamientos convencionales y terapias de rescate y en pacientes no esplenectomizados que tengan contraindicación para cirugía. Tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia de inmunosupresión.*
- El proveedor con quien se suscribió el contrato de referencia corresponde a proveedor único; sin que se identifiquen fuentes de abasto de proveedor distinto a éste.
- Con el fin de garantizar la suficiencia de inventarios en las farmacias y almacenes del Instituto de los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada y Unidades Médicas de Alta Especialidad, a fin de dar cumplimiento a la obligación Institucional de surtido en las Unidades Médicas del Instituto, fueron solicitadas diversas órdenes de reposición, que presentan incumplimiento en el instrumento jurídico de referencia para la clave 010 000 5636 00 que implican la aplicación de penas convencionales o deductivas a cargo de los administradores de contrato o sus representantes en los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada y Unidades Médicas de Alta Especialidad.
- El registro sanitario presentado por parte de la empresa que nos ocupa, fue evaluado en el procedimiento de contratación sectorial y cumple con los requisitos técnicos conforme a los resultados emitidos por la División de Evaluación de Tecnologías en Salud; en el que se indican ambos países de procedencia sin que se adjunte

Dictamen de Normas por parte de esta Coordinación Técnica, esto al tratarse la petición un únicamente de inclusión del país de origen indicado en esta.

- La inclusión permitirá obtener mejores condiciones para el Estado, considerando que se recibirán bienes adjudicados con un país de procedencia amparo en el registro sanitario, el cual cumple técnicamente, sin incrementos en precios, cumplimiento económico y con mayor oportunidad de atención, manteniéndose el mismo objeto y condiciones con las que se adjudicó en el proceso de contratación.

Por lo que con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y representación común de los administradores de contrato, se solicita la elaboración del convenio modificatorio en el que **se incluya el país de procedencia de ESLOVENIA del oficio de reconocimiento de producto huérfano en cita**, sujetándose a los mismos términos y condiciones de contratación.

Se anexa al presente soporte documental que se lista a continuación:

- Solicitud de inclusión.
- Documentación con la que se acreditó el cumplimiento de los requisitos técnicos que se establecen en el Anexo Técnico y/o los términos y condiciones. (registro sanitario)
- Resultado Técnico de la Evaluación de Inclusión.
- Oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020.

Agradeciendo su valioso apoyo para que la **presente solicitud sea atendida en el menor plazo posible e impactar en el Sistema de Abasto Institucional.**

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Mtro. Jorge de Anda García
Titular de la Coordinación de Control de Abasto

Anexos: Los citados en el presente oficio

Supervisó: Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos.- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación.
Revisó: Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño.- Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.
Elaboró: Carlos Omar Díaz Salazar/ Lizbeth Berenice Tovar Valdez

Con copia para:

C.P. Eduardo Thomas Ulloa.- Titular de la Unidad de Administración. Presente (*)
Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos.- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. Presente (*)
Mtra. Karina del Rocio Sarmiento Castellanos.- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación (*)
Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño.- Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos Presente (*)
Mtra. Araceli Sánchez Vega.- Titular de la División de Bienes Terapéuticos. Presente (*)
Lic. Humberto Rincón Juárez.- Titular de la División de Contratos.* Presente (*)

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATO

SIN TEXTO

NOVARTIS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN
RECIBIDO
03 ABR 2024
COORDINACIÓN
DE CONTROL DE ABASTO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos
Titular de la Coordinación Técnica de Planeación
Presente:

Ciudad de México a 02 de Abril de 2024.

SOLICITUD DE INCLUSION DE PROCEDENCIA

El que suscribe **Eduardo Israel Infante García**, en mi carácter de represente legal de la empresa **NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. de C.V.** con relación a la clave que a continuación se relaciona, asignada a mi representada en el contrato **012M7B997E13322029 SAI U220655** derivado de la adjudicación directa para la adquisición consolidada de medicamentos de patentes (114 claves) y fuente única (100 claves), para los ejercicios fiscales 2023-2024, **No. AA-012M7B997-E133-2022**.

GPO	GEN	ESP	DIF	VAR	DESCRIOCION	REG SAN	PROCEDENCIA	NOMBRE
010	000	5636	00	00	ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 25 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS.	103300404A0009	REINO UNIDO-ESPAÑA	REVOLADE
010	000	5637	00	00	ELTROMBOPAG. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: ELTROMBOPAG OLAMINA EQUIVALENTE A 50 MG DE ELTROMBOPAG ENVASE CON 28 TABLETAS.	103300404A0009	REINO UNIDO-ESPAÑA	REVOLADE

A este respecto me permito solicitar de la manera más atenta su valioso apoyo a fin de incluir en el Sistema de Abasto Institucional (SAI) la procedencia de fabricación del medicamento **"ESLOVENIA"** que está indicada en el Prórroga del Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano **103300404A0009** del producto mencionado.

Ya que en la propuesta técnica únicamente menciona como procedencia de fabricación **REINO UNIDO** y **ESPAÑA**, debido a una modificación al registro sanitario, y esto ha sido causa de rechazo en los lugares de entrega. cabe mencionar que contamos con producto de procedencia tanto de **REINO UNIDO, ESPAÑA** como de **ESLOVENIA**.

17:10 hrs

14:59

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

NOVARTIS

De antemano agradezco mucho su valioso apoyo y quedo atento a su amable respuesta.

Le mando un cordial saludo.

Sin más aprovecho la presente para enviarle un cordial saludo y quedo atento para cualquier duda o aclaración.

ATENTAMENTMENTE

EDUARDO ISRAEL INFANTE GARCÍA
REPRESENTANTE LEGAL
NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. DE C.V.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

NOVARTIS

SECRETARIA DE SALUD
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS
DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICION DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN
Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO Nº SIDSS-UAE-CA-287-2023

FORMATO 3
FORMATO DE PROPUESTA ECONÓMICA (MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO Nº SIDSS-UAE-CA-287-2023

SECRETARIA DE SALUD
PRESENTE

Ciudad de México, a 25 de septiembre de 2023

Ricardo Ibarra Antonio EN MI CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DE Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V., ME COMPROMETO CON LA SIGUIENTE PROPUESTA ECONÓMICA Y MANIFIESTO QUE MI REPRESENTADA CUMPLE EXPRESAMENTE CON LA TOTALIDAD DE REQUISITOS DE LA PRESENTE CONVOCATORIA.

NOMBRE DEL LICITANTE: Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

DIRECCIÓN: Avenida Insurgentes Sur, Número Exterior 2475, Piso 3 Colonia, Locatio Alcaldía Álvaro Obregón Código Postal 01090 Ciudad de México
TELEFONO (55) 5628 6743; Celular [redacted] R.F.C.: NFA971101EQA

EMAIL: antonio.ricardo@novartis.com

HOJA No.: 1 DE: 4

FECHA CIUDAD DE MÉXICO, A 25 DE SEPTIEMBRE DE 2023

No. Partida	Clave (12 dígitos)	Descripción del bien ofertado	Presentación ofertada			Cantidad solicitada		Cantidad Ofertada		Unidad de Medida	Registro Sanitario	Fabricante del Bien	Precio Unitario	Importe (sin I.V.A.)	
			Unidad	Cant.	Tipo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo					Mínimo	Máximo
406	010.000.4294.00	Ciclosporina. Emulsión Oral Cada ml contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 ml y pipeta dosificadora.	ENV	2	JGA	2,048	5,118	2,048	5,118	Envase	106M84 SSA	DELPHARM HUNINGUE SAS. // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$151.51	$310,292.48	$775,428.18
422	010.000.4340.00	Omalizumab. Solución inyectable Cada frasco ámpula contiene: omalizumab 202.5 mg Envase con un frasco ámpula y ampolleta con 2 ml de diluyente.	ENV	1	FA	595	1,484	595	1,484	Envase	251M2006 SSA	NOVARTIS PHARMA STEIN AG // VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$4,445.01	$2,644,750.95	$6,596,394.84
480	010.000.5171.02	Octreotida. Suspensión inyectable. Cada frasco ámpula contiene: Acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida. Envase con un frasco ámpula y una jeringa prellenada con 2 ml de diluyente.	ENV	1	FA	907	2,265	907	2,265	Envase	418M99 SSA	SANDOZ GMBH // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$10,877.78	$9,866,146.46	$24,638,171.70
502	010.000.5301.00	Ácido micofenólico. Grageа con Capa Entérica o Tableta de Liberación Prolongada. Cada grageа con capa entérica o tableta de liberación prolongada contiene: Micofenolato sódico equivalente a 180 mg de ácido micofenólico. Envase con 120 Grageas con capa entérica o tabletas de liberación prolongada.	ENV	120	TAB	472	1,177	472	1,177	Envase	070M2003 SSA	NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$2,052.00	$968,544.00	$2,415,204.00
504	010.000.5303.00	Ácido micofenólico. Grageа con Capa Entérica o Tableta de Liberación Prolongada. Cada grageа con capa entérica o tableta de liberación prolongada contiene: Micofenolato sódico equivalente a 360 mg de ácido micofenólico. Envase con 120 Grageas con capa entérica o tabletas de liberación prolongada.	ENV	120	TAB	659	1,644	659	1,644	Envase	070M2003 SSA	NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$2,791.75	$1,839,763.25	$4,589,637.00

DIVISIÓN DE CONTRATOS
ANEXO 2

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CELULAR, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

SIN TEXTO

NOVARTIS

SECRETARIA DE SALUD
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS
DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICION DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN
Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO Nº SIDSS-UAE-CA-287-2023

FORMATO 3
FORMATO DE PROPUESTA ECONÓMICA (MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO Nº SIDSS-UAE-CA-287-2023

SECRETARIA DE SALUD
PRESENTE

Ciudad de México, a 25 de septiembre de 2023

Ricardo Ibarra Antonio EN MI CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DE Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V., ME COMPROMETO CON LA SIGUIENTE PROPUESTA ECONÓMICA Y MANIFIESTO QUE MI REPRESENTADA CUMPLE EXPRESAMENTE CON LA TOTALIDAD DE REQUISITOS DE LA PRESENTE CONVOCATORIA.

NOMBRE DEL LICITANTE: Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

DIRECCIÓN: Avenida Insurgentes Sur, Número Exterior 2475, Piso 3 Colonia Loreto Alcaldía Álvaro Obregon Código Postal 01090 Ciudad de México
TELÉFONO (55) 5628-6743; Celular [redacted] R.F.C : NEA971101EDA

EMAIL: antonio.ricardo@novartis.com

HOJA No.: 2 DE: 4

FECHA CIUDAD DE MÉXICO, A 25 DE SEPTIEMBRE DE 2023

No. Partida	Clave (12 dígitos)	Descripción del bien ofertado	Presentación ofertada			Cantidad solicitada		Cantidad Ofertada		Unidad de Medida	Registro Sanitario	Fabricante del Bien	Precio Unitario	Importe total	
			Uni	Can	Tipo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo					Mínimo	Máximo
507	010.000.5308.01	Basiliximab. Solución Inyectable Cada frasco ámpula con liofilizado contiene: Basiliximab 20 mg Envase con 2 frascos ámpula y 2 ampolletas con 5 ml de diluyente.	ENV	2	AMP	1,373	3,429	1,373	3,429	Envase	352M98 SSA	NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$27,432.01	$37,664,149.73	$94,064,362.29
586	010.000.5636.00	Eltrombopag. Tableta Cada Tableta contiene: Eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag Envase con 28 Tabletas.	ENV	28	TAB	322	800	322	800	Envase	103300404A 0009	GLAXO OPERATIONS UK LTD (TRADING AS GLAXO WELLCOME OPERATIONS) // SIEGFRIED BARBERA, S.L. // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$9,445.97	$3,041,602.34	$7,556,776.00
587	010.000.5637.00	Eltrombopag. Tableta Cada Tableta contiene: Eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag Envase con 28 Tabletas.	ENV	28	TAB	4,227	10,563	4,227	10,563	Envase	103300404A 0009	GLAXO OPERATIONS UK LTD (TRADING AS GLAXO WELLCOME OPERATIONS) // SIEGFRIED BARBERA, S.L. // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$18,891.92	$79,856,145.84	$199,555,350.96
619	010.000.5800.00	Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. Comprimido Cada Comprimido contiene: Besilato de Amlodipino equivalente a 5 mg de Amlodipino Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 12.5 mg Envase con 28 Comprimidos	ENV	28	COM	544,765	1,361,912	544,765	1,361,912	Envase	200M2009 SSA	SIEGFRIED BARBERA, S.L. // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$118.32	$64,456,594.80	$161,141,427.84
646	010.000.6021.00	Indacaterol/Glicopirronio. Cápsula. Cada cápsula contiene: Maleato de Indacaterol equivalente a 110 µg de Indacaterol. Bromuro de Glicopirronio equivalente a 50 µg. De Glicopirronio. Envase con 30 cápsulas con polvo para inhalación (no ingeribles) y un dispositivo para inhalación.	ENV	30	CAP	26,054	65,131	26,054	65,131	Envase	076M2014 SSA	NOVARTIS FARMACEUTICA SA // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$160.60	$4,184,272.40	$10,460,038.60

ANEXO 5 DIVISION DE CONTRA

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CELULAR, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

SIN TEXTO

NOVARTIS

SECRETARIA DE SALUD
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS
DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICION DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN
Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO Nº SIDSS-UAE-CA-287-2023

FORMATO 3
FORMATO DE PROPUESTA ECONÓMICA (MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO Nº SIDSS-UAE-CA-287-2023

SECRETARIA DE SALUD
PRESENTE

Ciudad de México, a 25 de septiembre de 2023

Ricardo Ibarra Antonio EN MI CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DE Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V., ME COMPROMETO CON LA SIGUIENTE PROPUESTA ECONÓMICA Y MANIFIESTO QUE MI REPRESENTADA CUMPLE EXPRESAMENTE CON LA TOTALIDAD DE REQUISITOS DE LA PRESENTE CONVOCATORIA.

NOMBRE DEL LICITANTE: Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

DIRECCIÓN: Avenida Insurgentes Sur, Número Exterior 2475, Piso 3 Colonia Loreto Alcaldía Álvaro Obregón Código Postal 01090 Ciudad de México
TELEFONO:(55) 5628-6743; Celular [redacted] R.F.C.: NFA971101I60A

EMAIL: antonio.ricardo@novartis.com

HOJA No.: 3 DE: 4

FECHA: CIUDAD DE MÉXICO, A 25 DE SEPTIEMBRE DE 2023

No. Partida	Clave (12 dígitos)	Descripción del bien ofertado	Presentación ofertada			Cantidad solicitada		Cantidad Ofertada		Unidad de Medida	Registro Sanitario	Fabricante del Bien	Precio Unitario	Importe total	
			Uni	Cant	Tipo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo					Mínimo	Máximo
665	010.000.6080.00	Secukinumab. Solución Inyectable Cada pluma precargada contiene: Secukinumab 150 mg Envase con dos plumas precargadas con 1 ml (150 mg/ml).	ENV	2	PLU	5,282	13,202	5,282	13,202	Envase	353M2015 SSA	NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$11,245.77	$59,400,157.14	$148,466,655.54
673	010.000.6093.00	Ruxolitinib Tableta Cada tableta contiene: Fosfato de ruxolitinib equivalente a 5 mg de ruxolitinib Envase con 60 tabletas.	ENV	60	TAB	391	972	391	972	Envase	123300EL87 0007	NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$33,666.92	$13,163,765.72	$32,724,246.24
674	010.000.6094.00	Ruxolitinib Tableta Cada tableta contiene: Fosfato de ruxolitinib equivalente a 15 mg de ruxolitinib Envase con 60 tabletas.	ENV	60	TAB	187	465	187	465	Envase	123300EL87 0007	NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$53,896.08	$10,078,566.96	$25,061,677.20
675	010.000.6095.00	Ruxolitinib Tableta Cada tableta contiene: Fosfato de ruxolitinib equivalente a 20 mg de ruxolitinib Envase con 60 tabletas.	ENV	60	TAB	298	740	298	740	Envase	123300EL87 0007	NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$53,896.08	$16,061,031.84	$39,883,099.20
684	010.000.6112.00	Sacubitrilo Valsartán. Comprimido. Cada comprimido contiene: Sacubitrilo valsartán sódico hidratado equivalente a 50 mg de Sacubitrilo valsartán Envase con 30 comprimidos.	ENV	30	COM	55,407	138,510	55,407	138,510	Envase	521M2015 SSA	NOVARTIS FARMA S.P.A. // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS SINGAPORE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING PTE. LTD. // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$353.82	$19,604,104.74	$49,007,608.20

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRA

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CELULAR, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

SIN TEXTO

NOVARTIS

SECRETARIA DE SALUD
COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS
DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024
PARA LA ADQUISICION DE MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN
Y DEMÁS INSUMOS PARA LA SALUD
PROCEDIMIENTO N° SIDSS-UAE-CA-287-2023

FORMATO 3
FORMATO DE PROPUESTA ECONÓMICA (MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO N° SIDSS-UAE-CA-287-2023

SECRETARIA DE SALUD
PRESENTE

Ciudad de México, a 25 de septiembre de 2023

Ricardo Ibarra Antonio EN MI CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DE Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V ME COMPROMETO CON LA SIGUIENTE PROPUESTA ECONÓMICA Y MANIFIESTO QUE MI REPRESENTADA CUMPLE EXPRESAMENTE CON LA TOTALIDAD DE REQUISITOS DE LA PRESENTE CONVOCATORIA.

NOMBRE DEL LICITANTE: Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.

DIRECCIÓN: Avenida Insurgentes Sur, Número Exterior 2375, Piso 3 Colonia: Loreto Alcaldía Álvaro Obregón Código Postal 01090 Ciudad de Mexico
TELEFONO:(55) 5628-8743; Celular [redacted] R F C.. NFA971101FDA

EMAIL: antonio.ricardo@novartis.com

HOJA No.: 3 DE: 4

FECHA: CIUDAD DE MÉXICO, A 25 DE SEPTIEMBRE DE 2023

No. Partida	Clave (12 dígitos)	Descripción del bien ofertado	Presentación ofertada			Cantidad solicitada		Cantidad Ofertada		Unidad de Medida	Registro Sanitario	Fabricante del Bien	Precio Unitario	Importe total	
			Uni	Cant	Tipo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo					Mínimo	Máximo
685	010.000.5113.00	Sacubitrilo Valsartán. Comprimido. Cada comprimido contiene: Sacubitrilo valsartán sódico hidratado equivalente a 100 mg de Sacubitrilo valsartán Envase con 60 comprimidos.	ENV	60	COM	67,933	169,830	67,933	169,830	Envase	521M2015 SSA	NOVARTIS FARMA S.P.A. // NOVARTIS PHARMA STEIN AG // NOVARTIS SINGAPORE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING PTE. LTD. // NOVARTIS PHARMA AG. // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$707.59	$48,068,711.47	$120,170,009.70
694	010.000.6166.00	Ribociclib. Comprimido. Cada comprimido contiene: Succinato de ribociclib 254 mg equivalente a 200 mg de ribociclib Envase con 63 comprimidos	ENV	63	COM	4,646	11,613	4,646	11,613	Envase	343M2017 SSA	NOVARTIS SINGAPORE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING PTE. LTD. // NOVARTIS PHARMA AG // NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	$22,928.19	$106,524,370.74	$266,265,070.47
												SUBTOTAL		$477,733,000.86	$1,193,371,157.96
												IVA			
												GRAN TOTAL		$477,733,000.86	$1,193,371,157.96

(Importe total máximo con número y letra : $ 1,193,371,157.96 (UN MIL CIENTO NOVENTA Y TRES MILLONES TRESCIENTOS SETENTA Y UN MIL CIENTO CINCUENTA Y SIETE PESOS 96/100 M.N.) ANTES I.V.A.
(Importe total mínimo con número y letra $ 477,733,000.86 (CUATROCIENTOS SETENTA Y SIETE MILLONES SETECIENTOS TREINTA Y TRES MIL PESOS 86/100 M.N.) ANTES I.V.A.

