

# Ripagcor®

## Avatrombopag 20 mg

Comprimido recubierto  
Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada  
INDUSTRIA ARGENTINA

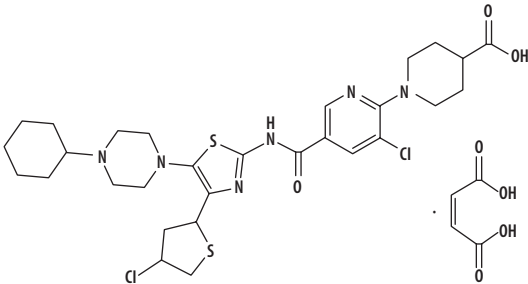
**FÓRMULA**  
Cada comprimido recubierto de **Ripagcor®** contiene: Avatrombopag 20 mg (como Avatrombopag Maleato 23,6 mg). Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (CI N°: 77.492). Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**  
Hemostático sistémico, agonista de receptor de trombopoyetina.

**INDICACIONES**  
**Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica (CLD).**  
**Ripagcor®** está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que tengan programada una intervención.  
**Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica (ITP).**  
**Ripagcor®** está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria crónica que no responden a otros tratamientos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**  
Código ATC: B02BX08

**DESCRIPCIÓN**  
El principio activo de **Ripagcor®** es el Maleato de Avatrombopag, un agonista del receptor de la trombopoyetina. La nomenclatura química del Maleato de Avatrombopag es ácido 4 piperidinacarboxílico,1-[3-cloro-5-[[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-cidohexil-1-piperazinil)-2-tiazolil]amino]carbonil]-2-piridinil]-, (2Z)-2-butenedioato(1:1). Su fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Su peso molecular es de 765,73. La estructura de la fórmula es la siguiente:



La solubilidad acuosa del Maleato de Avatrombopag a varios niveles de pH indica que el principio activo es prácticamente insoluble en un pH de 1 a 11.

**Ripagcor®** se presenta como un comprimido de liberación inmediata. Cada comprimido contiene 20 mg de Avatrombopag (equivalente a 23,6 mg de Maleato de Avatrombopag) y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Recubrimiento: alcohol polivinílico, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

**Mecanismo de acción**  
Avatrombopag es una molécula pequeña biodisponible por vía oral que actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO). Avatrombopag estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea, dando como resultado un aumento en la producción de plaquetas. Avatrombopag no compete con la TPO para unirse al receptor de la TPO y su efecto se suma al de la TPO en la producción de plaquetas.

**Propiedades farmacodinámicas**  
**Respuesta de plaquetas**

Avatrombopag suministrado en pacientes adultos provocó elevaciones del recuento de plaquetas dependientes de la dosis y de la exposición. El inicio del aumento en el recuento de plaquetas se observó entre 3 y 5 días después del inicio del tratamiento, con un efecto máximo después de 10 a 13 días. Luego del tratamiento, los niveles del recuento de plaquetas disminuyeron gradualmente hasta llegar cerca de los valores iniciales.

**Electrofisiología cardíaca**  
A exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis de 40 mg y de 60 mg, Avatrombopag no prolongó el intervalo QT de manera clínicamente relevante. No se prevén efectos de una prolongación media del intervalo QT > 20 ms con la pauta posológica terapéutica recomendada más alta según el análisis de los datos de los ensayos clínicos agrupados en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

**Propiedades farmacocinéticas**  
Avatrombopag demostró propiedades farmacocinéticas proporcionales a la dosis tras administrar dosis únicas de entre 10 mg (0,5 veces la dosis mínima aprobada) y 80 mg (1,3 veces la dosis máxima recomendada). Los sujetos sanos suministrados con 40 mg de Avatrombopag tuvieron una media geométrica (%CV) de concentración máxima (C<sub>max</sub>) de 166 (84%) ng/ml y un área bajo la curva tiempo-concentración extrapolada al infinito (ABC<sub>0-inf</sub>) de 4198 (83%) ng·h/ml. Las propiedades farmacocinéticas de Avatrombopag fueron similares tanto en los sujetos sanos como en aquellos con enfermedad hepática crónica.