Manifestamos que los precios unitarios señalados en esta propuesta serán en moneda nacional, a dos decimales y fijos durante la vigencia del Contrato/Pedido, del procedimiento de contratación para la adquisición de COMPRA COMPLEMENTARIA DE INSUMOS DE SALUD PARA EL EJERCICIO 2024 MEDICAMENTOS Y MATERIAL DE CURACIÓN PROCEDIMIENTO N° SIDSS-UAE-CA-287-2023

LOS PRECIOS SON COTIZADOS SIN DISTRIBUCION NACIONAL

La vigencia de los precios y condiciones será de 90 dias

Ricardo Ibarra Antonio
Representante Legal
Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.
No. de Testimonio Notarial: Escritura No 70,205

MÉXICO COMPRAS

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FISICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: CELULAR, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

SIN TEXTO

SALUD | COFEPRIS

Novartis 5636
5637

SECRETARIA DE SALUD

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISION DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

PRÓRROGA DEL OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO HUÉRFANO No
103300404A0009
No DE SOLICITUD
233300EL870296
No DE SOLICITUD ANTERIOR
233300EL870099

Con fundamento en lo dispuesto por los artículos 4° párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 1°, 2°, 3° fracción XXIV, 4° fracción III, 17 Bis, 102, 103, 194 último párrafo, 197, 224-Bis, 224-Bis-1 de la Ley General de Salud; 2° fracción I, 17, 26, 39 fracción XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1°, 2°, 3° y 8° de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1°, 2° inciso C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 3 fracción I inciso b y fracción XIII y 10 fracciones VIII y X del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, se autoriza la prórroga del oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano al tenor siguiente:

Titular: Novartis Pharma AG.
Lichtstrasse 35, 4056, Basel, Suiza.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación Distintiva:	REVOLADE
Denominación Genérica:	Eltrombopag
Forma Farmacéutica:	Tableta
Fabricante del Fármaco:	Thermo Fisher Scientific Cork Limited. Currabinny, Carrigaline, Co. Cork, P43 AY66, Irlanda. Novartis Pharma Schweizerhalle AG. Rothausstrasse, 4133 Pratteln, Suiza.
Fabricante del Medicamento:	Glaxo Operations UK Ltd. Priory Street, Ware, SG12 0DJ, Reino Unido. Siegfried Barbera, S.L. Ronda De St Maria 158, Barbera Del Valles, 08210, España. Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Eslovenia.
Para:	Novartis Pharma AG. Lichtstrasse 35, 4056, Basel, Suiza.
Representante legal:	Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. (Importador). Avenida Insurgentes Sur, No exterior 2475, Piso 3, Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

COF 09786

CAS-DEAPE

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Acondicionado por:	Glaxo Wellcome, S.A. Avda de Extremadura, 3. Polígono Industrial Allenduero, 09400-Aranda de Duero (Burgos), España. Siegfried Barbera, S.L. Ronda De St Maria 158, Barbera Del Valles, 08210, España. Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC. Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Eslovenia Sitio de acondicionador secundario Eastsky, S.A. de C.V. Norte 3 No. 4521-A, Col. Defensores de la República, C.P. 07780, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México.
Distribuido por:	Novartis Farmacéutica, S. A de C. V. (Almacenador e Importador) Rancho San Javier s/n Lote Fusión 2 y 3, Nave 9, Interior 3, Col. Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54715, Cuautitlán Izcalli, México, México.
Importador:	Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. Calz. de Tlalpan No. 1779, Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120, Coyoacán, Ciudad de México. México.
Fecha de expedición: Fecha de vencimiento:	07 de diciembre de 2023. 07 de diciembre de 2025.
Presentaciones:	Caja de cartón con 28 tabletas en envase de burbuja con 12.50 mg, 25 mg o 50 mg e instructivo anexo.
Envase para Tableta:	Burbuja de Al/Al.
Vida útil:	48 meses, conservado a no más de 30°C y en lugar seco. Presentaciones de 25 mg y 50 mg (Glaxo Operations UK LTD y Siegfried Barbera, S.L.). 24 meses, conservado a no más de 30°C y en lugar seco. Presentación 12.5 mg (Glaxo Operations UK LTD y Siegfried Barbera, S.L.). 24 meses, conservado a no más de 30°C y en lugar seco. Presentaciones de 12.5 mg, 25 mg y 50 mg (Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC).
Indicación Terapéutica:	Tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos de 6 años y mayores con trombocitopenia inmune crónica (PTI por sus siglas en español), que han presentado respuesta insuficiente a corticoesteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía. Debe ser usado solo en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica incremente el riesgo al sangrado. Tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG por sus siglas en español) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia de inmunosupresión. En combinación con terapia de inmunosupresión estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 02 años en adelante que presentan anemia aplásica grave (AAG).
Contraindicaciones:	Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, personas con insuficiencia hepática grave.

Fórmula
12.50 mg
Cada Tableta contiene:

Fármaco		
Eltrombopag	12.500 mg	Se agregan 15.90 mg de monohidrato de Eltrombopag olamina equivalente a...
Aditivos		

COF 097787

CAS-DEAPE

Gránulos		
Manitol	14.900 mg	
Celulosa microcristalina	7.500 mg	
Polividona K-30	1.600 mg	
Agua purificada	cs	Utilizada en la granulación y el proceso de recubrimiento, el cual es eliminado durante el proceso.
Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	119.400 mg	
Glicolato sódico de almidón	14.000 mg	Identificado como tipo A.
Estearato de magnesio	1.800 mg	Es de origen vegetal.
Recubrimiento		
Agua purificada	cs	Utilizada en la granulación y el proceso de recubrimiento, el cual es eliminado durante el proceso.
Opadray blanco YS-1-7706-G	8.900 mg	Composición: Hipromelosa (6.365 mg), dióxido de titanio (4.375 mg), macrogol 400 (1.12 mg), polisorbato 80 (0.14 mg). La cantidad puede variar entre 7.4 mg y 10.4 mg

Fórmula
25.0 mg
Cada Tableta contiene:

Fármaco		
Eltrombopag	25.000 mg	Se agregan 31.90 mg de monohidrato de Eltrombopag olamina equivalente a...
Aditivos		
Gránulos		
Manitol	29.700 mg	
Celulosa microcristalina	14.900 mg	
Polividona K-30	3.200 mg	
Agua purificada	cs	Utilizada en la granulación y el proceso de recubrimiento, el cual es eliminado durante el proceso.
Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	238.800 mg	
Glicolato sódico de almidón	28.000 mg	Identificado como tipo A.
Estearato de magnesio	3.500 mg	Es de origen vegetal.
Recubrimiento		
Agua purificada	cs	Utilizada en la granulación y el proceso de recubrimiento, el cual es eliminado durante el proceso.
Opadray blanco YS-1-7706-G	14.000 mg	Composición: Hipromelosa (6.365 mg), dióxido de titanio (4.375 mg), macrogol 400 (1.12 mg), polisorbato 80 (0.14 mg). La cantidad puede variar entre 12 mg y 15 mg.

Fórmula
50.0 mg
Cada Tableta contiene:

Fármaco		
Eltrombopag	50.000 mg	Se agregan 63.80 mg de monohidrato de Eltrombopag olamina equivalente a
Aditivos		
Gránulos		
Manitol	59.500 mg	
Celulosa microcristalina	29.800 mg	
Polividona K-30	6.400 mg	
Agua purificada	cs	Utilizada en la granulación y el proceso de recubrimiento, el cual es eliminado durante el proceso.

COF 097788
CAS-DEAPE
ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	159.000 mg	
Glicolato sódico de almidón	28.000 mg	Identificado como tipo A.
Estearato de magnesio	3.500 mg	Es de origen vegetal.

Recubrimiento		
Agua purificada	cs	Utilizada en la granulación y el proceso de recubrimiento, el cual es eliminado durante el proceso.
Opadry café 03B26716	14.000 mg	Composición: Hipromelosa (8.75 mg), dióxido de titanio (3.09 mg), macrogol 400 (0.875 mg), óxido de hierro amarillo (0.99 mg), óxido de hierro rojo (0.300 mg). La cantidad puede variar entre 12 mg y 16 mg.

Vía de administración: Oral.

Observaciones al reconocimiento de producto huérfano:

- Se le informa que de conformidad con la legislación mexicana aplicable, por el momento su producto no requiere de Registro Sanitario; sin embargo en caso de que posteriormente deba ser registrado, por motivo de reformas a la legislación vigente deberán solicitar en un plazo no mayor de 30 días ante esta autoridad el registro correspondiente.
- Con el presente oficio podrán solicitar los permisos de importación de su producto.
- Se modifica el oficio de reconocimiento de Producto Huérfano por:

Actualización en la razón social de uno de los fabricantes de medicamento, quedando como: Glaxo Operations UK Ltd, Priory Street, Ware, SG12 0DJ, Reino Unido, eliminando la expresión **Trading as Glaxo Wellcome Operations**, conforme el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación presentado.

Actualización de la dirección del fabricante de medicamento y acondicionador Siegfried Barbera, S.L., quedando como: Ronda De St María 158, Barbera del Valles 08210, España, conforme el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación presentado.

Actualización de marbetes donde se reflejan los cambios.

- Las condiciones autorizadas en la solicitud de modificación al oficio de reconocimiento de producto huérfano con número de ingreso 233300EL870272 se ven reflejadas en el presente oficio y consisten en:

Actualización de la razón social y dirección de uno de los fabricantes de medicamento y acondicionador, quedando como: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Eslovenia, conforme el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación presentado.

Actualización de artes de origen donde se refleja el cambio solicitado.

Actualización de marbetes donde se refleja el cambio solicitado.

- Se elimina la leyenda siguiente: "Deberán confirmar el Plazo de caducidad otorgado con estudios de estabilidad a largo plazo a 24 meses para el fabricante Lek farmacevtska družba d.d."
- Se autorizó la primera prórroga con No de oficio 133300EL870002, con fecha de enero de 2013.
- Se autorizó la segunda prórroga con No de oficio 173300EL870042, con fecha de 09 de marzo de 2018.
- Se autorizó la tercera prórroga con No de oficio 193300EL870106, con fecha de 02 de octubre de 2019.
- Se autorizó la cuarta prórroga con No de oficio 213300EL870134, con fecha de 29 de noviembre de 2021.
- Para el presente reconocimiento deberán cumplir con las actividades de Farmacovigilancia descritas en la legislación vigente tal y como se establece en la NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la Farmacovigilancia, en específico lo establecido en el numeral 8.4.1.4.
- Este producto deberá ser prescrito y supervisado únicamente por médico especialista.
- Queda prohibido realizar cualquier tipo de publicidad relacionada con el presente producto; sin embargo, dentro de las asociaciones de pacientes e instituciones de salud en las que sea administrado podrá promoverse información con fines de orientación para el correcto uso del mismo con el personal médico y los pacientes.
- La información contenida en los anexos del presente oficio deberá ser la que se utilizará para la comercialización del producto.
- En artes e inserto del país de origen, presentaciones 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, se expresa la dirección del fabricante de medicamento Pharmaceutical Manufacturing LLC, como Verovškova ulica 57, Ljubljana, 1000, Eslovenia., sin embargo en el oficio de reconocimiento se declara como Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Eslovenia.
- En artes e inserto del país de origen: presentaciones 12.5 mg, 25 mg 50 mg, se expresa la dirección del fabricante de medicamento Siegfried Barbera, S.L., como Ronda de Santa María 158 08210 Barberà del Vallés (Barcelona), España, sin embargo en el oficio de reconocimiento se declara como Ronda De St María 158, Barbera del Valles 08210, España.
- Con base en el artículo 189 del Reglamento de Insumos para la Salud se autoriza plazo de 240 días para agotar existencias del material impreso y/o producto terminado con las condiciones previas a esta autorización

COF 09 7789

CAS-DEAPE

- Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil al en que surta la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

Anexos: 158

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

JOSÉ ANTONIO SULCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DECIMO PRIMERO del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010.

AOS/mfc

COF 09790

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

CAS-DEAPE

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA

REVOLADE®

II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Eltrombopag

28 ABR. 2023

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:			
Eltrombopag olamina equivalente a	*12.5 mg de Eltrombopag*	*25 mg de Eltrombopag*	*50 mg de Eltrombopag*
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	*1 tableta*

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

REVOLADE® está indicado en el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos de seis años y mayores con Trombocitopenia inmune crónica (PTI por sus siglas en español) que han presentado respuesta insuficiente a corticoesteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía. REVOLADE® se debe usar únicamente en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica incrementen el riesgo de sangrado.

REVOLADE® está indicado en combinación con terapia de inmunosupresión estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica grave (AAG).

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG por sus siglas en español) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia de inmunosupresión.

V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Grupo Farmacoterapéutico, código ATC

Agonista del receptor de trombopoyetina, B02BX 05

Mecanismo de Acción (MA)

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y producción plaquetaria, y es el ligando endógeno del receptor de trombopoyetina (TPO-receptor).Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del TPO- receptor humano e inicia una cascada de señalizaciones similares, mas no

idénticas, a las de la tromboyetina endógena (TPO), induciendo así la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea.

Farmacodinamia (FD)

REVOLADE® difiere de la TPO con respecto a los efectos en la agregación plaquetaria. A diferencia de la TPO, el tratamiento con REVOLADE® en plaquetas humanas normales no incrementa la agregación inducida por adenosin difosfato (ADP), ni induce la expresión de p- selectina. REVOLADE® no antagoniza la agregación plaquetaria inducida por el ADP o el colágeno.

Farmacocinética (FC)

En la tabla 1 se presentan los parámetros farmacocinéticos de Eltrombopag después de la administración de REVOLADE® a pacientes adultos con PTI.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático en estado estacionario en adultos con trombocitopenia inmune

Dosis de REVOLADE® (Una vez al día)	N	Cmax (µg/mL)	$ABC_{(0-\tau)}$ (µg.h/mL)
50 mg	34	8.01 (6.73, 9.53)	108 (88, 134)
75 mg	26	12.7 (11.0, 14.5)	168 (143, 198)

Los datos se presentaron como media geométrica (IC del 95%). $ABC_{(0-\tau)}$ y Cmax en base a las estimaciones de un análisis farmacocinético poblacional a posteriori.

Los parámetros farmacocinéticos de eltrombopag después de la administración de REVOLADE® (150 mg) a 45 pacientes con anemia aplásica grave sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en estado estacionario en pacientes con anemia aplásica grave sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior.

Dosis de REVOLADE® (Una vez al día)	N	Cmax (µg/mL)	$ABC_{(0-\tau)}$ (µg.h/mL)
150 mg	45	40.1 (44.9%)	772 (47.2%)

Los datos representan la media geométrica (coeficiente de variación de la media geométrica)

Absorción

Eltrombopag es absorbido con una concentración máxima que se alcanza 2 a 6 horas después de su administración oral. La administración concomitante de REVOLADE® con antiácidos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como productos lacteos y complementos minerales, reduce significativamente el nivel de exposición a Eltrombopag (ver, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO). Aún no se establece la biodisponibilidad oral absoluta de Eltrombopag después de su administración a seres humanos. Considerando la excreción urinaria y los

28 ABR. [illegible]
Dra. Ariana Patricia Ruiz Ruiz

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

oriental/sudoriental y un 20% menor en las niñas. La biodisponibilidad estimada del polvo para suspensión oral en los niños fue un 29% más baja que la de los comprimidos.
En la Tabla 3 se recogen los parámetros farmacocinéticos del eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos del eltrombopag plasmático en estado de estacionario en pacientes con PTI pediátricos

Edad	Cmax (µg/mL)	$ABC_{(0-\tau)}$ (µg.hr/mL)
12 a 17 años (n=62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 a 11 años (n=68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 a 5 años (n=38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

Los datos se presentan como media geométrica (IC del 95%). El $ABC_{(0-\tau)}$ y la C_{max} se basan en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional obtenidas *a posteriori* con la dosis de 50 mg una vez al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios en trombocitopenia inmune

Adultos

La eficacia y la seguridad del eltrombopag en pacientes adultos con PTI se han demostrado en dos estudios aleatorizados, doble ciego y comparados contra placebo (TRA102537 RAISE y TRA100773B) y dos estudios abiertos (TRA108057 REPEAT y TRA105325 EXTEND). El estudio de fase II de un sólo brazo TAPER (CETB115J2411) evaluó la seguridad y eficacia de REVOLADE® y su capacidad de inducir una respuesta sostenida después de la interrupción del tratamiento en 105 pacientes con PTI que recayeron o no respondieron al tratamiento de primera línea con corticoesteroides.

Estudios doble ciego y comparados contra placebo

28 APR. 2022
Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

TRA102537 (RAISE)

En el estudio TRA102537, el criterio principal de valoración fue la probabilidad de alcanzar un recuento plaquetario ≥50,000/µL y ≤400,000/µL, durante el periodo de tratamiento de 6 meses de duración, en pacientes que recibieron Eltrombopag en comparación con placebo. Ciento noventa y siete (197) pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, para Eltrombopag (n=135) y placebo (n=62), y la estratificación con base en el estatus de esplenectomía, uso basal de medicamentos para tratar la PTI y recuento plaquetario basal. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 meses, durante el cual la dosis de Eltrombopag pudo ser ajustada de acuerdo a los recuentos plaquetarios individuales. Además, se pudo suspender gradualmente el tratamiento de los pacientes con medicamentos concomitantes para la PTI y recibieron tratamiento de rescate, acorde al estándar local de cuidados.

La probabilidad de alcanzar un recuento plaquetario entre 50,000/µL y 400,000/µL durante el periodo de tratamiento de 6 meses de duración fue 8 veces mayor en los pacientes tratados con Eltrombopag que en los pacientes tratados con placebo (cociente de posibilidades (CP) u *odds ratio* [OR]: 8.2 [IC del 99% 3.59, 18.73] p= <0.001). Los valores medianos de los recuentos plaquetarios se mantuvieron por encima de los 50,000/µL en todas las visitas durante la terapia, iniciando en el día 15, en el grupo tratado con Eltrombopag; en contraste, los valores medianos de los recuentos plaquetarios en el grupo placebo permanecieron por debajo de 30,000/µL a lo largo del estudio.

En la línea basal, 77% de los pacientes en el grupo placebo y 73% de los pacientes en el grupo tratados con Eltrombopag reportaron algún tipo de hemorragia (Grados 1-4 de acuerdo a criterios de la OMS); en la línea basal, se reportaron casos de hemorragia clínicamente significativa (Grados 2-4) en el 28% y 22% de los pacientes en los grupos tratados con placebo y Eltrombopag, respectivamente. La proporción de pacientes que presentaron algún tipo

23330EL870099

Estudios abiertos no controlados

TRA108057 (REPEAT)

TRA108057 fue un estudio abierto y con dosis repetidas que evaluó los perfiles de seguridad y eficacia, así como la consistencia de la respuesta después de una dosificación repetida, intermitente y a corto plazo de Eltrombopag administrada durante 3 ciclos terapéuticos en adultos con PTI tratada previamente. Se definió que un ciclo era terapéutico de hasta 6 semanas, seguido por un periodo de lavado (descanso terapéutico) de hasta 4 semanas. La duración de los periodos de terapia y fuera de terapia se definió por el recuento de plaquetas del paciente. Los pacientes debían interrumpir el tratamiento para el ciclo si alcanzaban un recuento de plaquetas> 200,000 / µL o cuando llegaban a la semana 6. Los pacientes debían comenzar el próximo ciclo cuando sus recuentos de plaquetas caían por debajo de 20,000 / µL, o cuando alcanzaban la semana 4 del periodo de no terapia. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzo un recuento plaquetario ≥50,000/µL y cuando menos 2 veces el valor basal en el ciclo 2 ó 3 dada esta respuesta en el ciclo 1.

Tabla 4. Pacientes evaluables y que respondieron en TRA108057

	Eltrombopag 50 mg (n=66)
Evaluables en el ciclo 1,n	65
Respondedores en el ciclo 1, n (%)	52 (80)
Evaluables en el ciclo 2 ó 3, n	52
Respondedores en el ciclo 1, y en el ciclo 2ó 3, n (%)	45 (87)
Proporción	0.87
IC del 95% para la proporción (Métodos Exactos)	(0.74, 0.94)

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

De los 52 pacientes que respondieron en el ciclo 1, 33 (63%) alcanzaron un recuento plaquetario de ≥50,000/µL y cuando menos 2 veces el valor basal en el día 8 en el ciclo 1; en el día 15, 37 (79%) de 47 pacientes evaluables alcanzaron este nivel de respuesta.

En cada ciclo, se demostró una reducción en la incidencia de cualquier tipo de hemorragia (grado 1-4 por criterios OMS) y de hemorragia clínicamente significativa (grado 2-4 por criterios OMS) durante las fases de tratamiento. En la visita basal del ciclo 1, 50% y 19% de los pacientes reportaron algún tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, respectivamente. En la visita del día 43 del ciclo 1, la proporción de hemorragia en los pacientes se vio reducida; 12% y 0% de los pacientes reportaron algún tipo de hemorragia y hemorragia clínicamente significativa, respectivamente. Se encontraron resultados similares durante los ciclos terapéuticos subsecuentes.

Ocho pacientes manejaron exitosamente 10 exposiciones hemostáticas, sin necesidad de terapia adicional para elevar los recuentos plaquetarios y sin ninguna hemorragia inesperada.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

La seguridad y la eficacia de eltrombopag en los pacientes pediátricos con PTI previamente tratada se han demostrado en dos estudios.

TRA105325 EXTEND

TRA105325 fue un estudio de extensión abierto que ha evaluado los perfiles de seguridad y eficacia de Eltrombopag en pacientes con PTI con al menos 6 meses desde el diagnóstico que fueron reclutados previamente en algún estudio de Eltrombopag. En este estudio se permitió que los pacientes modificaran su dosis de medicamento del estudio y que redujeran o eliminaran la administración de medicamentos concomitantes para PTI.