**Absorción**  
La mediana del tiempo hasta la concentración máxima (T<sub>max</sub>) ocurrió a las 5 a 6 horas posteriores a la dosis.

**Efecto en los alimentos**  
La ABC<sub>0-inf</sub> y la C<sub>max</sub> de Avatrombopag no se vieron afectadas al suministrar Avatrombopag con una comida de bajo contenido graso (500 calorías, 3 g de grasas, 15 g de proteínas y 108 g de carbohidratos) o de alto contenido graso (918 calorías, 59 g de grasas, 39 g de proteínas y 59 g de carbohidratos). La variabilidad de la exposición de Avatrombopag se redujo en un 40% a un 60% con la comida. La T<sub>max</sub> de Avatrombopag se retrasó de 0 a 2 horas al administrar Avatrombopag con una comida de alto o bajo contenido graso (mediana de la T<sub>max</sub> entre 5 y 8 horas) comparado con el estado en ayunas.

**Distribución**  
Avatrombopag tiene un volumen aparente de distribución (%CV) de 180 l (25%). Avatrombopag presenta un nivel de fijación a las proteínas plasmáticas en humanos superior al 96%.

**Eliminación**  
La semivida media de eliminación (%CV) de Avatrombopag es de aproximadamente 19 horas (19%). Se estima que la media (%CV) de eliminación de Avatrombopag es de 6,9 l/h (29%).

**Metabolismo**  
Avatrombopag es metabolizado principalmente por el citocromo P450, CYP2C9 y CYP3A4.

**Excreción**  
El 88% de la dosis de Avatrombopag administrada se excreta a través de las heces, donde el 34% de la dosis excretada permanece inalterada. Solo se encontró el 6% de la dosis administrada en la orina.

**Poblaciones específicas**  
Los sujetos de 18-86 años de edad, con un peso corporal de 39-175 kg, de ambos sexos, blancos, afroamericanos, asiáticos orientales (es decir, japoneses, chinos y coreanos), con insuficiencia hepática (con puntuaciones de la escala Child-Turcotte-Pugh de clase A, B y C, o puntuaciones del modelo de enfermedad hepática terminal [escala MELD, por sus siglas en inglés] de 4-23) e insuficiencia renal leve a moderada (CLCR ≥ 30 ml/min) no mostraron efectos clínicamente importantes sobre las propiedades farmacocinéticas de Avatrombopag. Las propiedades farmacocinéticas de Avatrombopag no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 ml/min, Cockcroft-Gault), lo que incluye a pacientes que requieren hemodilísis.

**Interacciones farmacológicas**  
**Estudios clínicos**  
La Tabla 1 resume los efectos de otros medicamentos sobre las propiedades farmacocinéticas de Avatrombopag.

**Tabla 1. Interacciones farmacológicas cambios en la farmacocinética de Avatrombopag en presencia de medicamentos coadministrados.**



Fármacos coadministrados*	Índice medio geométrico [IC del 90%] de la actividad farmacocinética de Avatrombopag con/sin medicamento coadministrado [sin efecto = 1,00]	
	ABC-0-inf	C <sub>max</sub>
<b>Inhibidor potente de CYP3A</b>		
Itraconazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
<b>Inhibidor moderado de CYP3A y CYP2C9</b>		
Fluconazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
<b>Inductor moderado de CYP2C9 y potente de CYP3A</b>		
Rifampina	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
<b>Inhibidor de P-gp</b>		
Ciclosporina	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
<b>Inhibidor moderado de CYP3A y P-gp</b>		
Verapamilo	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

\*en estado estacionario, excepto en el caso de la ciclosporina, que se administró en forma de dosis única.

*Estudios in vitro donde la posible interacción farmacológica no siguió evaluándose clínicamente*  
Enzimas CYP: Avatrombopag no inhibe CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A, no induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C o CYP3A, e induce débilmente CYP2C8 y CYP2C9.

Sistemas transportadores: Avatrombopag actúa como inhibidor de los transportadores de aniones orgánicos (OAT3) y, de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por su sigla en inglés), pero no de los polipeptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3, ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 u OAT1. Avatrombopag no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 o OAT3.