233266 EL 97 0049

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

de hemorragia (Grados 1-4) y hemorragias clínicamente significativas (Grados 2-4) se vio reducida con respecto a la línea basal en aproximadamente 50% a lo largo del periodo de tratamiento de 6 meses de duración, en los pacientes tratados con Eltrombopag. Al realizar una comparación con el grupo placebo, la probabilidad de desarrollar cualquier hemorragia (Grados 1-4) y la probabilidad de desarrollar hemorragia clínicamente significativa (Grados 2-4) fueron 76% y 65% más bajas en los pacientes tratados con REVOLADE®, en comparación con los tratados con placebo (p<0.001).

La terapia con Eltrombopag permitió que un número significativamente mayor de pacientes pudieran reducir o suspender las terapias basales para la PTI, en comparación con el placebo (59% vs. 32%, p<0.016).

Un número significativamente menor de pacientes tratados con Eltrombopag requirió tratamiento de rescate, en comparación con los pacientes tratados con placebo [18% vs 40%, p=0.001].

Cuatro pacientes tratados con placebo y 14 pacientes tratados con Eltrombopag tuvieron cuando menos 1 exposición hemostática (definida como un diagnóstico o procedimiento quirúrgico invasivo) durante el estudio. Hubo menos pacientes tratados con Eltrombopag (29%) que requirieron tratamiento de rescate para mantener su exposición hemostática, en comparación con los pacientes tratados con placebo (50%).

En términos de mejorías de la calidad de vida relacionada con la salud, se observaron mejorías estadísticamente significativas con respecto a la línea basal en el grupo tratado con Eltrombopag en fatiga, incluyendo severidad e impacto en las inquietudes y actividades diarias afectadas por la trombocitopenia [cuantificadas por la sub escala de vitalidad del SF36 la motivación e inventario de energía y el extracto de 6 ítems de la subescala de trombocitopenia del FACIT-Th]. Al comparar el grupo tratado con Eltrombopag con el grupo placebo, se observaron mejorías estadísticamente significativas en las inquietudes y actividades afectadas por la trombocitopenia, específicamente en cuanto a motivación, energía y fatiga, así como en el papel físico y emocional y en la salud mental en general. La probabilidad de lograr una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud durante la terapia fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con Eltrombopag, en comparación con el grupo placebo.

TRA100773B

En TRA100773B el criterio principal de valoración de eficacia fue la proporción de respondedores, definida como los pacientes que experimentaron un incremento en sus recuentos plaquetarios a > 50,000/µL en el día 43, en respecto a un valor de conteo de plaquetas basal <30,000/µL; los pacientes retirados prematuramente debido a que desarrollaron un recuento plaquetario > 200,000/µL fueron considerados como respondedores; aquellos que suspendieron el estudio por otra razón fueron considerados como no respondedores independientemente de su recuento plaquetario. En total 114 pacientes con PTI tratadas previamente fueron distribuidos aleatoriamente en el estudio en un esquema 2:1 con 76 distribuidos a recibir Eltrombopag y 38 distribuidos aleatoriamente para recibir placebo.

Dra. Ariana Ramos Ruiz

Cincuenta y nueve por ciento de los pacientes tratados con Eltrombopag respondió, en comparación con el 16% de los pacientes tratados con placebo. La probabilidad de responder fue 9 veces mayor en los pacientes tratados con Eltrombopag que en los tratados con placebo (CP: 9.6 [IC del 95%: 3.31, 27.86] p<0.001). En la línea basal, 61% de los pacientes en tratados con Eltrombopag y 68% de los tratados con placebo reportaron algún tipo de hemorragia (Grados 1-4). En el día 43, 39% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Eltrombopag había presentado hemorragias, en comparación con 60% del grupo placebo. Los análisis realizados a lo largo del periodo de tratamiento que utilizaron un modelo de mediciones repetidas para datos binarios confirmaron que una proporción menor de pacientes tratados con Eltrombopag presentaron hemorragias (Grados 1-4) en cualquier punto de tiempo durante su ciclo de tratamiento (Día 8 hasta Día 43), en comparación con los pacientes en el grupo placebo (CP=0.49, IC del 95%= [0.26, 0.89], p=0.021). Dos pacientes tratados con placebo y uno tratado con Eltrombopag tuvieron cuando menos una exposición hemostática durante el estudio.

Tanto en el estudio RAISE como en el TRA100773B la respuesta a REVOLADE® en relación con el placebo fue similar, independientemente del uso de medicamentos para la PTI, estatus de esplenectomía y recuento plaquetario basal (≤15,000/µL, >15,000/µL) en la distribución aleatoria.

Se administró eltrombopag a 302 pacientes con PTI: 218 siguieron el tratamiento durante 1 año, 180 durante 2 años, 107 durante 3 años, 75 durante 4 años, 34 durante 5 años y 18 durante 6 años de terapia. Antes de la administración del eltrombopag, la mediana del recuento inicial de plaquetas era de 19,000/µL, mientras que después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años en el estudio fue de 85,000/µL, 85,000/µL, 105,000/µL, 64,000/µL, 75,000/µL, 119,000/µL y 76,000/µL, respectivamente. La mediana de la dosis diaria de eltrombopag después de seis meses de tratamiento fue de 50 mg (n=74).

En el momento inicial, el 59% y el 18% de los pacientes, respectivamente, habían tenido hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS) y hemorragias de importancia clínica (grado 2 en la clasificación de hemorragias de la OMS, que indica una hemorragia de importancia clínica). En la mayoría de las evaluaciones efectuadas durante un año, el porcentaje de pacientes con hemorragias de cualquier grado y hemorragias de importancia clínica disminuyó cerca de un 50% con respecto al momento inicial.

Ciento un pacientes estaban tomando medicamentos de PTI al inicio del estudio al ingresar al estudio EXTEND, y 39 pacientes pudieron suspender permanentemente o lograr una reducción sostenida de al menos un medicamento de PTI de referencia sin necesidad de medicación de rescate. Esta suspensión o reducción se mantuvo durante al menos 24 semanas en el 65% de estos pacientes. El 61% de los pacientes suspendió por completo al menos uno de los medicamentos que recibían para la PTI en el momento inicial y el 55% suspendió permanentemente todos ellos sin necesidad de tratamiento de rescate posterior.

Durante el estudio, 24 pacientes tuvieron al menos un desafío hemostático y ninguno de los participantes presentó complicaciones hemorrágicas imprevistas relacionadas con el procedimiento.

CETB115J2411 (TAPER)

CETB115J2411 fue un estudio de un solo brazo de fase II que incluyo pacientes con PTI tratados con REVOLADE® después del fallo del tratamiento de primera línea con corticoesteroides independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Un total de 105 pacientes fueron aceptados y empezaron tratamiento con REVOLADE® 50 mg una vez al día (25 mg al día para pacientes con ascendencia del este y sureste de Asia, excepto para pacientes japoneses residiendo en Japón que recibieron 12.5 mg al día). La dosis de REVOLADE® se ajustó durante el periodo de tratamiento según el recuento plaquetario individual comparado con las metas de un recuento plaquetario de ≥100,000/µL.

De los 126 pacientes que fueron que fueron considerados para el estudio TAPER, 105 pacientes recibieron al menos una dosis de REVOLADE® 70 pacientes (66.7%) completaron el tratamiento y 35 pacientes (33.3%) abandonaron el tratamiento antes.

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Análisis primario de resultados sobre respuesta sostenida al tratamiento

Pacientes que alcanzaron metas de recuento plaquetario de ≥100 000/µL y mantuvieron un recuento plaquetario de ≥70 000 por 2 meses, fueron elegidos para disminuir la dosis de REVOLADE® y posterior suspensión. Para considerar que se consiguió una respuesta sostenida al tratamiento, el paciente debía mantener un recuento plaquetario de ≥30 000/ µL, en ausencia de eventos adversos de sangrado o alguna terapia de rescate durante el periodo de reducción gradual del tratamiento y posterior suspensión del tratamiento hasta 12 meses después.

La duración recomendada para la reducción gradual de la dosis se recomendaron reducciones de la dosis de 25 mg cada 2 semanas, si el recuento plaquetario se mantenía estable, seguidas de una administración de 25 mg en días alternados por 2 semanas hasta la suspensión del tratamiento.

La duración de la reducción gradual fue individualizada en función de la dosis inicial y la respuesta del paciente. La disminución fue hecha en pequeños decrementos de dosis de 12.5 mg cada dos semanas para pacientes con ascendencia del este y sureste de Asia. En caso de recaída (definida como un recuento plaquetario <30 000/ µL) durante el periodo de 12 meses del tratamiento, se le ofrecía al paciente un nuevo ciclo de REVOLADE® a la dosis inicial apropiada.

233566EL22049

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

El estudio cumplió el objetivo principal al demostrar que REVOLADE® fue capaz de inducir una respuesta sostenida de tratamiento, en la ausencia de eventos de sangrado o uso de terapias de rescate, para el mes 12 en 32 pacientes de 105 dentro del estudio (30.5%; p<0.0001; 95% CI: 21.9, 40.2).

Ochenta y nueve pacientes (84.8%) consiguieron una respuesta completa (recuento plaquetario ≥100 000/µL) y 65 pacientes (61.9%) mantuvieron la respuesta completa por al menos dos meses con un recuento plaquetario <70 000/µL. Hubo 44 pacientes (41.9%) a los que se les pudo retirar gradualmente REVOLADE® hasta la suspensión de tratamiento manteniendo un recuento plaquetario ≥30 000/µL en la ausencia de eventos de sangrado o alguna terapia de rescate (tabla 5).

La mediana de la duración de la respuesta sostenida al tratamiento después de la suspensión hasta el doceavo mes fue de 33.3 semanas (min-máx: 4-51).

El análisis global seguridad es consistente con los datos reportados previamente, y la evaluación de los riesgos y beneficios se mantuvo sin cambios para el uso de eltrombopag en pacientes con PTI.

Tabla 5. Proporción de pacientes con respuesta sostenida sin tratamiento en el mes 12 (análisis completo) en TAPER

		Pacientes totales N=105		Prueba de significación	
		n (%)	95% IC	Valor-p	Rechazar H0
Paso 1:	Pacientes que alcanzaron recuento plaquetario ≥100,000/µL al menos una vez.	89 (84.8)	(76.4, 91.0)		
Paso 2:	Pacientes que mantuvieron recuento plaquetario estable por 2 meses después de alcanzar ≥100,000/µL (ningún recuento inferior a 70,000/µL)	65 (61.9)	(51.9, 71.2)		
Paso 3:	Pacientes que fueron capaces de disminuir el tratamiento y posteriormente suspenderlo, manteniendo recuento plaquetario ≥30,000/µL en ausencia de eventos de sangrado o alguna terapia de rescate	44 (41.9)	(32.3, 51.9)		
Paso 4:	Pacientes con respuesta sostenida a la suspensión del tratamiento hasta el mes 12, manteniendo recuento plaquetario ≥30,000/µL in la ausencia de eventos de sangrado o alguna terapia de rescate.	32 (30.5)	(21.9, 40.2)	<0.0001*	Si

N: Número total de pacientes en el grupo tratado. Es el denominador para el cálculo del porcentaje (%).

n: Número de pacientes que están en la categoría correspondiente.

El 95% de IC correspondiente a la distribución de frecuencias, se calculó usando el método exacto de Clopper-Pearson.

La prueba de Clopper Pearson es usado para evaluar si la proporción de respondedores es mayor al 15%.

Se indican los valores IC y valores p.

** Indica significancia estadística (unilateral) al nivel 0.05.*

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Resultados del análisis de la respuesta temprana al tratamiento por tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PTI.

Se llevó a cabo un análisis ad-hoc con los datos de *n*=105 por tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PTI para evaluar la respuesta temprana del tratamiento con REVOLADE® a través de cuatro diferentes categorías de duración

233360EL970099

de PTI (PTI de reciente diagnóstico <3 meses, PTI persistente de 3 pero <6 meses, PTI persistente de 6 a < 12 meses, PTI crónico mayor a 12 meses).

En el 49% de los pacientes (*n*=51) tuvieron una duración de PTI <3 meses, el 20% de los pacientes (*n*=21) de 3 a <6 meses, el 17% de los pacientes (*n*=18) de 6 a < 12 meses y el 14% de los pacientes (*n*=15) >12 meses.

Hasta la fecha límite para la inclusión de datos (22 de octubre de 2021), los pacientes habían estado expuestos a REVOLADE® durante una mediana (porcentajes del 25 al 75) con una duración de 6.2 meses (2.3-12.0). La mediana (porcentajes del 25 al 75) de la cifra de plaquetas al inicio fue de 16 000/µL (7800-28 000/µL).

La respuesta del recuento plaquetario, definida como un recuento plaquetario ≥50 000/ µL al menos una vez en la semana 9 sin necesidad de terapia de rescate se alcanzó en el 84% (IC del 95%: 71%, 93%) de los pacientes con diagnóstico reciente (PTI de duración <3 meses), 91% (IC del 95%: 70%, 99%) y el 94% (IC del 95%: 73%, 100%) de los pacientes con PTI persistente (es decir con diagnóstico de PTI de entre 3 a <6 meses y de 6 a ≤ 12 meses respectivamente) y en el 87% (IC del 95%: 60%, 98%) de los pacientes con PTI crónica.

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

La tasa de respuesta duradera de la cifra de plaquetas, definida como una cifra de plaquetas ≥50 000/µL en al menos 6 de 8 evaluaciones consecutivas sin tratamiento de rescate durante los primeros 6 meses del estudio, fue del 71% (IC del 95%: 56%; 83%) en los pacientes con PTI de diagnóstico reciente, del 81% (IC del 95%: 58%; 95%) y del 72% (IC del 95%: 47%; 90%) en los pacientes con PTI persistente (duración de la TPI de entre 3 a <6 meses y de entre 6 a ≤12 meses) y del 80% (IC del 95%: 52%; 96%) en los pacientes con PTI crónica. Con los criterios de la escala de sangrado de OMS, la proporción de pacientes con PTI recientemente diagnosticados y PTI crónica sin sangrado a la cuarta semana varió del rango de 88% a 95% comparado al 37% al 57% base, para pacientes con PTI crónica fue de 93% comparado al 73% de base.

La seguridad de REVOLADE® fue consistente a lo largo de todas las categorías de PTI y hubo concordancia con su perfil toxicológico conocido.

Estudios doble ciego controlados por placebo

26 ABR 2023

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

TRA115450 (PETIT2)

El criterio principal de valoración fue la respuesta sostenida, definida como el porcentaje de pacientes tratados con eltrombopag, en comparación con placebo, que alcanzaron un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl durante al menos seis de ocho semanas (en ausencia de tratamiento de rescate), entre las semanas 5 y 12 del periodo de aleatorización con doble ciego. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI o no podían continuar con otros tratamientos para la PTI por motivos médicos y tenían una cifra de plaquetas < 30000/µl. Se asignaron aleatoriamente 92 pacientes, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, que recibieron tratamiento con eltrombopag (n = 63) o placebo (n = 29). La dosis de eltrombopag podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo del eltrombopag (40%) que en el grupo del placebo (3%) (cociente de posibilidades [*CP*]: 18.0 [IC del 95%: 2.3, 140.9], p < 0,001), un resultado que fue similar en las tres cohortes de edad (Tabla 6).

2338DDEL87DD99

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Tabla 6. Tasas de respuesta sostenida en cuanto al recuento de plaquetas, por cohorte de edad, en pacientes pediátricos con PTI al menos 12 meses después del diágnostico

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

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (al menos una cifra de plaquetas > 50 000/µl durante las primeras 12 semanas de tratamiento aleatorizado en ausencia de tratamiento de rescate) fue significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag (75%) que en el grupo del placebo (21%) (Cociente de posibilidades [CP]: 11.7 [IC del 95%: 4.0, 34.5], p < 0.001). El porcentaje de pacientes con respuesta al eltrombopag en la fase abierta de 24 semanas (80%) fue similar al observado durante la parte aleatorizada del ensayo.

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo del eltrombopag que en el grupo del placebo (19% [12/63] frente a 24% [7/29], p = 0.032).

En el momento inicial, el 71% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 69% de los del grupo del placebo notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS). En la semana 12, el porcentaje de pacientes que reportaron hemorragia de cualquier grado en el grupo del eltrombopag disminuyó a la mitad con respecto a la basal (35%). En comparación, el 55% de los pacientes del grupo placebo reportaron hemorragia de cualquier grado en la semana 12.

La reducción o suspensión del tratamiento inicial para la PTI solo se permitió durante la fase abierta del estudio; el 53% (8/15) de los pacientes pudieron reducir (n = 1) o suspender (n = 7) el tratamiento inicial para la PTI, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

28 ABR.
Dra. Ariana Patricia Ruiz Ruiz

TRA108062 (PETIT)

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban un recuento de plaquetas ≥ 50,000/µl en al menos una ocasión entre las semanas 1 y 6 del periodo aleatorizado. Los pacientes habían presentado resistencia o recidiva con al menos un tratamiento previo para la PTI y tenían una cifra de plaquetas ≤ 30,000/µl (n = 67). Durante el periodo aleatorizado del estudio, los pacientes se asignaron aleatoriamente, conforme a tres estratos definidos por cohortes de edad y en una proporción de 2:1, y recibieron tratamiento con eltrombopag (n = 45) o con un placebo (n = 22). La dosis de eltrombopag podía ajustarse en función del recuento de plaquetas de cada sujeto.

En total, el criterio principal de valoración se alcanzó en un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo del eltrombopag (62%) que en el grupo del placebo (32%) (Cociente de posibilidades [CP]: 4.3 [IC del 95%: 1.4, 13.3] p = 0.011). En la Tabla 7 se recoge la respuesta en cuanto al recuento de plaquetas en las tres cohortes de edad.

2333 ODEL 570099

Tabla 7. Tasas de respuesta del recuento de plaquetas en pacientes pediátricos con PTI al menos 6 meses después del diagnóstico (estudio PETIT)

	Eltrombopag n/N [IC del 95%] (%)	Placebo n/N [IC del 95%] (%)
Cohorte 1 (de 12 a 17 años)	10/16 [35%, 85%] (62%)	0/8 [ND] (0%)
Cohorte 2 (de 6 a 11 años)	12/19 [44%, 90%] (63%)	3/9 [7%, 70%] (33%)
Cohorte 3 (de 1 a 5 años)	6/10 [26%, 88%] (60%)	4/5 [28%, 99%] (80%)

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en cuanto al recuento de plaquetas (recuento de plaquetas > 50.000/µl en al menos el 60% de las evaluaciones efectuadas entre las semanas 2 y 6) fue significativamente mayor en el grupo tratado con eltrombopag (36%) que en el grupo del placebo (0%) (cociente de posibilidades [*odds ratio*]: 5.8. [IC del 95%: 1.2, 28.9], p = 0.002).

El porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate durante el periodo aleatorizado fue significativamente menor en el grupo del eltrombopag que en el grupo del placebo (13% [6/45] y 50% [11/22], respectivamente, p = 0.002).

En el momento inicial, el 77.7 % de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 81.8 % de los del grupo del placebo notificaron hemorragias de cualquier grado (grados 1 a 4 de la OMS). En la semana 6, el porcentaje de pacientes que notificaron hemorragia de cualquier grado en el grupo del eltrombopag disminuyó hasta el 22.2 %. En comparación, en la semana 6 notificaron hemorragia de cualquier grado el 72.7% de los pacientes del grupo del placebo.

La reducción o suspensión del tratamiento inicial para la PTI solo se permitió durante la fase abierta del estudio; el 46% (6/13) de los pacientes pudieron reducir (n = 3) o suspender (n = 3) el tratamiento inicial para la PTI, principalmente corticoesteroides, sin necesidad de tratamiento de rescate.

Estudios de pacientes con anemia aplásica grave sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

CETB115AUS01T

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

En un ensayo de cohortes secuenciales, unicéntrico, de un solo grupo y sin enmascaramiento se evaluó el empleo de REVOLADE® administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica grave que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Los múltiples cohortes diferían en el día de inicio y la duración del tratamiento con REVOLADE® y en la instauración de una pauta de dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) en el caso de pacientes que presentaron respuesta hematológica en el mes 6. Recibieron REVOLADE® 153 pacientes en cohortes secuenciales:

- REVOLADE® entre el día 14 (D14) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG y ciclosporina (pauta del cohorte 1 del ensayo, n = 30).

233000 EL 490099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

- REVOLADE® entre el D14 y el mes 3 (M3) en combinación con h-ATG y ciclosporina (la pauta del cohorte 2 del ensayo, n = 31); en el mes 6, la mitad de los pacientes que presentaran respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).
- REVOLADE® entre el día 1 (D1) y el M6 en combinación con h-ATG y ciclosporina (la pauta del cohorte 3 del ensayo, n = 92); en el mes 6, todos los pacientes que presentaran respuesta hematológica podían recibir dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento).

La dosis inicial de REVOLADE® fue de 150 mg administrados una vez al día para los pacientes adultos y los pediátricos de 12 a 17 años (dosis reducida de 75 mg en los pacientes asiáticos orientales / sudorientales); de 75 mg una vez al día para los pacientes de 6 a 11 años (dosis reducida de 37,5 mg en los pacientes asiáticos orientales/ sudorientales); y de 2,5 mg/kg una vez al día para los pacientes de 2 a 5 años (dosis reducida de 1,25 mg/kg en los pacientes asiáticos orientales/ sudorientales). La dosis de REVOLADE® se redujo en caso de que la cifra de plaquetas superara las 200 000/µl y se interrumpió y posteriormente se redujo en caso de que superara las 400 000/µl .

Todos los pacientes recibieron 40 mg/kg/d de h-ATG en los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses y una dosis diaria total de 6 mg/kg/d de ciclosporina durante 6 meses (pacientes de 12 años en adelante) o una dosis diaria total de 12 mg/kg/d de ciclosporina durante 6 meses (pacientes de 2 a 11 años). Se administraron dosis de mantenimiento de 2 mg/kg/d de ciclosporina durante 18 meses más a 15 pacientes del cohorte tratada con REVOLADE® entre el D14 y el M3 que presentaran respuesta hematológica en el mes 6 y a todos los pacientes del cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6 que presentaron respuesta hematológica en el mes 6 .

A continuación, se presentan los datos correspondientes a la pauta recomendada de REVOLADE® entre el D1 y el M6 en combinación con h-ATG y ciclosporina (la pauta de la cohorte 3 del ensayo). Esta fue el cohorte en la que se alcanzó la mayor tasa de respuestas completas.

En la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, la mediana de edad fue de 28,0 años (intervalo de 5 a 82 años) y el 16,3% y el 28,3% de los pacientes tenían ≥ 65 años y < 18 años, respectivamente. El 45,7% de los pacientes eran varones y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (62,0%).

La eficacia de REVOLADE® en combinación con h-ATG y ciclosporina se estableció tomando como base la respuesta hematológica completa en el mes 6. Se consideró que existía respuesta completa si los parámetros hematológicos cumplían los tres criterios siguientes en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: CAN >1000/µl, cifra de plaquetas > 100 000/µl y hemoglobina > 10 g/dl. Se consideró que existía respuesta parcial si el hemograma había dejado de cumplir los criterios normalizados de pancitopenia severa en pacientes con anemia aplásica grave, es decir, si se cumplían al menos dos de los siguientes valores en dos hemogramas consecutivos obtenidos con una diferencia de al menos 1 semana: CAN > 500/µl, cifra de plaquetas > 20 000/µl o cifra de reticulocitos > 60 000/µl.

Tabla 8. Resultados de eficacia en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior.

	REVOLADE® D1-M6 + h-ATG + Ciclosporina N=92
Mes 3, nº	88
Respuesta global, n (%)	66 (75.0)

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

2535 DOEL 9 2009

[IC del 95%]	[64.6 , 83.6]
Respuesta completa, n (%)	24 (27.3)
[IC del 95%]	[18.3, 37.8]
Mes 6, n[a]	87
Respuesta global, n (%)	69 (79.3)
[IC del 95%]	[69.3; 87.3]
Respuesta completa, n (%)	38 (43.7)
[IC del 95%]	[33.1, 54.7]
Mediana de duración de la respuesta global, n[b]	70
Meses (IC del 95%)	24.3 (21.4, NC)
Mediana de duración de la respuesta completa, n[b]	46
Meses (IC del 95%)	24.3 (23.0, NC)

[a] Para el cálculo del porcentaje se usó como denominador la cantidad de pacientes en los que se llegó a hacer la evaluación del mes 3 o del mes 6 o que se retiraron antes.
[b] Número de respondedores en cualquier momento.
NC = No se puede calcular.

28 ABR 2023
Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Las tasas de respuesta hematológica global y completa al cabo de 1 año (N = 78) son del 56.4% y del 38.5% y al cabo de 2 años (N = 62) son del 38.7% y el 30.6%, respectivamente.

Pacientes pediátricos

En el ensayo de cohortes secuenciales, de un solo grupo, participaron 36 pacientes de 2 a 17 años. En los 36 pacientes a los que se llegó a evaluar al mes 6 o que se retiraron antes, la tasa de respuesta completa a los 6 meses fue del 30.6% (0/2 en pacientes de 2 a 5 años, 1/12 en pacientes de 6 a 11 años y 10/22 en pacientes de 12 a 17 años) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 72. 2% (2/2 en pacientes de 2 a 5 años, 7/12 en pacientes de 6 a 11 años y 17/22 en pacientes de 12 a 17 años). En los 25 pacientes evaluables de la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, la tasa de respuesta completa en el mes 6 fue del 28% (7/25) y la tasa de respuesta global en el mes 6 fue del 68.0%.

Estudio en pacientes con anemia aplásica grave, refractaria

CETB115AUS28T

Se ha estudiado el eltrombopag en un ensayo unicéntrico sin enmascaramiento y de un solo grupo en el que participaron 43 pacientes con anemia aplásica grave que habían presentado una respuesta insuficiente por lo menos a una terapia de inmunosupresión previa y que tenían un recuento de plaquetas ≤ 30,000/µl.

2353 DE EL 070099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

La dosis inicial de eltrombopag fue de 50 mg una vez al día durante dos semanas, y posteriormente se aumentó durante periodos de dos semanas hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día. El criterio principal de valoración fue la respuesta hematológica después de 12 semanas de tratamiento con eltrombopag.

Eltrombopag se interrumpió después de 16 semanas si no se observó respuesta hematológica o independencia de la transfusión. Los pacientes que respondieron continuaron la terapia en una fase de extensión del estudio.

La respuesta hematológica se definió como el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios: 1) aumento de 20,000/µl del recuento de plaquetas con respecto al valor inicial o recuento de plaquetas estable y supresión de la dependencia transfusional durante un mínimo de ocho semanas; 2) aumento de la hemoglobina > 1.5 g/dl (para pacientes con hemoglobina pretratamiento <9 g / dL), o reducción del volumen en las transfusiones de eritrocitos de al menos 4 unidades durante ocho semanas consecutivas; 3) aumento del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) del 100% (para pacientes con Pretratamiento RAN <500/µL) o un incremento de RAN 500/µL.

La mediana de edad de la población tratada era de 45 años (edad mínima 17 años y máxima 77 años) y el 56% de los pacientes eran varones. En el momento inicial, la mediana del recuento de plaquetas era de 20,000/µl, la mediana de la hemoglobina, de 8.4 g/dl y la mediana del recuento absoluto de neutrófilos, de 580/µl. El 86% de los pacientes eran dependientes de transfusiones de eritrocitos y el 91% lo eran de transfusiones de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido con anterioridad al menos dos tratamientos inmunosupresores. Tres pacientes presentaban anormalidades citogenéticas basales.

Un total de 17 pacientes (40%) cumplieron los criterios de respuesta hematológica en al menos 1 linaje en la evaluación de respuesta primaria (IC del 95%: 25; 56).

Se observaron respuestas multilineales en 4/17 respondedores (24%) en la evaluación de respuesta inicial y en 9/17 respondedores (53%) en la última evaluación.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

De los cinco pacientes que cumplieron los criterios de "hematopoyesis de tres linajes" especificados durante al menos ocho semanas y disminuyeron frente a REVOLADE®, los cinco pacientes han mantenido hematopoyesis de tres linajes desde que suspendieron el tratamiento durante un período medio de seguimiento de 20.6 meses (rango de 5.7 a 22.5 meses).

La mayoría de los respondedores cumplieron los criterios de respuesta plaquetaria (65%), seguidos de los criterios de respuesta de neutrófilos y hemoglobina (47% y 18% respectivamente). Los 15 respondedores que tenían al menos 2 evaluaciones de respuesta fueron evaluables para la evaluación de la duración de la respuesta y tuvieron una duración media de respuesta de 12.0 meses.

Nueve de los 17 respondedores tuvieron una mejor respuesta de múltiples linajes. De los 14 pacientes que ingresaron a la extensión, siete mejoraron en más de un linaje después de la continuación del tratamiento: cinco pacientes con respuesta uni-linaje mejoraron a respuesta de múltiples linajes (bi-o tri linaje) y dos pacientes con respuesta bi-linaje mejoraron la respuesta a trilinaje. Tres de los cuatro respondedores de bi-linaje también tuvieron mejoras significativas en la hemoglobina (> 1.5 g / dL); sin embargo, como su hemoglobina basal estaba por encima de 9 g / dL, no se cuenta que tengan una respuesta Bi o trilinaje .

El período sin transfusiones de plaquetas más largo en respondedores varió de 8 a 1,190 días con una mediana de aproximadamente 287 días. El período sin transfusión de glóbulos rojos más largo en los respondedores varió de 15 a 1,190 días con una mediana de aproximadamente 266 días. De los cinco pacientes que cumplieron con el protocolo

233300EL870099

de criterios de "hematopoyesis de tres linajes" especificados durante al menos ocho semanas y que habían disminuido y retirado el REVOLADE®, todos ellos, los cinco pacientes han mantenido hematopoyesis de tres linajes desde que interrumpieron el tratamiento durante un periodo medio de seguimiento de 20.6 meses (rango de 5.7 a 22.5 meses).

VI.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, personas con insuficiencia hepática grave.

VII.- PRECAUCIONES GENERALES

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Eltrombopag para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos.

Hepatotoxicidad

La administración de REVOLADE® puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio, hepatotoxicidad grave y lesión hepática posiblemente mortal.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Datos clínicos

En estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI tratados con REVOLADE® se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparados contra placebo fase III en adultos con PTI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparados contra placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total ≥ 1.5 x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico abierto, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa que recibieron Eltrombopag junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST > 3 × LSN con bilirrubina total > 1,5 × LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de AAG refractario de monoterapia de fase II con un solo brazo, se informó, ALT o AST concurrentes> 3 x LSN con bilirrubina total > 1,5 x LSN en el 5% de los pacientes. La bilirrubina total> 1,5 x ULN se produjo en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la Dosis

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, en pacientes con PTI y AAG refractaria, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1 *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)*. Lo que puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, deben de evaluarse los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de

23330DEL570099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

metabolitos eliminados en las heces, se estimó que después de la administración de una dosis única de 75 mg de Eltrombopag en solución, la absorción oral de material relacionado con el fármaco era de cuando menos 52%.

Distribución

Eltrombopag exhibe un alto grado de fijación a proteínas plásmaticas humanas (>99.9%). Eltrombopag es un sustrato de la BCRP, mas no un sustrato de la glicoproteína-P o el OATP1 B1.

Biotransformación/Metabolismo

Eltrombopag es metabolizado principalmente a través de la descomposición, oxidación y conjugación con ácido glucoronico, glutatión o cisteína. En un estudio radiomarcado en humanos, Eltrombopag representó aproximadamente el 64% del ABCinf de radiocarbono plasmático. También se detectaron metabolitos secundarios, cada uno de los cuales represento <10% de la radioactividad plasmática, proveniente de la glucoronidación y la oxidación. De acuerdo a un estudio realizado en humanos con Eltrombopag radiomarcado, se estima que aproximadamente 20% de una dosis es metabolizado por oxidación.

Eliminación

Eltrombopag absorbido es ampliamente metabolizado. La ruta principal de excreción de Eltrombopag es a través de heces (59%), donde el 31% de la dosis se encuentra en la orina como metabolitos. No se detecta compuesto original inalterado (Eltrombopag) en la orina. Eltrombopag inalterado que se excreta en las heces representa aproximadamente un 20% de la dosis. La vida media de eliminación plasmática de Eltrombopag es de aproximadamente 21-32 horas.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción con medicamentos

De acuerdo a un estudio realizado en humanos con Eltrombopag radiomarcado, la glucuronidación desempeño un papel secundario en el metabolismo del Eltrombopag. Los estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron a las enzimas UGT1A1 y UGT1A3 como las responsables de la glucuronidación de Eltrombopag. Eltrombopag fue un inhibidor de diversas enzimas UGT in vitro. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas asociadas con glucuronidación debido a la limitada contribución de las enzimas UGT individuales en la glucuronidación de Eltrombopag y medicamentos posiblemente administrados de manera concomitante.

De acuerdo a un estudio realizado en humanos con Eltrombopag radiomarcado, aproximadamente 21% de una dosis de Eltrombopag podría experimentar un metabolismo oxidativo. Los estudios realizados en microsomas hepáticos humanos identificaron a las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 como las responsables de la oxidación de Eltrombopag. En estudios que utilizaron microsomas hepáticos humanos Eltrombopag (hasta 100 µM) demostró que no se produce inhibición in vitro alguna de las enzimas 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 y 4A9/11 del CYP450, y fue un inhibidor de las isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9, de acuerdo a lo cuantificado al utilizar paclitaxel y diclofenaco como sustratos en investigación con valores de CI50 de 24.8 µM (11 µg/mL) y 20.2 µM (8.9 µg/mL) respectivamente.

Los estudios in vitro demuestran que Eltrombopag es un inhibidor del transportador OATP1B1, con un valor de CI50 de 2.7 µM (1.2 µg/mL), un inhibidor del transportador de la BCRP, con un valor de CI50 de 2.7 µM (1.2 µg/mL).

Los estudios in vitro identificaron CYP1A2 y CYP2C8 como las isoenzimas responsables del metabolismo oxidativo, la uridina difosfoglucuronil transferasa UGT1A1 y UGT1A3 como las isoenzimas responsables de la glucuronidación y que las bacterias en el tracto gastrointestinal inferior pueden ser responsables de las vías de escisión.

Los estudios in vitro demostraron que eltrombopag no es un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, pero es un inhibidor de este transportador (valor IC50 de 2.7 µM (1.2 µg/ mL). Los estudios in vitro también demostraron que eltrombopag es sustrato e inhibidor de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) (valor IC50 de 2.7 µM (1.2 µg/ mL)).

26 ABR. 2023

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

2333067L57cc99

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia Renal

El perfil farmacocinético de Eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Eltrombopag a pacientes adultos con insuficiencia renal. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el ABCinf de Eltrombopag experimentó una reducción del 32% (IC del 90%: reducción de 63%, incremento de 26%) en pacientes con insuficiencia renal leve, de 36% (IC del 90%: reducción de 66%, incremento de 19%) en pacientes con insuficiencia renal moderada, y de 60% (IC del 90%: reducción de 18%, incremento 80%) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una tendencia a una reducción en el nivel de exposición plasmática al Eltrombopag en pacientes con insuficiencia renal, pero hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre pacientes con insuficiencia renal y voluntarios sanos.

Insuficiencia Hepática

El perfil farmacocinético de Eltrombopag ha sido estudiado después de la administración del REVOLADE® a pacientes adultos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática). Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el ABCinf de Eltrombopag experimentó una reducción de 41% (IC del 90%: reducción de 13%, incremento de 128%) en pacientes con insuficiencia hepática leve, de 93% (IC del 90%: reducción de 19%, incremento de 213%) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y de 80% (IC del 90%: reducción de 11%, incremento de 192%) en pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre pacientes con insuficiencia hepática y voluntarios sanos. Los pacientes con una función hepática deteriorada deben utilizar REVOLADE® con precaución y ser vigilados estrechamente.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Eltrombopag después de la administración repetida, utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con enfermedad hepática crónica. Con base en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) tuvieron valores plasmáticos más altos de ABCtau de Eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el ABCtau aumentó con una mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plamáticos de ABCtau de Eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de ABCtau de Eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Raza

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético de Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con PTI (13 asiáticos orientales). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con PTI asiáticos orientales tuvieron valores de $ABC_{0-\tau}$ plasmática de Eltrombopag aproximadamente 87% mayores que los observados en pacientes no asiáticos, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales (ver DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN).

Género

La influencia del género en la farmacocinética del eltrombopag se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con PTI (57 mujeres). De acuerdo con las estimaciones de dicho análisis, los valores del $ABC_{(0-\tau)}$ plasmática del eltrombopag fueron alrededor de un 50% mayores en las mujeres con PTI en comparación con los varones, sin corregir los valores para tener en cuenta las diferencias de peso.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

La farmacocinética del eltrombopag fue evaluada en 168 pacientes pediátricos con PTI tratados con eltrombopag una vez al día, a través de dos estudios, el TRA108062/PETIT y el TRA115450/PETIT-2. La depuración plasmática aparente del eltrombopag tras la administración oral (CL/F) aumentó conforme lo hacía el peso corporal. La CL/F plasmática del eltrombopag fue aproximadamente un 30% menor en los pacientes de ascendencia asiática

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o ≥ 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo.
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas clínicos de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

En el contexto del tratamiento de primera línea de anemia aplásica grave la ALT, AST, y la bilirrubina debe medirse antes de iniciar REVOLADE®. Durante el tratamiento, los aumentos en los niveles de ALT deben manejarse como se recomienda en la Tabla 15.

Se debe ejercer precaución al administrar eltrombopag a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con PTI o AAG refractaria con disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja (*ver* DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

28 APR. 23

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Lesión hepática grave

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de REVOLADE®. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAG refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con REVOLADE®, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAG los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón): durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3.5 g/L) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los estudios clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag (*ver* DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En los estudios en adultos con PTI se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETT) en 42 de 763 pacientes (5.5%). Estos ETT consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

233660EL520099

No se identificaron casos de ETT a partir de ensayos clínicos en AAG refractaria, sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Dado que la dosis autorizada más alta se administra a los pacientes con indicación de AAG (150 mg / día) y debido a la naturaleza de la reacción, es de esperar que se produzcan ETT en la población de este paciente.

Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución (*ver* DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN *y* REACCIONES ADVERSAS).

En dos estudios comparativos de Fase III en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETT 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETT más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo de eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETT. La mayoría de los ETT se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288; población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETT seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETT en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200,000/µL.

Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender la administración de Eltrombopag

Después de suspender el tratamiento con REVOLADE®, en la mayoría de los pacientes con PTI, los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas (ver ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y, en algunos casos podría ocasionarla. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Eltrombopag.

Dra. Ariana Fabiola Ruiz Ruiz

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPOr) puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. La efectividad y la seguridad de REVOLADE® no se han establecido para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD. REVOLADE® no debe utilizarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD.

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en pacientes con el Sistema de puntaje de pronóstico internacional (IPSS) intermedio-1, intermedio-2 o síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo con trombocitopenia, que reciben azacitidina en combinación con REVOLADE® o placebo, se interrumpió debido a la futilidad y al aumento de la progresión de SMD, incluso a la LMA. Un total de 356 pacientes (179 en REVOLADE®, 177 en el placebo) fueron aleatorizados 1; 1 y estratificados por el Sistema Internacional de Puntaje de Pronósticos (IPSS): intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]), de alto riesgo (n = 36 [20%]) en el brazo de REVOLADE® versus intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45 %]), de alto riesgo (n = 33 [19%]) en el brazo de placebo. Los pacientes fueron tratados con REVOLADE®, a una dosis inicial de 200 mg una vez al día, hasta un máximo de 300 mg una vez al día, o placebo en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. En base a la evaluación de la revisión central, hubo 76 (42%) y 67 (38%) eventos de supervivencia libre de progresión, en el grupo REVOLADE® y el grupo placebo, respectivamente. Veintiún (12%) y 10 (6%) pacientes progresaron a LMA mediante evaluación de revisión central en el grupo REVOLADE® y el grupo placebo, respectivamente. En el análisis final, la supervivencia global favoreció al grupo placebo: un total de 57 (32%) pacientes fallecieron en el grupo REVOLADE® frente a 51 (29%) pacientes en el grupo placebo.

233660EL870099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Cataratas

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

En estudios comparativos de Fase III en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Se recomienda la monitorización rutinaria de los pacientes por cataratas.

Interferencia con las pruebas serológicas

Eltrombopag es muy coloreado y, por lo tanto, tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha informado la decoloración del suero y la interferencia con la bilirrubina total y la prueba de creatinina en pacientes que toman REVOLADE®. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, la evaluación de los valores contemporáneos de aminotransferasas puede ayudar a determinar la validez de niveles bajos de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica y debe evaluarse la urea en sangre en caso de una creatinina sérica inesperadamente alta. Volver a evaluar utilizando otro método también puede ayudar a determinar la validez del resultado.

VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios adecuados y controlados de Eltrombopag en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a fármacos. En estudios de toxicología reproductiva y de desarrollo animal, la administración oral de eltrombopag a ratas y conejos preñadas a lo largo de la organogénesis produjo toxicidad en el desarrollo en ratas *(ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD)*. El efecto de eltrombopag en el embarazo humano es desconocido. Se debe informar a las mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de REVOLADE® para un feto. REVOLADE® debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos de animales

En estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró eltrombopag oral a animales gestantes durante la organogénesis. En ratas, una dosis tóxica materna de 60 mg / kg / día 6 veces la exposición clínica en humanos basada en ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día resultó en una disminución de los pesos fetales y un ligero aumento en la incidencia de la variación fetal, costilla cervical. No se observó evidencia de malformaciones estructurales importantes. En conejos, no hubo evidencia de toxicidad embriofetal o teratogenicidad hasta 150 mg / kg / día 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratas gestantes, se administró eltrombopag oral desde la gestación 6 hasta la lactancia del día 20. No se observaron efectos adversos sobre la función reproductiva materna o el desarrollo de la descendencia con dosis de hasta 20 mg / kg / día 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día. Eltrombopag se detectó en el plasma de la descendencia. Las concentraciones plasmáticas en cachorros aumentaron con la dosis después de la administración del fármaco a las presas F0.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información con respecto a la presencia de eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos sobre el lactante amamantado, o sobre la producción de leche. Sin embargo, se detectó eltrombopag en las crías de ratas lactantes 10 días después del parto, lo que sugiere el potencial de transferencia durante la lactancia. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o continuar / abstenerse de la terapia con REVOLADE®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

2333 08 EL 670699

y 92 fueron incluidos en la cohorte en el que se instauró simultáneamente el tratamiento con REVOLADE®, h-ATG y la ciclosporina en la dosis e indicaciones recomendadas (la indicación de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de REVOLADE® una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y la ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a REVOLADE® en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83.7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92) se muestran en la Tabla 11.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada y bilirrubina elevada en sangre (incluyendo la ictericia ocular).

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

La seguridad del eltrombopag en la anemia aplásica grave se evaluó en un estudio de un solo grupo abierto (N = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de seis meses y 7 pacientes (16%) durante más de un año (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAG (N=43) se muestra en la Tabla 12.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: náuseas, fatiga (cansancio), tos, cefalea, diarrea, dolor en una extremidad, mareo, dolor orofaríngeo, pirexia (fiebre), rinorrea, dolor abdominal, transaminasas elevadas, artralgia y espasmos musculares.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Eltrombopag en pacientes con PTI o AAG fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones de ensayos clínicos

Las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos se enumeran a continuación por la clase de órganos del sistema corporal MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy común (≥1 / 10); común (≥1 / 100 a <1/10); poco común (≥1 / 1,000 a <1/100); raro (≥1 / 10,000 a <1 / 1,000); muy raro (<1 / 10,000).

Tabla 9. Reacciones adversas de medicamentos en la población de estudio de PTI en adultos (N=763)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4.2	Común
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12.6	Muy común
Náusea	11.1	Muy común
Vómito	7.3	Común
Boca seca	0.9	Poco común
Trastornos oculares		
Cataratas	5.0	Común
Trastornos hepatobiliares		
Incremento de las concentraciones de alanina aminotransferasa	10.5	Muy común
Hiperbilirrubinemia	1.8	Común

Dra. Ariana Patricia Ruiz Ruiz

2333DOEL970099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Según los estudios de reproducción animal, REVOLADE® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas *(ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA)*. Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en menos del 1% de tasa de embarazo) al usar REVOLADE® durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de suspender el tratamiento con REVOLADE®.

Esterilidad

No hay ningún efecto de REVOLADE® en la fertilidad en base a estudios en animales *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)*. Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina o masculina en ratas en dosis de 2 y 3 veces respectivamente la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)*.

IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Trombocitopenia inmune en pacientes adultos

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

La seguridad de Eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratada (N=763) se evaluó con los datos obtenidos mediante estudios combinados, controlados con placebo y doble ciego TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los que (N= 403) pacientes fueron expuestos a REVOLADE® y (N=179) a placebo, y con los datos procedentes de los estudios abiertos finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos)*. Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 años (en EXTEND). Las reacciones adversas a medicamentos para la población de estudio de PTI en adultos (N=763) se muestran en la tabla 9.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: diarrea, náuseas, alanina-aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

Trombocitopenia inmune en pacientes pediátricos

La seguridad de eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos estudios (N=171) *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos)*. El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos fases, una doble ciego y otra abierta. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres fases de cohortes escalonadas, abierta y doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos en los estudios sobre PTI (Tabla 9) pueden manifestarse también en la población pediátrica con PTI. En la Tabla 10 se muestran las reacciones adversas a medicamentos que se producen adicionalmente en la población pediátrica de estudio de PTI (N=171).

Las reacciones adversas adicionales más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: infección del tracto respiratorio superior, pirexia (fiebre), dolor abdominal, nasofaringitis y tos.

Anemia aplásica grave en pacientes sin terapia de inmunosupresión previa en pacientes adultos y pacientes pediátricos.

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de REVOLADE® administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica grave que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento en este estudio,

233305 EL 970099

A-167

Incremento de las concentraciones de aspartato aminotransferasa	9.7	Común
Daño hepático inducido por fármacos	0.1	Poco común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	3.0	Común
Exantema	7.5	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10.5	Muy común
Dolor musculoesquelético (incl. Dolor torácico musculoesquelético)	3.7	Común
Mialgia	4.2	Común
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5.5	Común
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1.2	Común

Tabla 10. Reacciones adversas adicionales de medicamentos en la población pediátrica del estudio de PTI Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) (N=171)

Estas reacciones farmacológicas adversas adicionales se observaron en los estudios en pacientes pediátricos con PTI.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	25.7	Muy común
Nasofaringitis	15.8	Muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13.5	Muy común
Dolor bucofaríngeo	9.4	Común
Rinorrea	4.1	Común
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	17.5	Muy común
Dolor dental	5.8	Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	18.1	Muy común

Dra. Ariatne Pamela Ruiz Ruiz

Tabla 11. Reacciones adversas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92)

REVOLADE© en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4.3	Común

233306EL570049

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-108

Diarrea	3.3	Común
Dolor abdominal	3.3	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7.6	Común
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5.4	Común
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	29.3	Muy común
Aspartato-aminotransferasa elevada	17.4	Muy común
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17.4	Muy común

En la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15.2% y el 2.2% para la AST, del 26.4% y el 4.3% para la ALT y del 12.1% y el 1.1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de REVOLADE® en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAG sin terapia inmunosupresora previa se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos)*. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6.1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la deleción del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hipercelularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7, y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6.1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento con REVOLADE®.

Tabla 12. Reacciones adversas a medicamentos en la población del estudio AAG (N=43)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20.9	Muy común
Mareo	14.0	Muy común
Trastornos oculares		
Cataratas	2.3	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	23.3	Muy común
Tos	14.0	Muy común

Dra. Ariadna Pamela Ruiz Ruiz

2333 06EL570099

A-107

Rinorrea	11.6	Muy común
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	32.6	Muy común
Diarrea	20.9	Muy común
Dolor abdominal	11.6	Muy común
Trastornos hepatobiliares		
Incremento en la concentración de trasaminasas	11.6	Muy común
Hiperbilirrubinemia	4.7	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	7.0	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	11.6	Muy común
Dolor en extremidades	18.6	Muy común
Espasmos musculares	11.6	Muy Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Cansancio	30.2	Muy común
Pirexia	14.0	Muy común

En el estudio abierto de un solo brazo en pacientes con AAG se efectuaron aspirados de médula ósea para detectar posibles anormalidades citogenéticas. Se notificaron anormalidades citogenéticas nuevas en ocho pacientes, cinco de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la aprobación de eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación. Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia, que, por lo tanto, se clasifica como no conocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA.

Tabla 13. Reacciones adversas a los medicamentos identificadas durante el uso posterior a la aprobación

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Decoloración de la piel *

** En pacientes que tomaron eltrombopag se observó decoloración reversible de la piel que incluyó hiperpigmentación y color amarillento de la piel en dosis superiores a 100 mg por día. La decoloración de la piel se observó particularmente en pacientes que tomaban eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis altas de eltrombopag, incluida la anemia aplásica grave.*

X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Efectos de otros medicamentos sobre REVOLADE®

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Ciclosporina

Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) la administración de una dosis única de eltrombopag REVOLADE® 50 mg con 200 mg de ciclosporina disminuyó la Cmax y el ABC (inf) de eltrombopag en un 25% (90% CI: 15%, 35%) y 18% (90% CI: 8%, 28%), respectivamente. La administración conjunta de 600 mg de ciclosporina disminuyó la Cmax y el ABC (inf) de eltrombopag en un 39% (90%

ANEXOS DIVISIÓN DE CONTRATOS

2323 00 EL 570099

CI: 30%, 47%) y 24% (90% CI: 14%, 32%), respectivamente. Se observó una disminución de la exposición al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Al coadministrar el eltrombopag con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos plaquetarios.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA). La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag REVOLADE® con un antiácido que contiene catión polivalente (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $ABC_{0-\infty}$ de eltrombopag plasmático en un 70% (IC del 90%: 64%, 76 %) y Cmax en un 70% (90% CI: 62%, 76%) (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como complementos minerales, deben ser administrados con una diferencia de al menos dos horas antes o cuatro horas después de la dosificación con REVOLADE®, a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de Eltrombopag (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Lopinavir/ritonavir

La co-administración de REVOLADE® con lopinavir/ritonavir pueden causar una disminución en la concentración de Eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la co-administración de dosis única de REVOLADE® 100 mg con dosis repetidas de 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción de Eltrombopag en plasma, $ABC_{0-\infty}$ en un 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con lopinavir/ritonavir debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de eltrombopag.

Inhibidores de la proteasa del VHC

La coadministración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o de 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una dosis única de 200 mg de REVOLADE®, no alteró la exposición plasmática al eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Efectos de REVOLADE® sobre otros medicamentos

Rosuvastatina

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

La administración de 75 mg de REVOLADE®, una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y de la BCRP) a 39 adultos sanos aumentó la C_{max} plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el $ABC_{0-\infty}$ un 55% (IC del 90%: 42%, 69%).

Cuando se administre Eltrombopag de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis en la dosis de rosuvastatina y mantener una vigilancia estrecha. En estudios clínicos realizados con REVOLADE® se recomendó una reducción del 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y Eltrombopag. La administración concomitante de Eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe realizarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450

La administración de 75 mg de REVOLADE®, una vez al día durante 7 días a 24 varones sanos no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos de prueba de la 1A2 (cafeína), la 2C19 (omeprazol), la 2C9 (flurbiprofeno) o la 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos, inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450.

Inhibidores de la proteasa del VHC

La coadministración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE®, con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática al telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE® con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el $ABC_{(0-\tau)}$ plasmática del boceprevir, aumentó la $C_{máx}$ un 19% y redujo la $C_{mín}$ un 32%. No se precisa un ajuste de la dosis cuando REVOLADE®se coadministra con telaprevir o boceprevir.

Interacción con alimentos o líquidos

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $ABC_{(0-inf)}$ plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la Cmax un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag REVOLADE® en polvo para suspensión oral con un alto contenido de calcio, grasa moderada y calorías redujo el $ABC_{(0-inf)}$ de eltrombopag plasmático en un 75% (90% IC: 71%, 88%) y $C_{máx}$ en 79% (90% CI: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, de modo que el $ABC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la $C_{máx}$ un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag REVOLADE®, en polvo para suspensión oral 2 horas después de la comida rica en calcio redujo el $ABC_{(0-inf)}$ de eltrombopag plasmático en un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la $C_{máx}$ en 48 % (90% CI: 40%, 54%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En general, estos hallazgos fueron leves (Grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios controlados con placebo, se reportaron como eventos adversos el incremento en las concentraciones de ALT en 5.7% y 4.0% de los pacientes tratados con REVOLADE® y placebo, respectivamente.

En el estudio de AAG refractario de monoterapia de fase II con un solo brazo, ALT o AST simultáneos> 3 x LSN con bilirrubina total (indirecta)> 1,5 x LSN se informaron en el 5% de los pacientes. La bilirrubina total> 1,5 x ULN se produjo en el 14% de los pacientes.

Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1, lo que puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta.

Se identificaron casos aislados de daño hepático severo en ensayos clínicos. La elevación de los valores de laboratorio de hígado se produjo aproximadamente tres meses después del inicio de REVOLADE®. En todos los casos, el evento se resolvió después de la interrupción de REVOLADE®. No se identificaron casos de ensayos clínicos en AAG refractario, sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Dado que la dosis autorizada más alta se administra a los pacientes en la indicación de AAG (150 mg / día) y debido a la naturaleza de la reacción, se puede esperar una lesión hepática inducida por fármacos en la población de este paciente.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

XII.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Farmacología de seguridad y toxicidad de dosis repetidas

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a seis veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, se observaron cataratas en ratones después de seis semanas de tratamiento y en ratas después de 28 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

233306EL5400919

ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con cuatro veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI. A dosis no toleradas en ratas juveniles predestete dosificadas entre los días 4 y 32 (que equivalían aproximadamente a un humano de 2 años al final del periodo de dosificación), se observaron opacidades oculares (histología no realizada) a 9 veces el máximo exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a 75 mg / día, basado en el ABC. Sin embargo, no se observaron cataratas en ratas jóvenes que recibieron dosis toleradas a 5 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI, según el ABC. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición dos veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI (ver PRECAUCIONES GENERALES)

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbimortalidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de dos años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja fue 1,2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI. No se observaron efectos renales en ratas después de 28 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron cuatro y dos veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

El eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la $C_{máx}$ y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Toxicidad reproductiva

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina en ratas a dosis de hasta 20 mg / kg / día 2 veces la exposición clínica humana basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día. Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina en ratas a dosis de hasta 40 mg / kg / día, la dosis más alta probada 3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC en pacientes con PTI de 75 mg / día (ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA).

Estudios de animales juveniles

A dosis no toleradas en ratas pre-destete, se observaron opacidades oculares. Sin embargo, a las dosis toleradas, no se observaron opacidades oculares (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). No hay hallazgos en ratas juveniles que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento con eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI versus pacientes adultos.

XIII. - DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Método de administración.

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

REVOLADE® debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

2333 06 EL 570099

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferentemente sin calcio (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Los regímenes posológicos con REVOLADE® deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

Trombocitopenia inmune

La dosis más baja de eltrombopag debe ser usada para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50,000/µL. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. Eltrombopag no debe usarse para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50,000/µL, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. La dosis diaria de 75 mg no debe ser excedida.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y se debe modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 14. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice (≥ 50,000/µL durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá una biometría hemática mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 14. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI (Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años)

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50,000/µL después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día*
≥ 200,000/µL a ≤ 400,000/µL	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400,000/µL	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150,000/µL, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

#- En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

*** - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12.5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.**

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

2353005167d099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis, se debe esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) de cualquier grado, se deberá esperar tres semanas antes de aumentar la dosis (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave

REVOLADE® debe administrarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de REVOLADE®.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes adultos y adolescentes con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 37.5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 2.5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 1.25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Tabla 15. Posología de la terapia de inmunosupresión estándar administrando REVOLADE® de acuerdo con el estudio pivotal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.
Ciclosporina* (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C_{min} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	Pacientes de 12 años en adelante: 3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).

2 33386 EL 670079

	Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95: 3 mg/kg (según el peso corporal normalizado) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes pediátricos de 2 a 11 años: 6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95: 6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).
Ciclosporina (dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)	Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6: Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.

** Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.*

 # Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.

Supervisión y ajuste de la dosis de REVOLADE®

A lo largo del tratamiento con REVOLADE® se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

La pauta posológica de REVOLADE®/Promacta se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 16

En la Tabla 17 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de REVOLADE® para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 16. Ajuste de la dosis de REVOLADE® en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave.

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuestas

20 ABR

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

2353 00 EL 570099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

> 200 000/µl a ≤ 400 000/µl	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en ≥ 50 000/µl. En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
> 400 000/µl	Suspender el tratamiento con REVOLADE® durante una semana. Cuando el número de plaquetas sea < 200 000/µl, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*

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

Tabla 17. Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de función hepática	Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) > 6 × LSN: Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 5 × límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con REVOLADE® con la misma dosis. Aumento de la ALT > 6 × LSN después de la reanudación de REVOLADE® (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos): Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días Si la ALT se mantiene en > 6 × LSN al repetir los análisis sanguíneos: Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 5 × LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior. Si con la dosis reducida reaparece una ALT > 6 × LSN: Reducir la dosis diaria de REVOLADE® en 25 mg hasta que la ALT sea < 5 × LSN. No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).
Eventos tromboembólicos	Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con REVOLADE®. Suspender el tratamiento, pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/µl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número

Dra. Ariana Palmela Ruiz Ruiz

23306EL67099

	disminuya a menos de 20 000/ µl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.

Suspensión del tratamiento

La duracion total del tratamiento con REVOLADE® es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con REVOLADE® si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 16) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 17).

Anemia aplásica grave

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag debe ser iniciada con 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 25 mg una vez al día (véase Farmacocinética y Farmacodinamia).

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con eltrombopag (*ver* ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas ≥ 50,000/µl. La dosis diaria de 150 mg no debe ser excedida. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 18.

Tabla 18. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50,000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental/sudoriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
≥ 200,000/µl a ≤ 400,000/µl en cualquier momento	Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400,000/µl	Suspender temporalmente la administración de eltrombopag al menos una semana Una vez que el recuento de plaquetas sea ≤ 150,000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400,000/µl después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de eltrombopag	Suspender definitivamente el tratamiento con eltrombopag.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Disminución gradual de la dosis en caso de respuesta en las tres series (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas > 50,000/µl, una cifra de hemoglobina es > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es > 1 x 10^9/l durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, la administración de eltrombopag se debe descontinuar y monitorear con biometrías

2333 00 EL 5700 99

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

hemáticas. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30,000/µl, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0.5 x 10^9/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de eltrombopag. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 16) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (*ver* PRECAUCIONES GENERALES).

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES (todas las indicaciones)

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de REVOLADE® en pacientes con PTI pediátricos menores de 1 año, con AAG refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAG no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA Y REACCIONES ADVERSAS).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con insuficiencia renal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (insuficiencia hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (ver PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI e insuficiencia hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática, se deberá esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica e insuficiencia hepática es de 25 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT > 5 × LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con REVOLADE® y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la PTI, la trombocitopenia asociada al VHC o la AAG refractaria. Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con AAG, consúltese esta misma sección – Esquema de dosis inicial.

233300EL870089

XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En los estudios clínicos, hubo un reporte de sobredosis donde el sujeto ingirió 5,000 mg de Eltrombopag. Entre los eventos adversos reportados se incluyeron exantema leve, bradicardia transitoria, fatiga e incremento en las concentraciones de aminotransferasas. Las enzimas hepáticas cuantificadas entre los días 2 y 18 después de la ingesta alcanzaron un máximo de 1.6 x ULN en AST, 3.9 x ULN en ALT, y 2.4 x ULN en bilirrubina total. Los recuentos plaquetarios fueron de 672,000/µL en el día 18 posterior a la ingesta, y el recuento plaquetario máximo fue de 929,000/µL. Todos los eventos se resolvieron sin secuela alguna después del tratamiento.

Tratamiento

En caso de una sobredosis, los recuentos plaquetarios podrían aumentar de manera excesiva, dando como resultado complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de alguna preparación que contenga cationes metálicos, como preparaciones de calcio, aluminio o magnesio, a fin de quelar Eltrombopag y limitar así el nivel de absorción debe considerarse. Los recuentos plaquetarios deben ser vigilados estrechamente. El tratamiento con REVOLADE® debe ser reiniciado de conformidad con las recomendaciones posológicas y de administración (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Como Eltrombopag no experimenta una excreción renal significativa y tiene un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, no se esperaría que la hemodiálisis fuera un método eficaz para incrementar la eliminación de Eltrombopag.

XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con envase de burbuja con 28 tabletas de 12.5 mg, 25 mg ó 50 mg.

XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperaturas inferiores a 30° y en lugar seco.

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

XVII.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se recomienda durante el embarazo y lactancia.

REVOLADE® (F.F. tabletas) indicado en mayores de 5 años de edad en pacientes con PTI.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

REVOLADE® no es intercambiable, dado que no se presentan estudios comparativos entre tableta y suspensión.

El empleo de este medicamento debe ser manejado por médicos con experiencia en enfermedades hematológicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:
NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal:
NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3, Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

2333066156+0099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

A-120

©Marca Registrada
CDS: 15-Sep-2022 NPI: Ene. 2023
TN. N/A

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

233000EL670099

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA

REVOLADE®

II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Eltrombopag

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

FORMULACIÓN:

Cada tableta contiene:

Eltrombopag olamina equivalente a	*12.5 mg de Eltrombopag*	*25 mg de Eltrombopag*	*50 mg de Eltrombopag*
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	*1 tableta*

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

REVOLADE® está indicado en el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos y pediátricos de seis años y mayores con Trombocitopenia inmune crónica (PTI por sus siglas en español) que han presentado respuesta insuficiente a corticoesteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía. REVOLADE® se debe usar únicamente en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica incrementen el riesgo de sangrado.