**Farmacogenómica**  
Los polimorfismos de pérdida de función de CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 reducen la actividad enzimática de CYP2C9. En un análisis farmacogenómico agrupado de estudios de Avatrombopag, los sujetos heterocigotos para los polimorfismos de pérdida de función del CYP2C9 (metabolizadores intermedios [n=24]) tuvieron una exposición aproximadamente 1,4 veces mayor y los sujetos homocigotos para los polimorfismos de pérdida de función del CYP2C9 (metabolizadores pobres [n=2]) tuvieron una exposición aproximadamente 2 veces mayor en comparación con los sujetos CYP2C9 sin mutación (metabolizadores normales [n=94]).

#### TOXICOLÓGIA PRECLÍNICA

##### Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

En estudios de carcinogenia de dos años de duración, se administró Avatrombopag a dosis de 20, 60, y 120 mg/kg/día en ratones, y a dosis de 20, 50, y 160 mg/kg/día en ratas. Avatrombopag indujo un aumento estadísticamente significativo en los tumores gástricos en las células neuroendocrinas (células similares a las enterocromafines o células ECL) del estómago a dosis de 160 mg/kg en ratas hembra. La dosis de 160 mg/kg/día provocó una exposición 117 veces la ABC observada en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. Se consideró que los carcinoides gástricos fueron probablemente provocados por la hiperestrinemia prolongada observada en estudios de la toxicidad. Se considera generalmente que los carcinoides gástricos en ratones tienen poco riesgo o relevancia para los humanos. Avatrombopag no tenía efectos mutágenos en un ensayo bacteriano in vivo de mutación inversa (prueba Ames) o efectos clastógenos en un ensayo in vitro de anomalías cromosómicas de linfocitos humanos ni en un ensayo in vivo de los micronúcleos de la médula ósea de las ratas.

Avatrombopag no afectó la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano en ratas macho y en ratas hembra a exposiciones 22 y 114 veces mayores, respectivamente, que la ABC observada en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día.

#### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### Dosis recomendada para pacientes con enfermedad hepática crónica

Iniciar el tratamiento con **Ripagcor®** entre 13 y 10 días antes de la intervención programada. La dosis diaria recomendada de **Ripagcor®** se basa en el recuento de plaquetas del paciente previo a la intervención programada (ver Tabla 2). El paciente deberá someterse a la intervención entre 5 y 8 días tras la última dosis de **Ripagcor®**.

**Ripagcor®** debe tomarse por vía oral con alimentos durante 5 días consecutivos. En caso de olvidar tomar una dosis, se deberá tomar la dosis olvidada de **Ripagcor®** tan pronto como lo recuerde. Los pacientes no deben tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis olvidada; deberán tomar la siguiente dosis el día siguiente a la hora programada, completando un total de 5 días de dosificación.

**Tabla 2. Dosis y duración recomendadas en pacientes con enfermedad hepática crónica que tengan una intervención programada.**

Recuento de plaquetas (×10 <sup>9</sup> /l)	Una dosis diaria	Duración
Inferior a 40	60 mg (3 comprimidos)	5 días
Entre 40 y 50	40 mg (2 comprimidos)	5 días

Se ha analizado Avatrombopag únicamente como tratamiento de una dosis diaria durante 5 días en estudios clínicos realizados en pacientes con enfermedad hepática crónica. No debe administrarse **Ripagcor®** en pacientes con enfermedad hepática crónica para normalizar el recuento de plaquetas.

**Monitoreo:** realizar un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con **Ripagcor®** y el día de la intervención para asegurarse de que se produce un aumento adecuado del recuento de plaquetas.

##### Dosis recomendada para pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica

Utilice la dosis más baja de **Ripagcor®** necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas igual o superior a 50×10<sup>9</sup>/l para reducir el riesgo de hemorragia. Los ajustes de la dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No utilizar **Ripagcor®** para normalizar el recuento de plaquetas.