REVOLADE® está indicado en combinación con terapia de inmunosupresión estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica grave (AAG).

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG por sus siglas en español) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia de inmunosupresión.

V.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, personas con insuficiencia hepática grave.

VI.- PRECAUCIONES GENERALES

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Eltrombopag para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos.

Hepatotoxicidad

La administración de REVOLADE® puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio, hepatotoxicidad grave y lesión hepática posiblemente mortal.

233300EL670099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Datos clínicos

En estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI tratados con REVOLADE® se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparados contra placebo fase III en adultos con PTI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4.0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparados contra placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x LSN) en el 4.7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total ≥ 1.5 x LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico abierto, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa que recibieron Eltrombopag junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST > 3 × LSN con bilirrubina total > 1,5 × LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de AAG refractario de monoterapia de fase II con un solo brazo, se informó, ALT o AST concurrentes> 3 x LSN con bilirrubina total > 1,5 x LSN en el 5% de los pacientes. La bilirrubina total> 1,5 x ULN se produjo en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la Dosis

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, en pacientes con PTI y AAG refractaria, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe UGT1A1 y OATP1B1 *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)*. Lo que puede conducir a hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, deben de evaluarse los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT ≥ 3 x LSN en pacientes con función hepática normal o > 3 x valor inicial (o >5 x LSN, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo
- Persiste durante al menos cuatro semanas.
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- Se acompaña de síntomas clínicos de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

En el contexto del tratamiento de primera línea de anemia aplásica grave la ALT, AST, y la bilirrubina debe medirse antes de iniciar REVOLADE®. Durante el tratamiento, los aumentos en los niveles de ALT deben manejarse como se recomienda en la Tabla 7.

Se debe ejercer precaución al administrar eltrombopag a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con PTI o AAG refractaria con disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja *(ver* DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

23306E1670699

Lesión hepática grave

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de REVOLADE®. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAG refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con REVOLADE®, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAG los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón): durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3.5 g/L) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los estudios clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag (*ver* DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En los estudios en adultos con PTI se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETT) en 42 de 763 pacientes (5.5%). Estos ETT consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se identificaron casos de ETT a partir de ensayos clínicos en AAG refractaria, sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Dado que la dosis autorizada más alta se administra a los pacientes con indicación de AAG (150 mg / día) y debido a la naturaleza de la reacción, es de esperar que se produzcan ETT en la población de este paciente.

Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación de 5 o más en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución (*ver* DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

En dos estudios comparativos de Fase III en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETT 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETT más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo de eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETT. La mayoría de los ETT se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los

Dra. Ariane Pamela Ruiz Ruiz

2335 DE LA 2088

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETT seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETT en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200,000/µL.

Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender la administración de Eltrombopag

Después de suspender el tratamiento con REVOLADE®, en la mayoría de los pacientes con PTI, los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas (ver ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual incrementa el riesgo de hemorragia y, en algunos casos podría ocasionarla. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Eltrombopag.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPOr) puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. La efectividad y la seguridad de REVOLADE® no se han establecido para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD. REVOLADE® no debe utilizarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD.

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en pacientes con el Sistema de puntaje de pronóstico internacional (IPSS) intermedio-1, intermedio-2 o síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo con trombocitopenia, que reciben azacitidina en combinación con REVOLADE® o placebo, se interrumpió debido a la futilidad y al aumento de la progresión de SMD, incluso a la LMA. Un total de 356 pacientes (179 en REVOLADE®, 177 en el placebo) fueron aleatorizados 1: 1 y estratificados por el Sistema Internacional de Puntaje de Pronósticos (IPSS)' intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]), de alto riesgo (n = 36 [20%]) en el brazo de REVOLADE® versus intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45 %]), de alto riesgo (n = 33 [19%]) en el brazo de placebo. Los pacientes fueron tratados con REVOLADE®, a una dosis inicial de 200 mg una vez al día, hasta un máximo de 300 mg una vez al día, o placebo en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. En base a la evaluación de la revisión central, hubo 76 (42%) y 67 (38%) eventos de supervivencia libre de progresión, en el grupo REVOLADE® y el grupo placebo, respectivamente. Veintiún (12%) y 10 (6%) pacientes progresaron a LMA mediante evaluación de revisión central en el grupo REVOLADE® y el grupo placebo, respectivamente. En el análisis final, la supervivencia global favoreció al grupo placebo: un total de 57 (32%) pacientes fallecieron en el grupo REVOLADE® frente a 51 (29%) pacientes en el grupo placebo.

Cataratas

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

En estudios comparativos de Fase III en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Se recomienda la monitorización rutinaria de los pacientes por cataratas.

Interferencia con las pruebas serológicas

Eltrombopag es muy coloreado y, por lo tanto, tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha informado la decoloración del suero y la interferencia con la bilirrubina total y la prueba de creatinina en pacientes que toman REVOLADE®. Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, la evaluación de los valores contemporáneos de aminotransferasas puede ayudar a determinar la validez de niveles bajos de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica y debe evaluarse la urea en sangre en caso de una creatinina sérica inesperadamente alta. Volver a evaluar utilizando otro método también puede ayudar a determinar la validez del resultado.

2338ODFL570099

VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios adecuados y controlados de Eltrombopag en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a fármacos. En estudios de toxicología reproductiva y de desarrollo animal, la administración oral de eltrombopag a ratas y conejos preñadas a lo largo de la organogénesis produjo toxicidad en el desarrollo en ratas *(ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD)*. El efecto de eltrombopag en el embarazo humano es desconocido. Se debe informar a las mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de REVOLADE® para un feto. REVOLADE® debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos de animales

En estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró eltrombopag oral a animales gestantes durante la organogénesis. En ratas, una dosis tóxica materna de 60 mg / kg / día 6 veces la exposición clínica en humanos basada en ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día resultó en una disminución de los pesos fetales y un ligero aumento en la incidencia de la variación fetal, costilla cervical. No se observó evidencia de malformaciones estructurales importantes. En conejos, no hubo evidencia de toxicidad embriofetal o teratogenicidad hasta 150 mg / kg / día 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratas gestantes, se administró eltrombopag oral desde la gestación 6 hasta la lactancia del día 20. No se observaron efectos adversos sobre la función reproductiva materna o el desarrollo de la descendencia con dosis de hasta 20 mg / kg / día 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día. Eltrombopag se detectó en el plasma de la descendencia. Las concentraciones plasmáticas en cachorros aumentaron con la dosis después de la administración del fármaco a las presas F0.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información con respecto a la presencia de eltrombopag o sus metabolitos en la leche humana, o sus efectos sobre el lactante amamantado, o sobre la producción de leche. Sin embargo, se detectó eltrombopag en las crías de ratas lactantes 10 días después del parto, lo que sugiere el potencial de transferencia durante la lactancia. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o continuar / abstenerse de la terapia con REVOLADE®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Según los estudios de reproducción animal, REVOLADE® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas *(ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA)*. Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos (métodos que resultan en menos del 1% de tasa de embarazo) al usar REVOLADE® durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de suspender el tratamiento con REVOLADE®.

Esterilidad

No hay ningún efecto de REVOLADE® en la fertilidad en base a estudios en animales *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)*. Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina o masculina en ratas en dosis de 2 y 3 veces respectivamente la exposición clínica en humanos basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)*.

2333 EL 5310099

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Trombocitopenia inmune en pacientes adultos

La seguridad de Eltrombopag en pacientes adultos con PTI previamente tratada (N=763) se evaluó con los datos obtenidos mediante estudios combinados, controlados con placebo y doble ciego TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 en los que (N= 403) pacientes fueron expuestos a REVOLADE® y (N=179) a placebo, y con los datos procedentes de los estudios abiertos finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (ver *FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). Los pacientes recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas a medicamentos para la población de estudio de PTI en adultos (N=763) se muestran en la tabla 1.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: diarrea, náuseas, alanina-aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

Trombocitopenia inmune en pacientes pediátricos

La seguridad de eltrombopag se han demostrado en dos estudios en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con PTI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos estudios (N=171) (*ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un estudio comparativo con placebo y aleatorizado de dos fases, una doble ciego y otra abierta. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 63) o placebo (n = 29) durante 13 semanas en el periodo aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un estudio aleatorizado y comparativo con placebo de tres fases de cohortes escalonadas, abierta y doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 y recibieron eltrombopag (n = 44) o placebo (n = 21) durante un máximo de siete semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos en los estudios sobre PTI (Tabla 1) pueden manifestarse también en la población pediátrica con PTI. En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas a medicamentos que se producen adicionalmente en la población pediátrica de estudio de PTI (N=171).

Las reacciones adversas adicionales más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: infección del tracto respiratorio superior, pirexia (fiebre), dolor abdominal, nasofaringitis y tos.

Anemia aplásica grave en pacientes sin terapia de inmunosupresión previa en pacientes adultos y pacientes pediátricos.

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA. ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de REVOLADE® administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica grave que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento en este estudio, y 92 fueron incluidos en la cohorte en el que se instauró simultáneamente el tratamiento con REVOLADE®, h-ATG y la ciclosporina en la dosis e indicaciones recomendadas (la indicación de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de REVOLADE® una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y la ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a REVOLADE® en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83.7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92) se muestran en la Tabla 3.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada y bilirrubina elevada en sangre (incluyendo la ictericia ocular).

Dra. Adriana Estefanía Ruiz Díaz
Médico

Anemia aplásica grave en pacientes adultos

La seguridad del eltrombopag en la anemia aplásica grave se evaluó en un estudio de un solo grupo abierto (N = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de seis meses y 7 pacientes (16%) durante más de

2333 06 EL 570049

un año (*ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos*). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAG (N=43) se muestra en la Tabla 4.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) con REVOLADE® fueron: náuseas, fatiga (cansancio), tos, cefalea, diarrea, dolor en una extremidad, mareo, dolor orofaríngeo, pirexia (fiebre), rinorrea, dolor abdominal, transaminasas elevadas, artralgia y espasmos musculares.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Eltrombopag en pacientes con PTI o AAG fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones de ensayos clínicos

Las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos se enumeran a continuación por la clase de órganos del sistema corporal MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy común (≥1 / 10); común (≥1 / 100 a <1/10); poco común (≥1 / 1,000 a <1/100); raro (≥1 / 10,000 a <1 / 1,000); muy raro (<1 / 10,000).

Tabla 1. Reacciones adversas de medicamentos en la población de estudio de PTI en adultos (N=763)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4.2	Común
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12.6	Muy común
Náusea	11.1	Muy común
Vómito	7.3	Común
Boca seca	0.9	Poco común
Trastornos oculares		
Cataratas	5.0	Común
Trastornos hepatobiliares		
Incremento de las concentraciones de alanina aminotransferasa	10.5	Muy común
Hiperbilirrubinemia	1.8	Común
Incremento de las concentraciones de aspartato aminotransferasa	9.7	Común
Daño hepático inducido por fármacos	0.1	Poco común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	3.0	Común
Exantema	7.5	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10.5	Muy común
Dolor musculoesquelético (incl. Dolor torácico musculoesquelético)	3.7	Común
Mialgia	4.2	Común

2333 ocEL 690099

Dra. Ana Pamela Ruiz Ruiz

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5.5	Común
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1.2	Común

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de medicamentos en la población pediátrica del estudio de PTI Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) (N=171)

Estas reacciones farmacológicas adversas adicionales se observaron en los estudios en pacientes pediátricos con PTI.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	25.7	Muy común
Nasofaringitis	15.8	Muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13.5	Muy común
Dolor bucofaríngeo	9.4	Común
Rinorrea	4.1	Común
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	17.5	Muy común
Dolor dental	5.8	Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	18.1	Muy común

Tabla 3. Reacciones adversas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAG (N=92)

REVOLADE® en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4.3	Común
Diarrea	3.3	Común
Dolor abdominal	3.3	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7.6	Común
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5.4	Común
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	29.3	Muy común
Aspartato-aminotransferasa elevada	17.4	Muy común
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17.4	Muy común

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

233306EL 030619

En la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15.2% y el 2.2% para la AST, del 26.4% y el 4.3% para la ALT y del 12.1% y el 1.1% para la bilirrubina, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de REVOLADE® en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAG sin terapia inmunosupresora previa se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años *(ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos)*. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAG sin terapia de inmunosupresión previa, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6.1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la deleción del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hipercelularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con REVOLADE® entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron en un plazo de 6.1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento con REVOLADE®.

Tabla 4. Reacciones adversas a medicamentos en la población del estudio AAG (N=43)

Reacción adversa	Eltrombopag %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20.9	Muy común
Mareo	14.0	Muy común
Trastornos oculares		
Cataratas	2.3	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor orofaríngeo	23.3	Muy común
Tos	14.0	Muy común
Rinorrea	11.6	Muy común
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	32.6	Muy común
Diarrea	20.9	Muy común
Dolor abdominal	11.6	Muy común
Trastornos hepatobiliares		
Incremento en la concentración de trasaminasas	11.6	Muy común
Hiperbilirrubinemia	4.7	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	7.0	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		

Dra. Ariane Pamela Ruiz Ruiz

2353 CO EL 370699

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Artralgia	11.6	Muy común
Dolor en extremidades	18.6	Muy común
Espasmos musculares	11.6	Muy Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Cansancio	30.2	Muy común
Pirexia	14.0	Muy común

En el estudio abierto de un solo brazo en pacientes con AAG se efectuaron aspirados de médula ósea para detectar posibles anormalidades citogenéticas. Se notificaron anormalidades citogenéticas nuevas en ocho pacientes, cinco de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la aprobación de eltrombopag se han notificado las reacciones adversas que se recogen a continuación Abarcan notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Debido a que se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia, que, por lo tanto, se clasifica como no conocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA.

Tabla 5. Reacciones adversas a los medicamentos identificadas durante el uso posterior a la aprobación

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Decoloración de la piel *

** En pacientes que tomaron eltrombopag se observó decoloración reversible de la piel que incluyó hiperpigmentación y color amarillento de la piel en dosis superiores a 100 mg por día. La decoloración de la piel se observó particularmente en pacientes que tomaban eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis altas de eltrombopag, incluida la anemia aplásica grave.*

IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

Efectos de otros medicamentos sobre REVOLADE®

Ciclosporina

Con la coadministración de 200 mg y 600 mg de ciclosporina (que también actúa como inhibidor de la BCRP) la administracion de una dosis única de eltrombopag REVOLADE® 50 mg con 200 mg de ciclosporina disminuyó la Cmax y el ABC (inf) de eltrombopag en un 25% (90% CI: 15%, 35%) y 18% (90% CI: 8%, 28%), respectivamente. La administración conjunta de 600 mg de ciclosporina disminuyó la Cmax y el ABC (inf) de eltrombopag en un 39% (90% CI: 30%, 47%) y 24% (90% CI: 14%, 32%), respectivamente. Se observó una disminución de la exposicion al eltrombopag, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del recuento plaquetario del paciente (ver DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN). Al coadministrar el eltrombopag con la ciclosporina, es necesario supervisar el recuento plaquetario al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos plaquetarios.

Cationes polivalentes (quelación)

Eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA). La administración de una dosis única de 75 mg de eltrombopag **REVOLADE®** con un antiácido que contiene catión polivalente (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) disminuyó el $ABC_{0-\infty}$ de eltrombopag plasmático en un 70% (IC del 90%: 64%, 76 %) y Cmax en un 70% (90% CI: 62%, 76%) (ver DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN). Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como complementos minerales, deben ser

233000EL376099

administrados con una diferencia de al menos dos horas antes o cuatro horas después de la dosificación con REVOLADE®, a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de Eltrombopag (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Lopinavir/ritonavir

La co-administración de REVOLADE® con lopinavir/ritonavir pueden causar una disminución en la concentración de Eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos mostró que la co-administración de dosis única de REVOLADE® 100 mg con dosis repetidas de 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción de Eltrombopag en plasma, $ABC_{(0-inf)}$ en un 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Por consiguiente, la administración de eltrombopag junto con lopinavir/ritonavir debe hacerse con precaución. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el recuento de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas para garantizar un control médico adecuado de la dosis de eltrombopag.

Inhibidores de la proteasa del VHC

La coadministracion de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o de 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una dosis única de 200 mg de REVOLADE®, no alteró la exposición plasmática al eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Efectos de REVOLADE® sobre otros medicamentos

Rosuvastatina

La administración de 75 mg de REVOLADE®, una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y de la BCRP) a 39 adultos sanos aumentó la C_{max} plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el $ABC_{(0-\infty)}$ un 55% (IC del 90%: 42%, 69%).

Cuando se administre Eltrombopag de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis en la dosis de rosuvastatina y mantener una vigilancia estrecha. En estudios clínicos realizados con REVOLADE® se recomendó una reducción del 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y Eltrombopag. La administración concomitante de Eltrombopag y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe realizarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450

La administración de 75 mg de REVOLADE®, una vez al día durante 7 días a 24 varones sanos no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos de prueba de la 1A2 (cafeína), la 2C19 (omeprazol), la 2C9 (flurbiprofeno) o la 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos, inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450.

Inhibidores de la proteasa del VHC

La coadministración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE®, con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática al telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de REVOLADE® con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el $ABC_{(0-\tau)}$ plasmática del boceprevir, aumentó la C_{max} un 19% y redujo la C_{min} un 32%. No se precisa un ajuste de la dosis cuando REVOLADE® se coadministra con telaprevir o boceprevir.

Interacción con alimentos o líquidos

La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía productos lácteos redujo el $ABC_{(0-inf)}$ plasmática un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la Cmax un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag REVOLADE® en polvo para suspensión oral con un alto contenido de calcio, grasa moderada y calorías redujo el $ABC_{(0-inf)}$ de eltrombopag plasmático en un 75% (90% IC: 71%, 88%) y C_{max} en 79% (90% CI: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral dos horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, de modo que el $ABC_{(0-inf)}$ plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la C_{max} un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). La administración de una dosis única de 25

Dra Ariana Pamela Ruiz Ruiz

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

23300EL5700499

mg de eltrombopag REVOLADE®, en polvo para suspensión oral 2 horas después de la comida rica en calcio redujo el $ABC_{0-\infty}$ de eltrombopag plasmático en un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la C_{max} en 48 % (90% CI: 40%, 54%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (< 50 mg), como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio o hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos, no afectaron de forma significativa la exposición plasmática del eltrombopag independientemente del contenido de calorías y grasas (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

X.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Farmacología de seguridad y toxicidad de dosis repetidas

En roedores se detectaron cataratas relacionadas con el tratamiento en función de la dosis y del tiempo. Con una exposición equivalente a seis veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI, se observaron cataratas en ratones después de seis semanas de tratamiento y en ratas después de 26 semanas de tratamiento. También se observaron cataratas en ratones después de 13 semanas de tratamiento y en ratas tras 39 semanas de tratamiento con cuatro veces o más la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI. A dosis no toleradas en ratas juveniles predestete dosificadas entre los días 4 y 32 (que equivalían aproximadamente a un humano de 2 años al final del periodo de dosificación), se observaron opacidades oculares (histología no realizada) a 9 veces el máximo exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI a 75 mg / día, basado en el ABC. Sin embargo, no se observaron cataratas en ratas jóvenes que recibieron dosis toleradas a 5 veces la exposición clínica humana en pacientes pediátricos con PTI, según el ABC. No se han observado cataratas en perros tras 52 semanas de tratamiento, con una exposición dos veces mayor que la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Se observó toxicidad tubular renal en estudios de hasta 14 días de duración en ratones y ratas con exposiciones que se asociaron generalmente a morbimortalidad. También se detectó toxicidad tubular en un estudio de dos años sobre el poder cancerígeno con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día por vía oral. Los efectos fueron menos severos con las dosis más bajas y se caracterizaron por un espectro de cambios regenerativos. La exposición con la dosis más baja fue 1.2 veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI. No se observaron efectos renales en ratas después de 26 semanas ni en perros después de 52 semanas con exposiciones que fueron cuatro y dos veces, respectivamente, la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a la dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

El eltrombopag no fue cancerígeno en dosis de hasta 75 mg/kg/día en ratones ni en dosis de hasta 40 mg/kg/día en ratas (exposiciones de hasta cuatro y cinco veces la exposición clínica humana determinada mediante el ABC y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). El eltrombopag no fue mutágeno ni clastógeno en un análisis de mutación bacteriana ni en dos análisis *in vivo* en ratas (micronúcleos y síntesis de ADN no programada, exposición equivalente a diez veces la exposición clínica humana determinada mediante la $C_{máx}$ y correspondiente a dosis de 75 mg/día en pacientes con PTI). En el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón *in vivo*, eltrombopag fue ligeramente positivo (aumento menor de tres veces en la frecuencia de mutación). Estos resultados *in vitro* e *in vivo* indican que el eltrombopag no supone ningún riesgo de genotoxicidad en el ser humano.