**Dosis inicial:** la dosis inicial de **Ripagcor®** es de 20 mg (1 comprimido) una vez al día con alimentos.

**Monitoreo:** luego del inicio del tratamiento con **Ripagcor®**, supervisar los recuentos de plaquetas semanalmente hasta alcanzar un nivel estable igual o superior a 50×10<sup>9</sup>/l. Posteriormente, realizar recuentos plaquetarios una vez al mes. Realizar recuentos de plaquetas una vez a la semana durante al menos 4 semanas tras la interrupción del tratamiento con **Ripagcor®**.

Los ajustes de dosis (ver Tabla 3 y Tabla 4) se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No superar la dosis diaria de 40 mg (2 comprimidos).

**Tabla 3. Ajustes de dosis de **Ripagcor®** para pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica.**

Recuento de plaquetas (×10 <sup>9</sup> /l)	Ajustes de dosis o acción
Inferior a 50 luego de al menos 2 semanas de <b>Ripagcor®</b>	• Aumentar un nivel de dosis según la Tabla 4. • Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este tratamiento y cualquier ajuste de dosis posterior.
Entre 200 y 400	• Disminuir un nivel de dosis según la Tabla 4. • Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este tratamiento y cualquier ajuste de dosis posterior.
Superior a 400	• Interrumpir <b>Ripagcor®</b> . • Aumentar el control de plaquetas a dos veces por semana. • Cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 150×10 <sup>9</sup> /l, disminuir un nivel de dosis según la Tabla 4 y reiniciar el tratamiento.
Inferior a 50 tras 4 semanas de <b>Ripagcor®</b> 40 mg una vez al día	• Interrumpir <b>Ripagcor®</b> .
Superior a 400 tras 2 semanas de <b>Ripagcor®</b> 20 mg una vez por semana	• Interrumpir <b>Ripagcor®</b> .

Tabla 4. Niveles posológicos de Ripagor® en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica.

Dosis	Nivel de dosis
40 mg una vez al día	6
40 mg 3 veces por semana y 20 mg los 4 días restantes de cada semana	5
20 mg una vez al día*	4
20 mg 3 veces por semana	3
20 mg 2 veces por semana o 40 mg una vez por semana	2
20 mg una vez por semana	1

*\*Pauta posológica inicial para todos los pacientes excepto aquellos que tomen inductores dobles moderados o potentes o inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4.*

En caso de olvidar tomar una dosis, se deberá tomar la dosis olvidada de **Ripagor®** tan pronto como lo recuerde. Los pacientes no deben tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis olvidada; deberán tomar la siguiente dosis según la pauta posológica actual.

**Interrupción del tratamiento:** interrumpir el tratamiento con **Ripagor®** si el recuento de plaquetas no iguala o supera los 50×10<sup>9</sup>/l tras 4 semanas de tratamiento a una dosis máxima de 40 mg por día. Interrumpir el tratamiento con **Ripagor®** si el recuento de plaquetas supera los 400×10<sup>9</sup>/l tras 2 semanas de tratamiento a una dosis de 20 mg por día.

**Dosis recomendada con administración concomitante de inductores dobles, moderados o potentes, o inhibidores dobles, moderados o potentes, de CYP2C9 y CYP3A4 en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica.** Las dosis iniciales recomendadas de **Ripagor®** en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que reciben medicamentos de forma concomitante se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Dosis inicial recomendada de Ripagor® en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica basada en los medicamentos concomitantes.

Medicación concomitante	Dosis inicial recomendada
Inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 o CYP3A4	20 mg (1 comprimido) 3 veces por semana
Inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9 o CYP3A4	40 mg (2 comprimidos) una vez al día

#### CONTRAINDICACIONES

**Ripagor®** está contraindicado en pacientes con alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Episodios trombóticos/tromboembólicos

Avatrombopag es un agonista de receptores de tromboxopoyetina (TP0, por sus siglas en inglés). Se ha asociado a los agonistas de receptores de TP0 a episodios trombóticos y tromboembólicos en pacientes con enfermedad hepática crónica o con trombocitopenia inmunitaria crónica. Se produjeron episodios tromboembólicos (trombosis de la vena porta) en el 0,4% (1/274) de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas que recibieron Avatrombopag. Se produjeron episodios tromboembólicos (arteriales o venosos) en el 7% (9/128) de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que recibieron Avatrombopag.

Evalúe el posible aumento del riesgo de sufrir episodios trombóticos al administrar Avatrombopag a pacientes con factores de riesgo conocidos relacionados con el tromboembolismo, incluidos, entre otros, las afecciones protrombóticas de base genética (Factor V Leiden, mutación 20210A del gen de la protrombina, deficiencia de antitrombina o deficiencia de las proteínas C o S). No debe administrarse Avatrombopag en pacientes con enfermedad hepática crónica o con trombocitopenia inmunitaria crónica para normalizar el recuento de plaquetas. Controlar los recuentos de plaquetas y seguir las instrucciones de posología para alcanzar los niveles de plaquetas deseados. Monitorar los signos y los síntomas de los pacientes que reciben Avatrombopag para detectar eventos tromboembólicos y emplear un tratamiento rápidamente.

#### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Efectos de otros medicamentos sobre Ripagor® en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica**

**Inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9/CYP3A4**

El uso concomitante de **Ripagor®** con un inhibidor doble moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 aumenta la ABC de Avatrombopag, lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad de **Ripagor®**. Reducir la dosis inicial de **Ripagor®** al administrarse junto con un inhibidor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 (ver Tabla 5).

En pacientes que inician tratamiento con **Ripagor®** e inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 o CYP3A4, controlar los recuentos de plaquetas y ajustar la dosis de **Ripagor®** de ser necesario (ver Tabla 4).

**Inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9/CYP3A4**

El uso concomitante de **Ripagor®** con un inductor doble moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 disminuye la ABC de Avatrombopag, lo cual puede reducir la eficacia de **Ripagor®**. Aumentar la dosis inicial recomendada de **Ripagor®** al administrarse junto con un inductor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 (ver Tabla 5).

En pacientes que inician tratamiento con **Ripagor®** e inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9 o CYP3A4, controlar los recuentos de plaquetas y ajustar la dosis de **Ripagor®** de ser necesario (ver Tabla 4).

**Pacientes con enfermedad hepática crónica**

No se necesita ajustar la dosis para los pacientes con enfermedad hepática crónica.

#### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

##### Embarazo

##### Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios de reproducción animal, Avatrombopag puede causar daños en el feto si se suministra a mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre Avatrombopag en mujeres embarazadas no son suficientes para notificar un riesgo de resultados adversos en el desarrollo embrionario relacionado con el medicamento. En los estudios de reproducción animal, la administración oral de Avatrombopag provocó resultados adversos en el desarrollo embrionario al administrarse durante la organogénesis en conejas, y durante la organogénesis y la lactancia en ratas. Sin embargo, estos hallazgos fueron observados a exposiciones basadas en una ABC significativamente mayor que la ABC detectada en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 60 mg por día. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

##### Datos

##### Datos sobre animales

En estudios de desarrollo embrionario, se administró Avatrombopag durante la organogénesis a dosis de 100, 300, y 1000 mg/kg/día en ratas, y dosis de 100, 300, y 600 mg/kg/día en conejas. Se observaron disminuciones mínimas en el peso de los fetos en las ratas a una dosis tóxica materna de 1000 mg/kg/día, con exposiciones 190 veces la exposición en humanos según la ABC. Se observaron abortos espontáneos con todas las dosis analizadas en conejas, lo cual se asoció a una disminución del peso corporal y del consumo de alimentos a dosis de 300 y 600 mg/kg/día; las exposiciones a las dosis más bajas de 100 mg/kg/día fueron 10 veces la ABC en pacientes que recibieron una dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. No se observaron efectos en el desarrollo embrionario en ratas que recibieron dosis de Avatrombopag de hasta 100 mg/kg/día (53 veces la exposición en humanos según la ABC) o en conejas que recibieron dosis de Avatrombopag de hasta 600 mg/kg (35 veces la exposición en humanos según la ABC).