Toxicidad reproductiva

Eltrombopag no afectó la fertilidad femenina en ratas a dosis de hasta 20 mg / kg / día 2 veces la exposición clínica humana basada en el ABC en pacientes con PTI a 75 mg / día. Eltrombopag no afectó la fertilidad masculina en ratas

2 333 00 EL 5700 99

Dra. Alberta Pamela Ruiz Ruiz

a dosis de hasta 40 mg / kg / día, la dosis más alta probada 3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC en pacientes con PTI de 75 mg / día (ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA).

Estudios de animales juveniles

A dosis no toleradas en ratas pre-destete, se observaron opacidades oculares. Sin embargo, a las dosis toleradas, no se observaron opacidades oculares (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). No hay hallazgos en ratas juveniles que sugieran un mayor riesgo de toxicidad con el tratamiento con eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI versus pacientes adultos.

XI. - DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Método de administración.

REVOLADE® debe administrarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

El eltrombopag puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (< 50 mg) o preferentemente sin calcio (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

Los regímenes posológicos con REVOLADE® deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

Trombocitopenia inmune

La dosis mas baja de eltrombopag debe ser usada para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas > 50.000/µL. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. Eltrombopag no debe usarse para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre una y dos semanas después del comienzo del tratamiento y disminuyó entre una y dos semanas después de su suspensión.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

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

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años con PTI y de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de eltrombopag será de 25 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Supervisión y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con eltrombopag, se debe ajustar la dosis según sea necesario para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas ≥ 50,000/µL, a fin de reducir el riesgo de hemorragia. La dosis diaria de 75 mg no debe ser excedida.

Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y se debe modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 6. También se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo, con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que la cifra de plaquetas se estabilice (≥ 50,000/µL durante al menos cuatro semanas). Posteriormente se obtendrá una biometría hemática mensual con cifra de plaquetas y frotis de sangre periférica.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

2333 CDEL6)2019

Tabla 6. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con PTI (Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años)

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50,000/µL después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día#
≥ 200,000/µL a ≤ 400,000/µL	Disminuir 25 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400,000/µL	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag y aumentar la frecuencia de los controles del recuento de plaquetas a dos veces por semana. Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150,000/µL, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

 # - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

*** - En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de eltrombopag una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12.5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.**

Por lo general, la dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos o disminuciones de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de eltrombopag, se debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo una vez por semana durante dos o tres semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en el recuento de plaquetas del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis, se debe esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) de cualquier grado, se deberá esperar tres semanas antes de aumentar la dosis (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Suspensión del tratamiento

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de cuatro semanas de tratamiento con 75 mg de eltrombopag una vez al día el recuento de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave

REVOLADE® debe administrarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de REVOLADE®.

Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes adultos y adolescentes con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 37.5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de REVOLADE® es de 2.5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

2038bdE87bd99

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 1.25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Tabla 7. Posología de la terapia de inmunosupresión estándar administrando REVOLADE® de acuerdo con el estudio pivotal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA)

Fármaco	Dosis administrada en el ensayo pivotal
Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)	40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses
Ciclosporina* (dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C_{0h} terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)	Pacientes de 12 años en adelante. 3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95: 3 mg/kg (según el peso corporal normalizado) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes pediátricos de 2 a 11 años: 6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive). Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95: 6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)# administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).
Ciclosporina (dosis de mantenimiento del mes 6 al mes 24)	Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6: Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral durante 18 meses más.

** Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.*

 # Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

2335GEL87b099

Supervisión y ajuste de la dosis de REVOLADE®

A lo largo del tratamiento con REVOLADE® se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

La pauta posológica de REVOLADE® /Promacta se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 8.

En la Tabla 9 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de REVOLADE® para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 8. Ajuste de la dosis de REVOLADE® en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave.

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuestas
> 200 000/µl a ≤ 400 000/µl	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en ≥ 50 000/µl En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
> 400 000/µl	Suspender el tratamiento con REVOLADE® durante una semana. Cuando el número de plaquetas sea < 200 000/µl, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*

21 MAR 2023

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

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

Tabla 9. Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

Evento	Recomendación
Anomalías en las pruebas de función hepática	Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) > 6 × LSN: Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 5 × límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con REVOLADE® con la misma dosis. Aumento de la ALT > 6 × LSN después de la reanudación de REVOLADE® (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos): Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días. Si la ALT se mantiene en > 6 × LSN al repetir los análisis sanguíneos: Suspender el tratamiento con REVOLADE®. Cuando la ALT sea < 6 × LSN, reanudar el tratamiento con REVOLADE® con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.

2335DEL 570094

	Si con la dosis reducida reaparece una ALT > 6 × LSN: Reducir la dosis diaria de REVOLADE® en 25 mg hasta que la ALT sea < 5 × LSN. No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).
Eventos tromboembólicos	Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con REVOLADE® Suspender el tratamiento, pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/µl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 20 000/ µl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.

Suspensión del tratamiento

La duración total del tratamiento con REVOLADE® es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con REVOLADE® si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 8) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 9).

Anemia aplásica grave

Adultos

Esquema posológico inicial

La dosis inicial de eltrombopag debe ser iniciada con 50 mg una vez al día.

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

En los pacientes con AAG de ascendencia asiática oriental/sudoriental, la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 25 mg una vez al día (véase Farmacocinética y Farmacodinamia).

Supervisión y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica y es posible que ésta tarde 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con eltrombopag *(ver* ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de eltrombopag debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada dos semanas según sea necesario para alcanzar un recuento de plaquetas ≥ 50.000/µl. La dosis diaria de 150 mg no debe ser excedida. Durante el tratamiento con eltrombopag, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y de función hepática y modificar el esquema posológico en función de la cifra de plaquetas según se indica en la Tabla 10.

Tabla 10. Ajuste de la dosis de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica grave

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50.000/µl después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática oriental/sudoriental o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
≥ 200.000/µl a ≤ 400.000/µl en cualquier momento	Disminuir 50 mg la dosis diaria. Esperar dos semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400.000/µl	Suspender temporalmente la administración de eltrombopag al menos una semana.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

	Una vez que el recuento de plaquetas sea < 150,000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400,000/µl después de dos semanas de tratamiento con la dosis más baja de eltrombopag	Suspender definitivamente el tratamiento con eltrombopag.

Disminución gradual de la dosis en caso de respuesta en las tres series (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance un recuento de plaquetas > 50,000/µl, una cifra de hemoglobina es > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es > 1 x 10^9/l durante más de ocho semanas, se debe reducir la dosis de eltrombopag hasta un 50%. Si después de ocho semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, la administración de eltrombopag se debe descontinuar y monitorear con biometrías hemáticas. Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 30,000/µl, la cifra de hemoglobina por debajo de 9 g/dl o el RAN por debajo de 0.5 x 10^9/l, se podrá reanudar la administración de eltrombopag con la dosis previa

Suspensión del tratamiento

Si después de 16 semanas de tratamiento no se ha producido una respuesta hematológica, se deberá suspender la administración de eltrombopag. En caso de que se observen nuevas anomalías citogenéticas, se valorará la posibilidad de suspender el tratamiento (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). También se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si la respuesta del recuento de plaquetas es excesiva (como se indica en la Tabla 8) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de función hepática (ver PRECAUCIONES GENERALES).

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES (todas las indicaciones)

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de eltrombopag a pacientes de 65 años de edad o más son escasos. En los estudios clínicos del eltrombopag no se observaron diferencias de importancia clínica en cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de más edad sean más sensibles al fármaco (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de REVOLADE® en pacientes con PTI pediátricos menores de 1 año, con AAG refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAG no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA Y REACCIONES ADVERSAS).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión en los pacientes con insuficiencia renal (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con PTI y cirrosis hepática (insuficiencia hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión (ver PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Si se considera imprescindible utilizar eltrombopag en pacientes con PTI e insuficiencia hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática, se deberá esperar tres semanas antes de aumentar la dosis de eltrombopag.

28 ABR. 2023

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz

2.338.00 EL 670919

La dosis inicial de eltrombopag en los pacientes con hepatitis C crónica e insuficiencia hepática es de 25 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAG sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyo de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT > 5 × LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con REVOLADE® y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de REVOLADE® debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la PTI, la trombocitopenia asociada al VHC o la AAG refractaria. Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con AAG, consúltese esta misma sección - Esquema de dosis inicial.

XII.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En los estudios clínicos, hubo un reporte de sobredosis donde el sujeto ingirió 5,000 mg de Eltrombopag. Entre los eventos adversos reportados se incluyeron exantema leve, bradicardia transitoria, fatiga e incremento en las concentraciones de aminotransferasas. Las enzimas hepáticas cuantificadas entre los días 2 y 18 después de la ingesta alcanzaron un máximo de 1.6 x ULN en AST, 3.9 x ULN en ALT, y 2.4 x ULN en bilirrubina total. Los recuentos plaquetarios fueron de 672,000/µL en el día 18 posterior a la ingesta, y el recuento plaquetario máximo fue de 929,000/µL. Todos los eventos se resolvieron sin secuela alguna después del tratamiento.

Tratamiento

En caso de una sobredosis, los recuentos plaquetarios podrían aumentar de manera excesiva, dando como resultado complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En caso de una sobredosis, se debe considerar la administración oral de alguna preparación que contenga cationes metálicos, como preparaciones de calcio, aluminio o magnesio, a fin de quelar Eltrombopag y limitar así el nivel de absorción debe considerarse. Los recuentos plaquetarios deben ser vigilados estrechamente. El tratamiento con REVOLADE® debe ser reiniciado de conformidad con las recomendaciones posológicas y de administración (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Como Eltrombopag no experimenta una excreción renal significativa y tiene un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, no se esperaría que la hemodiálisis fuera un método eficaz para incrementar la eliminación de Eltrombopag.

XIII.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con envase de burbuja con 28 tabletas de 12.5 mg, 25 mg ó 50 mg.

XIV.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

No se recomienda durante el embarazo y lactancia.

REVOLADE® (F.F tabletas) indicado en mayores de 5 años de edad en pacientes con PTI.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

REVOLADE® no es intercambiable, dado que no se presentan estudios comparativos entre tableta y suspensión.

El empleo de este medicamento debe ser manejado por médicos con experiencia en enfermedades hematológicas.

2336 con el 6/abril

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:
NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal:
NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475. Piso 3, Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

@Marca Registrada
CDS: 15-Sep-2022 NPI Ene. 2023
TN N:A

Dra.Ariana Pamela Ruiz Ruiz

RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DEL (LOS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) PRESENTADA POR EL PROVEEDOR:
NOVARTIS FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.

EN ATENCIÓN A LA SOLICITUD DEL PROVEEDOR PRESENTADA ANTE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, MEDIANTE ESCRITO, PARA LA INCLUSIÓN DEL (OS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LA(S) CLAVE(S) **010.000.5636.00** y **010.000.5637.00** QUE AMPARA EL CONTRATO NÚMERO **U220655**, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN No. **AA-012M7B997-E133-2022** ESTA DIVISIÓN EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA Y CONFORME A LOS NUMERALES 4.25 INCISO f), 4.39 Y 5.3.9 INCISO a) DE LAS POLÍTICAS, BASES Y LINEAMIENTOS EN MATERIA DE ADQUISICIONES, ARRENDAMIENTOS Y SERVICIOS DEL IMSS ACTUALIZADAS EL 06 DE OCTUBRE DE 2023, EN APEGO AL APARTADO DE "INCLUSIÓN DE REGISTROS SANITARIOS" DEL ANEXO TÉRMINOS Y CONDICIONES CONTENIDOS EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN DEL CUAL SE DERIVA DEL CONTRATO QUE SE IDENTIFICA EN EL PRESENTE, REALIZA EL ANÁLISIS DOCUMENTAL PRESENTADO POR EL PROVEEDOR, ENVIADOS A ESTA DIVISIÓN POR LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, INDICADO EN EL RECUADRO PARA ACREDITAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS, PARA TAL EFECTO EMITE EL SIGUIENTE:

RESULTADO TÉCNICO

CLAVE	MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN	INDICACIÓN	EMPRESA	REGISTRO SANITARIO	FECHA DE EXPEDICIÓN	FECHA DE VENCIMIENT	EVALUACIÓN
010.000.5636.00	ELTROMBOPAG	TABLETA Cada tableta contiene: Eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag. Envase con 28 tabletas.	Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 6 años y mayores con Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) crónica refractarios a tratamientos convencionales y terapias de rescate y en pacientes no esplenectomizados que tengan contraindicación para cirugía. Tratamiento de las citopenias en pacientes conanemia aplásica grave (AAG) que han tenido unarespuesta insuficiente a laterapia de Inmunosupresión.	Novartis Pharma AG.	**Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano No. 103300404A0009**	07/12/2023	07/12/2025	De acuerdo con la información proporcionada por la empresa, el Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano No. **103300404A0009** está vigente y cumple con la descripción del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.
010.000.5637.00	ELTROMBOPAG	TABLETA Cada tableta contiene: Eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag. Envase con 28 tabletas.	Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 6 años y mayores con Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) crónica refractarios a tratamientos convencionales y terapias de rescate y en pacientes no esplenectomizados que tengan contraindicación para cirugía.Tratamiento de las citopenias en pacientes conanemia aplásica grave (AAG) que han tenido unarespuesta insuficiente a laterapia de Inmunosupresión.	Novartis Pharma AG.	**Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano No. 103300404A0009**	07/12/2023	07/12/2025	De acuerdo con la información proporcionada por la empresa, el Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano No. **103300404A0009** está vigente y cumple con la descripción del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

ATENTAMENTE

DR. CARLOS DÍAZ HUERTA
JEFE DE ÁREA

DR. MARCO ANTONIO SANMARTIN URIBE
TITULAR DE LA DIVISIÓN

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Fecha de emisión: 30/04/2024

SIN TEXTO

YCI 9605

HACIENDA | 2020 | Oficialía Mayor

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

Ciudad de México, a 22 de mayo de 2020.

MTRO. JOSÉ ANTONIO OLIVAREZ GODÍNEZ
Director de Administración
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
P r e s e n t e.

Me refiero al oficio No. 09 52 17 1000/0518 de fecha 15 de mayo de 2020, recibido el 21 del mismo mes y año, y registrado en el Sistema de Control de Gestión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas (UNCP) con el folio T-0320-20, por el que en relación a los procedimientos de contratación consolidados y/o realizados a nivel institucional para cubrir necesidades del presente ejercicio fiscal en materia de medicamentos, vacunas y material de curación, señala que para ese Instituto se establece la obligación de proporcionar los servicios médicos, quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios a sus pacientes, utilizando insumos de calidad contenidos en los cuadros básicos de insumos para la salud.

Por lo citado, consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS, en caso de que los proveedores manifiesten causas que les impidan cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, en las fechas pactadas, y en las que las especificaciones de los bienes no varíen respecto de las contratadas.

Lo anterior, menciona sería en apego al artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), interpretado a contrario sensu, ello tomando en consideración que, mediante escritos presentados por los proveedores adjudicados, se ha solicitado cubrir la demanda de ese Instituto, con bienes de las mismas especificaciones, pero con diferentes Titulares de registros sanitarios, a los adjudicados en los procedimientos de contratación consolidados.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Ello considerando que no existiría variación en el precio o condiciones técnicas de contratación y, en virtud de la necesidad de garantizar el abastecimiento de bienes a la población derechohabiente de ese Instituto, dado el consumo de los bienes y su indicación terapéutica, y garantizar la suficiencia de inventarios para proporcionar atención.

A su vez, menciona que como parte del trámite de inclusión ese Instituto emitira por parte de las áreas técnicas y/o requirentes un resultado de la evaluación a los requisitos técnicos del procedimiento de contratación que dio origen, y de haberse aplicado el margen de preferencia conforme a las "Reglas para la aplicación del margen de preferencia en el precio de los bienes de origen nacional, respecto de precio de los bienes de importación, en los procedimientos de contratación de caracter internacional abierto que realizan las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal" (REGLAS), se acotaría a que el registro a incluir cumpla con dicho margen conforme al formato para la manifestación que deberán presentar los licitantes que participen en los procedimientos de contratación internacional, para dar cumplimiento a lo dispuesto por las reglas 5.3 y 6.3 de las REGLAS, por lo que se garantizaría que no se otorgarían condiciones más favorables al proveedor adjudicado.

Sobre el particular, es de señalar que las facultades de la UNCP previstas en el Décimo transitorio del Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 16 de abril de 2020 en el DOF, en relación con el artículo 51, fracción II del abrogado Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 19 de julio de 2017 en el DOF; y en concordancia con los artículos 31, fracción XXV, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal (LOAPF), Primero, Sexto, Séptimo, Octavo y Décimo Tercero transitorios del DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la LOAPF, publicado el 30 de noviembre de 2018 en el DOF, así como el artículo 8, párrafo segundo del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Publico (RLAASSP) en relación con el artículo 7, párrafo primero de la LAASSP, estan referidas a interpretar para efectos administrativos la LAASSP, así como las demás disposiciones jurídicas que regulan esa materia, asesorar, dar orientación y atender las consultas que al respecto se formuleri, en tal virtud, le comunico la siguiente opinión:

Cabe precisar que las partes se encuentran obligadas **en principio** a lo que hubieren estipulado en el contrato, atendiendo a los principios jurídicos *"pacta sunt servanda"* -los pactos deben cumplirse- y *"pacta, quantum aunque nuda, servando sunt"* -aún nudos los pactos, hay que cumplirlos-, mismos que son reconocidos en lo dispuesto por el artículo 1796 del Código Civil Federal (CCF), supletorio de la LAASSP, conforme a su artículo 11, al establecer que, al perfeccionarse los contratos éstos obligan a los contratantes no sólo al cumplimiento de lo expresamente pactado, sino también a las consecuencias que, según su naturaleza, son conforme a la buena fe, al uso o a la ley, en ese sentido, atendiendo a lo dispuesto por el artículo 45, párrafo segundo de la LAASSP, la convocatoria a la licitación, el contrato y sus anexos son los instrumentos que vinculan a las partes en sus derechos y obligaciones, por lo que las estipulaciones que se establezcan en el contrato no deberán modificar las condiciones previstas en la convocatoria a la licitación y sus juntas de aclaraciones, y en caso de discrepancia, prevalecerá lo estipulado en éstas.

Atento a lo cual, es de precisar que como se hubiere establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización y, en los contratos las especificaciones de los bienes, y en su caso, sus respectivas marcas y/o registros sanitarios resultarían obligatorias a las partes contratantes.

Ahora bien, cabe resaltar que el artículo 52, párrafos primero y último de la LAASSP, establecen:

> *"**Artículo 52.** Las dependencias y entidades podrán, dentro de su presupuesto aprobado y disponible, bajo su responsabilidad y por razones fundadas y explícitas, acordar el incremento del monto del contrato o de la cantidad de bienes, arrendamientos o servicios solicitados mediante modificaciones a sus contratos vigentes, siempre que las modificaciones no rebasen, en conjunto, el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente en los mismos y el precio de los bienes, arrendamientos o servicios sea igual al pactado originalmente.*

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Los dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente."

El prerepto invocado, determina la regla general para la modificación de los contratos, con la limitante de no rebasar el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente (objeto principal de la contratación).

Por lo citado, toda vez que menciona en su planteamiento que los proveedores manifestaron causas que les impiden cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, sin que las especificaciones de los bienes varíen, se estima conveniente recomendar a ese Instituto que con el apoyo de su área jurídica analicen lo estipulado en el contrato de mérito, así como lo expresado en párrafos que anteceden y valoren el caso concreto, a efecto de que estén en posibilidad de determinar en primer lugar, si se establecieron en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, de manera enunciativa más no limitativa registros y/o marcas.

De igual manera, se estima necesario considerar el *alcance de "la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS"*, a efecto de que determine si con la entrega de otro tipo de registros y/o marcas aun y cuando las especificaciones de los bienes no varíen, no se estaría alterando el objeto principal de la contratación, al no haberse establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, comparadas con aquéllas con las cuales se convocó originalmente, e incluso revisar si se pudiera afectar al Estado en razón de que en el procedimiento de contratación que le dio origen al contrato, no fueron evaluadas.

En esa tesitura, es importante precisarle que los contratos celebrados al amparo de la LAASSP solamente podrán modificarse con sujeción a dicho ordenamiento, por lo que, **es responsabilidad** de cada dependencia o entidad formalizar sus convenios

modificatorios, valorando la posibilidad de formalizarlos al amparo del último párrafo del artículo 52 de la LAASSP, el cual como se señaló, determina que *"Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente."*, **lo cual a contrario sensu, desprende la posibilidad de realizar modificaciones al contrato, cuando las mismas constituyan un beneficio para el interés común y a la vez, ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación.** También **estaría permitido cuando estas modificaciones representan una mejora del bien** adquirido o arrendado o en la prestación del servicio **y favorecen al ente público, siempre y cuando sea aceptado por la dependencia o entidad** por representar un beneficio o redunde en algún aspecto positivo o de mejora, y **no se favorezca al proveedor, lo cual deberá documentarse en el expediente respectivo.**

Por lo anteriormente expuesto, es posible concluir que la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería de **la absoluta responsabilidad del ente público que las recibe,** reiterando que, en opinión de esta área normativa, **no existe impedimento normativo para que** ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados, si con ello obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público, y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables al proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del cual derivo el contrato respectivo, conforme el último párrafo del artículo 52 de la LAASSP.