En estudios de desarrollo pre y posnatales en ratas, se administró Avatrombopag durante la organogénesis y la lactancia a dosis que oscilaban entre 5 y 600 mg/kg/día. Las dosis de 100, 300, y 600 mg/kg/día provocaron toxicidad en la madre que produjo la pérdida total de las crías, la disminución del peso corporal de las crías y el aumento de la mortalidad de las crías, la cual ocurrió en su mayoría entre los días 14 y 21 posteriores al nacimiento. A una dosis de 50 mg/kg/día que no produjo toxicidad para la madre, Avatrombopag provocó un aumento en la mortalidad de las crías desde los días 4 al 21 posteriores al nacimiento. Los casos de muerte de las crías continuaron hasta el día 25 posterior al nacimiento. La dosis de 50 mg/kg/día también redujo el aumento del peso corporal en las crías, lo cual provocó un retraso en la maduración sexual. No se observaron efectos en el comportamiento ni en la función reproductiva de las crías. La dosis de 50 mg/kg/día provocó una exposición en la madre y en las crías 4 y aproximadamente 3 veces, respectivamente, la ABC observada en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día.

##### Lactancia

##### Resumen de riesgos

No existen datos acerca de la presencia de Avatrombopag en la leche materna en humanos, de los efectos sobre el lactante o de los efectos sobre la producción de leche. Avatrombopag estaba presente en la leche de ratas en periodo de lactancia. Cuando hay presencia de un medicamento en la leche materna de un animal, es probable que también lo esté en la leche materna de humanos. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes a causa de **Ripagor®**, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con **Ripagor®** y por al menos dos semanas luego de la última dosis.

##### Consideraciones clínicas

##### Minimización de la exposición

Una mujer en periodo de lactancia que recibe **Ripagor®** por períodos cortos, como antes de una intervención invasiva, debe interrumpir la lactancia y extraer y desechar su leche durante el tratamiento y por 2 semanas posteriores a la última dosis de **Ripagor®** para minimizar la exposición al bebé lactante. Aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que estén bajo tratamiento con **Ripagor®** que no amamanten durante el tratamiento y por al menos dos semanas después de la última dosis.

##### Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Avatrombopag en pacientes pediátricos.

En un estudio de toxicología juvenil de 10 semanas en ratas, se administró Avatrombopag en dosis de 20 a 300 mg/kg/día. No se observaron muertes ni signos clínicos relacionados con el producto investigado con dosis de hasta 300 mg/kg/día. En el estómago, se produjo degeneración dependiente de la dosis, hiperplasia regenerativa y atrofia del epitelio glandular con dosis de 100 y 300 mg/kg/día; las exposiciones a dosis de 100 mg/kg/día en ratas macho fueron 14 veces mayores que el ABC observado en los pacientes tratados con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. También se observó un aumento de la incidencia de mineralización focal basal en los riñones de las hembras con dosis de 300 mg/kg/día (la exposición en las ratas hembra fue 50 veces mayor que la exposición en el ser humano basada en el ABC con la dosis de 60 mg diarios).

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos realizados con Avatrombopag no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si su respuesta al tratamiento es diferente a la de los pacientes más jóvenes. Otras experiencias en ensayos clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se detallan en otras secciones del prospecto:

• Episodios trombóticos/tromboembólicos

##### Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y posiblemente, no reflejen las tasas observadas en la práctica.

##### Pacientes con enfermedad hepática crónica

En ADAPT-1 y ADAPT-2, dos estudios clínicos internacionales, de diseño idéntico, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se evaluó la seguridad de Avatrombopag en donde 430 pacientes con enfermedad hepática crónica y con trombocitopenia inmunitaria crónica recibieron Avatrombopag (n=274) o placebo (n=156) diariamente durante 5 días antes de una intervención programada, y se sometieron a una evaluación de seguridad tras la dosis. Se dividió a los pacientes en dos grupos según recuento medio de plaquetas al inicio del estudio:

• Cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo (inferior a 40×10<sup>9</sup>/l) que recibieron Avatrombopag 60 mg una vez al día durante 5 días.

• Cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto (entre 40 y 50×10<sup>9</sup>/l) que recibieron Avatrombopag 40 mg una vez al día durante 5 días.