Finalmente, tomando en consideracion que en el artículo 75, fracción XXI del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, se determina que corresponde a la Dirección Jurídica de esa entidad la atribución de *"Fungir como ventanilla única de las consultas que las diferentes unidades administrativas del Instituto, pretendan formular a la Secretaría de la Función Pública o al Órgano Interno de Control"*, se solicita que sus posteriores consultas y solicitudes se gestionen a través de ésta.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020.

No omito mencionar, que la opinión emitida por esta Unidad a través del presente, tiene por objeto brindar únicamente una asesoría y orientación general, con base en los antecedentes proporcionados, por lo que la misma no constituye una instrucción, decisión o resolución respecto del asunto planteado.

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta y distinguida consideración.

LA TITULAR DE LA UNIDAD

MARÍA GUADALUPE ARCINIEGA GARCÍA

C.c.p. Lic. Gisela del C. Anzaldo Montalvo.- Directora General de la Oficialía Mayor.- SHCP.- Presente.

CCAM/EGG/MMP
Turno: T-320-20

ASUNTO: Consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios.

1073

MÉXICO

Dirección de Administración
Unidad de Administración
Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios
Coordinación Técnica de Contratos e Investigación de Mercados
División de Contratos

IMSS

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Oficio número 09-53-84-61-14A1/2014/ **850**

México, Distrito Federal, a 28 de enero de 2015.

CC. PERSONAL ADSCRITO
A LA DIVISIÓN DE CONTRATOS
P r e s e n t e s.

Me refiero al resultado de la Auditoría número 115/2014 practicada por el Órgano Interno de Control en este Instituto a la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios, en específico a la observación **4510 "*Convenio Modificatorio de Ampliación que no cumple con la legislación*"**, en la cual se emitió la recomendación preventiva en el sentido de "*...El Titular de la Coordinación Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios, instruirá a quién corresponda, a efecto de que se fortalezcan los mecanismos de control y seguimiento que permitan el estricto cumplimiento al marco de legalidad y normativo, y se formalicen los instrumentos legales por los servidores públicos que lo haya hecho en el contrato primigenio o quienes los sustituyan o estén facultados para ello*".

Al respecto, y por instrucciones del Titular de la Coordinación Técnica de Contratos e Investigación de Mercados, me permito solicitarles que para la elaboración y formalización de los instrumentos legales que resulten de los procedimientos de contratación que contempla la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, se deberán observar y tener por acreditadas las facultades y/o atribuciones con que cuentan los servidores públicos para la suscripción de los mismos, así como del o de los representantes legales de los proveedores.

Misma situación ocurre con la elaboración y suscripción de los Convenios Modificatorios que en derecho proceden, los cuales previa justificación de lo contrario, deberán ser suscritos por los servidores públicos que en su momento hayan suscrito el contrato del que derive el convenio en comento, o en su caso por el servidor público que esté facultado para ello.

No debe pasar desapercibido que para la suscripción de los contratos plurianuales y los convenios modificatorios que resulten, y los cuales se requiera invariablemente la firma del Director General de este Instituto, se deberá de observar lo señalado en los oficios circulares números 09521761400O/95 de fecha 11 de febrero de 2009 y 085217614000/0216 del 23 de abril del mismo año, signados por el Director Jurídico de este Instituto, los cuales se agregan para su conocimiento al presente oficio.

Sin otro particular, reciban un cordial saludo.

Atentamente

Lic. Aída Aguilera López.
Titular

C.c.p. **Lic. Juan Rogelio Gutiérrez Castillo.**-Coordinador de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios.- Presente.
Mtro. Javier Adolfo Soto Soto.- Coordinador Técnico de Contratos e Investigación de Mercados.- Presente.

HMF

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Recibí
29-01-15

SIN TEXTO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN JURÍDICA

México, D. F., a 11 de febrero de 2009.

Oficio circular 095217614000/95

C.C. DIRECTORES NORMATIVOS, TITULARES DE UNIDAD, COORDINADORES NORMATIVOS, DELEGADOS ESTATALES, REGIONALES Y DEL DISTRITO FEDERAL, Y DIRECTORES DE UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

En virtud de las diversas consultas formuladas a esta Dirección Jurídica con motivo de la entrada en vigor del ***Decreto por el que se reforman los artículos 5 A, fracción XVIII, 27, primer párrafo, 272, 277 A, párrafos primero, segundo y tercero, 277 E, primer párrafo y 277 F, de la Ley del Seguro Social***, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 16 de enero del año en curso, con fundamento en lo establecido en el artículo 75, fracción I del Reglamento interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, me permito comunicar a Usted lo siguiente:

1. Artículos 5 A, fracción XVIII, y 27, primer párrafo.

La reforma tiene el propósito de establecer en el artículo 5 A, fracción XVIII, únicamente la definición de **salario**, remitiendo para tal efecto a lo previsto en la Ley Federal del Trabajo y, por separado, en el artículo 27 se establece para efectos de la Ley del Seguro Social, la forma en que se integra el **salario base de cotización**, señalando en primer lugar los conceptos que lo integran y en segundo, aquéllos que se exceptúan de integrarlo, así como las condiciones en que será procedente su exclusión.

Por consiguiente, en los actos administrativos que el Instituto emita en su carácter de Organismo Fiscal Autónomo, tales como cédulas de liquidación de cuotas, en los que se haga referencia al salario base de cotización, será necesario que entre los fundamentos legales de esos actos se cite el artículo 27, de la Ley del Seguro Social, en adición al artículo 5 A, fracción XVIII.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

2. Artículos 272, 277 A y 277 E.

Las reformas a estos artículos confirman que en materia de presupuesto, gasto y contabilidad, el Instituto Mexicano del Seguro Social se rige por lo dispuesto en la Ley del Seguro Social y sólo en lo no previsto expresamente en ella, se aplican como normas supletorias la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria y disposiciones que de ella emanen.

De esta forma, se ratifica que el Instituto se sujetará exclusivamente al régimen que establece la Ley del Seguro Social, ejerciendo las atribuciones que la misma le confiere de manera ejecutiva, con autonomía de gestión y técnica, no solamente en el ámbito de la recaudación y administración de las contribuciones que le corresponden, (ingresos) sino también en lo relativo al régimen de presupuestación y gasto de los recursos que en tal concepto reciba y administre.

Es decir, que mediante estas reformas el Poder Legislativo reitera la decisión que se tomó en el año 2001, **de dotar al IMSS con un régimen financiero propio**, a fin de fortalecer la capacidad de respuesta financiera que debe tener, inexcusablemente, frente a sus asegurados y beneficiarios, para cumplir cabalmente con las importantes funciones que en materia de seguridad social le asignan la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y la Ley del Seguro Social.

Asimismo, mediante la reforma en comento se adecuan las denominaciones de diversas dependencias de la Administración Pública Federal que se citan en los artículos reformados, así como de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, con lo cual, las referencias normativas estarán acordes con la legislación actualmente en vigor, dando una mayor certeza y seguridad jurídicas al señalar la autoridad respectiva y la ley aplicable, en su caso.

Especial mención merece el tema de la contabilidad institucional. Como se indicó en párrafos anteriores, el artículo 272 de la Ley del Seguro Social hoy vigente, señala que el Instituto, en materia de presupuesto, gasto y su **contabilidad**, se regirá por lo dispuesto en esta Ley y, en lo no previsto expresamente en ella, aplicará la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria y disposiciones que de ella emanen.

A este respecto, cabe señalar que en materia de contabilidad, el 31 de diciembre de 2008, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el *Decreto por el que se expide* la *Ley General de Contabilidad Gubernamental y se derogan diversas disposiciones de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria*. El Decreto y la Ley que se expide en el mismo, entraron en vigor el 1 de enero de 2009, conforme a lo dispuesto en el respectivo Artículo Primero Transitorio.

El Decreto referido, en su Artículo Segundo Transitorio, derogó el Título Quinto De la Contabilidad Gubernamental, los Capítulos I, De la Valuación del Patrimonio del Estado, II De los Catálogos de Cuentas y del Registro Contable de las Operaciones y III De la Formulación de Estados Financieros y los artículos 86 a 105, de la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria.

Además, el Artículo Décimo Segundo Transitorio, de la Ley citada, establece que: *"Cuando en materia de contabilidad gubernamental, una disposición legal haga referencia a la Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria, se aplicará lo previsto en esta Ley."*

En tal virtud, en materia de contabilidad el Instituto deberá seguir atendiendo lo dispuesto en los artículos 272 y 277 E, de la Ley del Seguro Social y, supletoriamente, deberá acatar la Ley General de Contabilidad Gubernamental que es el ordenamiento aplicable en esa materia.

3. Artículo 277 F.

La reforma a este artículo establece en la Ley del Seguro Social las condiciones conforme a las cuales el Instituto puede celebrar contratos plurianuales de obras públicas, adquisiciones, arrendamientos o servicios que se consideren conducentes, previa autorización del H. Consejo Técnico. Asimismo, a diferencia de la disposición anterior, que centralizaba en el Director General la suscripción de ese tipo de contratos, la nueva disposición establece que serán formalizados por los servidores públicos que establezca el Reglamento Interior del Instituto.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

En esta virtud, en términos del Decreto de reformas a que se ha hecho referencia, para obtener la autorización para suscribir este tipo de instrumentos jurídicos, será necesario justificar ante el Consejo Técnico lo siguiente:

a) Que su celebración representa ventajas económicas o que sus términos o condiciones son más favorables, considerando en su caso, la vigencia de las patentes de los bienes a adquirir;

b) El plazo de la contratación y que el mismo no afectará negativamente la competencia económica en el sector de que se trate;

c) Identificar el gasto corriente o de inversión correspondiente, y

d) Desglosen el gasto a precios del año tanto para el ejercicio fiscal correspondiente, como para los subsecuentes.

Lo dispuesto en los incisos anteriores, no será aplicable a los contratos plurianuales que hayan sido sometidos a la autorización del Consejo Técnico, con anterioridad a la entrada en vigor del Decreto en comentario, es decir, antes del 17 de enero del presente año.

Sin embargo, los contratos plurianuales que se deban formalizar con posterioridad a dicha fecha, deberán ser suscritos por los servidores públicos que se indican a continuación, conforme a las facultades orgánicas otorgadas por el Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los artículos que para cada caso se precisan.

- Directores Normativos, Titulares de Unidad y Coordinadores Normativos, conforme a lo dispuesto en el artículo 6, fracción I.
- Delegados, conforme a lo dispuesto en el artículo 144, fracción XXIII.
- Directores de Unidad Médica de Alta Especialidad, conforme a lo dispuesto en el artículo 148, fracción XVI.

En consecuencia, únicamente se deberán enviar a esta Dirección Jurídica, para efectos de su firma por parte del Director General, aquellos contratos de este tipo cuya cuantía sea igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el salario mínimo general vigente en el Distrito Federal, en alguno de los años de vigencia de dicho contrato.

Para tal efecto, el envío del contrato deberá efectuarse conforme a lo indicado en los oficios circular Nos. 0952174000/0728 y 09521740O/0917, de fechas 1 de noviembre de 2005 y 13 de diciembre de 2006, respectivamente.

Cabe recordar, que en términos del artículo 8, primer párrafo, del Reglamento antes citado, los servidores públicos que intervienen en los procedimientos de contratación que tengan por objeto adquisiciones, arrendamientos y la prestación de servicios, así como de obra pública y servicios relacionados con la misma, a que se refiere el artículo 277 F, de la Ley del Seguro Social, son directamente responsables de que dichos procedimientos se ajusten a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas aplicables, así como del cumplimiento de las obligaciones y derechos que deriven de los contratos y convenios correspondientes.

Finalmente, en razón de la importancia de las reformas referidas, solicito a ustedes verificar que se hagan del conocimiento del personal de las áreas bajo su dependencia, a fin de que su contenido sea puntualmente observado en el desarrollo de las labores correspondientes.

Sin otro particular, les saludo cordialmente.

Lic. Fernando Gutiérrez Domínguez
Director

Copia para:
- Mtro. Juan Francisco Molinar Horcasitas.- Director General.- Presente.
- Ing. José Luis Córdova Rodríguez.- Titular del Órgano Interno de Control.- Presente.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección Jurídica

"2009, Año de la Reforma Liberal"

México, D. F., a 23 de abril de 2009.
Oficio circular 09 52 17 61 4000/ 0216

C.C. DIRECTORES NORMATIVOS, TITULARES DE UNIDAD, COORDINADORES NORMATIVOS, DELEGADOS ESTATALES, REGIONALES Y DEL DISTRITO FEDERAL, Y DIRECTORES DE UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.

El pasado 11 de febrero del año en curso, esta Dirección a mi cargo comunicó a ustedes a través del Oficio Circular Núm. 095217614000/95, diversos lineamientos relacionados con el ***Decreto por el que se reforman los artículos 5 A, fracción XVIII, 27, primer párrafo, 272, 277 A, párrafos primero, segundo y tercero, 277 E, primer párrafo y 277 F, de la Ley del Seguro Social***, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 16 de enero de 2009, para ser observados en la tramitación de los diversos asuntos que son de su responsabilidad.

En relación con lo anterior, dadas las diversas consultas recibidas, y de acuerdo con las instrucciones giradas por el Director General de este Instituto, Daniel Karam Toumeh, a continuación me permito formular algunas precisiones a lo previsto por el artículo 277 F, párrafos tercero y cuarto, de la invocada Ley del Seguro Social, en cuanto a los **servidores públicos facultados para suscribir los convenios modificatorios** de los contratos plurianuales que hubiesen sido autorizados por el H. Consejo Técnico de este Instituto.

Para tal efecto, es de señalarse que en tratándose de **convenios modificatorios** de contratos plurianuales relativos a adquisiciones, arrendamientos y servicios, así como de obras públicas y servicios relacionados con las mismas, que impliquen erogar una cantidad igual o mayor al importe equivalente a ***190,150 veces el salario mínimo general vigente para el Distrito Federal*** en el año que corresponda, deberán ser suscritos, en forma indelegable, por el Director General de este Organismo, previa validación y registro de la Dirección Jurídica.

ANEXOS 1
DIVISIÓN DE CONTRATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección Jurídica

"2009, Año de la Reforma Liberal"

En el caso de que los **convenios modificatorios** sean inferiores al importe equivalente a ***190,150 veces el salario mínimo general vigente para el Distrito Federal*** en el año que corresponda, éstos deberán de ser formalizados por los servidores públicos facultados en términos del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social (RIIMSS), que se indican a continuación:

- Directores Normativos, Titulares de Unidad y Coordinadores Normativos, conforme a lo dispuesto en el artículo 6, fracción I, del RIIMSS.
- Delegados, conforme a lo dispuesto en el artículo 144, fracción XXII, del RIIMSS.
- Directores de Unidad Médica de Alta Especialidad, conforme a lo dispuesto en el artículo 148, fracción XVI, del RIIMSS.

Lo anterior encuentra su fundamento en lo dispuesto en el artículo 52, penúltimo párrafo, de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, que a letra dice:

> *Artículo 52.- ...*
> ...
> ...
> ...
> *Cualquier modificación a los contratos deberá formalizarse por escrito por parte de las dependencias y entidades, los instrumentos legales respectivos serán suscritos por el servidor público que lo haya hecho en el contrato o quien lo sustituya o esté facultado para ello.*
> ...

Sin otro particular, les envío cordialmente.

Lic. Fernando Gutiérrez Domínguez
Director.

Copia para:

- Mtro Daniel Karam Toumeh.- Director General del IMSS.- Presente.
- Ing. José Luis Córdova Rodríguez.- Titular del Órgano Interno de Control en el IMSS.- Presente.

Of. Nº 095217614810/ 0471

Ciudad de México, a 6 de marzo de 2023.

C.C. Titulares de las Jefaturas de Servicios Jurídicos en los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrados (OOAD) Estatales y Regionales y Jefaturas de División de Asuntos Jurídicos en las Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE)
Presentes.

En atención a las diversas consultas que se han recibido en esta Coordinación de Legislación y Consulta, y de acuerdo a lo instruido por el titular de la Unidad de Asuntos Consultivos y de Atención a Órganos Fiscalizadores, me permito reiterar algunas precisiones en cuanto a los servidores públicos facultados que deben suscribir los convenios modificatorios de contratos plurianuales que hubiesen sido firmados por el Director General de este Instituto en materia de obras públicas, adquisiciones, arrendamientos y servicios.

Al respecto, se les recuerda que el 11 de febrero y 23 de abril de 2009, el titular de la Dirección Jurídica del Instituto Mexicano del Seguro Social, por oficios circulares números 095217614000/95 y 095217614000/0216, respectivamente, comunicó entre otros, a los Titulares de las entonces Delegaciones Estatales, Regionales y del Distrito Federal, hoy Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada (OOAD), así como Directores de Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE), diversos lineamientos y precisiones sobre la suscripción a los contratos plurianuales de obras públicas, adquisiciones, arrendamientos o servicios, susceptibles de firma del Director General y de convenios modificatorios derivados de estos, por virtud del Decreto publicado en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 16 de enero de 2009, por el que se reformaron, entre otros, el 277 F de la Ley del Seguro Social, bajo las directrices siguientes:

- Los contratos plurianuales relativos a adquisiciones, arrendamientos y servicios, así como de obras públicas y servicios relacionados con las mismas, que impliquen la erogación de una cantidad igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el salario mínimo general vigente, al momento de su suscripción, para el Distrito Federal (hoy Ciudad de México), actualmente la Unidad de Medida y Actualización (UMA) en alguno de sus años de vigencia, sin considerar el IVA, deberán ser suscritos, en forma indelegable por el Director General de este Organismo.

- Del mismo modo, para el caso de convenios modificatorios derivados de contratos plurianuales suscritos por el Director General que impliquen una erogación igual o mayor al importe equivalente a 190,150 veces el valor de la UMA, sin considerar el IVA, se celebran en forma indelegable por dicho servidor público.

- Teniéndose que los contratos plurianuales que conlleven una obligación de pago inferior a 190,150 veces el valor de la UMA, sin considerar el IVA, en cada uno de sus años de vigencia, deberán ser formalizados por los servidores públicos facultados en términos del

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social (RIIMSS), como a continuación se indican:

- Directores Normativos, Titulares de Unidad y Coordinadores Normativos, conforme a lo dispuesto en el artículo 6, fracción I del RIIMSS.

- Titular de los OOAD Estatales y Regionales, conforme a lo dispuesto en el artículo 144, fracciones I y XXIII, del RIIMS.

- Directores de Unidad Médica de Alta Especialidad, conforme a lo dispuesto en el artículo 148, fracciones I y XVI, del RIIMSS.

Para el supuesto de convenios modificatorios derivados de contratos plurianuales suscritos por el Director General, que no generen una obligación de pago a cargo del Instituto, o bien, implicar una erogación que sea inferior a las 190,150 veces la UMA, corresponderá a los servidores públicos antes referidos su suscripción conforme al ámbito de su competencia.

En ese sentido, no debemos pasar por alto lo establecido en el artículo 8 del RIIMSS, que señala que los servidores públicos que intervengan en los procedimientos de contratación que tengan por objeto la adquisición, arrendamiento y prestación de servicios, así como de obra pública y servicios relacionados con la misma, a que se refiere el artículo 277 F de la Ley del Seguro Social, serán directamente responsables de que dichos procedimientos se ajusten a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas aplicables, así como del cumplimiento de las obligaciones y derechos que deriven de los contratos y convenios correspondientes.

Por lo anteriormente expuesto, con fundamento en los artículos 5, 75, fracción I y 77, fracción VIII, del RIIMSS, se reiteran las directrices y precisiones expuestas a fin de que se consideren ante la eventual celebración de convenios modificatorios a contratos plurianuales firmados por el Director General del IMSS, respecto de aquellos en los que esos órganos desconcentrados sean directamente responsables del cumplimiento de sus obligaciones y derechos.

Sin otro particular, reitero a ustedes la seguridad de mi distinguida consideración.

Atentamente

Michael Padilla Sánchez
Titular de la Coordinación

C.c.p. Antonio Pérez Fonticoba, Director Jurídico.- De conocimiento. (*)
Michel J. Luna Velázquez.- Titular de la Unidad de Asuntos Consultivos y de Atención a Órganos Fiscalizadores.- Mismo fin. (*)
Viridiana Sánchez Limón- Titular de la División de Dictamen Jurídico de Contratos y Convenios.- Mismo fin. (*)
(*) Copias entregadas por el Sistema Institucional de Control de Gestión de Correspondencia.

VSL/CIOO/JMGT