La mayoría de los pacientes fueron varones (65%) y la mediana de la edad fue de 58 años (entre 19 y 86 años). La distribución racial y étnica fue caucásica (60%), asiática (33%), negra (3%) y otra (3%). Las reacciones adversas más frecuentes (aquellas que ocurrieron en ≥3% de los pacientes) en los grupos tratados con Avatrombopag (60 mg o 40 mg) recopiladas de los datos agrupados de ambos estudios se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas con frecuencia ≥3% en pacientes con enfermedad hepática crónica tratados con Avatrombopag – Datos agrupados de los estudios ADAPT-1 y ADAPT-2.

Reacciones adversas	Cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas bajo (<40×10 <sup>9</sup> /l)		Cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas alto (≥40 a <50×10 <sup>9</sup> /l)		Cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas combinado (<50×10 <sup>9</sup> /l)	
	Avatrombopag 60 mg (N=159) %	Placebo (N=91) %	Avatrombopag 40 mg (N=115) %	Placebo (N=65) %	Total Avatrombopag (N=274) %	Total Placebo (N=156) %
Pirexia	11	9	8	9	10	9
Dolor abdominal	6	7	7	6	7	6
Náuseas	6	8	7	6	7	7
Dolor de cabeza	4	8	7	5	6	6
Fatiga	4	4	3	2	4	3
Edema periférico	3	2	4	2	3	2

Para la cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas bajo, en tratamiento con 60 mg de Avatrombopag, la incidencia de reacciones adversas serias fue del 7% (11/159). Para la cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas alto, tratamiento con 40 mg de Avatrombopag, la incidencia de reacciones adversas serias fue del 8% (9/115). La reacción adversa seria más frecuente notificada con Avatrombopag fue la hiponatremia. Dos pacientes tratados con Avatrombopag (0,7%) desarrollaron hiponatremia. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de Avatrombopag fueron anemia, pirexia y mialgia; cada una fue notificada en un solo paciente (0,4%) del grupo de tratamiento con Avatrombopag 60 mg.

##### Pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica

Se evaluó la seguridad de Avatrombopag en cuatro estudios clínicos en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica: dos eran ensayos de fase 3 (uno aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y el otro, aleatorizado, doble ciego de control activo), y los otros dos, de fase 2 (uno aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de rango de dosis, y el otro, de extensión abierta), en 161 pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, tanto en la fase de doble ciego como en la de extensión abierta.

Los datos de seguridad agrupados de estos 4 estudios incluyen 128 pacientes expuestos a 2,5 a 40 mg de Avatrombopag una vez al día durante una mediana de 29,1 semanas, sometidos a una evaluación de seguridad tras la dosis. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (63%) y la mediana de la edad fue de 50,5 años (entre 18 y 88 años). La distribución racial y étnica fue caucásica (84%), negra (6%), asiática (6%) y otra (6%).

Las reacciones adversas más frecuentes (aquellas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes) en los grupos tratados con Avatrombopag (60 mg o 40 mg) recopiladas de los datos de seguridad agrupados de los 4 estudios se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Reacciones adversas con frecuencia ≥10% en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica tratados con Avatrombopag. Datos agrupados de los estudios clínicos.

Reacciones adversas	Avatrombopag (N=128) %	Placebo (N=22) %
Dolor de cabeza	31	14
Fatiga	28	9
Cutisunciones	26	18
Epistaxis	19	18
Infección de vías respiratorias superiores	15	5
Artralgia	13	0
Sangrado gingival	13	0
Petequias	11	9
Nasofaringitis	10	0

La incidencia de reacciones adversas serias fue del 9% (12/128) en el grupo de tratamiento con Avatrombopag. Las reacciones adversas serias notificadas en más de 1 paciente del grupo tratado con Avatrombopag incluyeron dolor de cabeza, que ocurrió en el 1,6% (2/128).

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de Avatrombopag notificadas en más de un paciente incluyeron dolor de cabeza, que ocurrió en el 1,6% (2/128).

##### Experiencia luego de la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de Avatrombopag luego de la aprobación para su uso: Dado que una parte no determinada de la población del estudio informó estas reacciones adversas de manera voluntaria, no siempre es posible estimar su frecuencia fehacientemente o establecer el nexo causal con la exposición al medicamento.

**Trastornos del sistema inmunitario:** reacciones de hipersensibilidad incluidos prurito, erupción, sensación de ahogo, eritema, edema faríngeo, prurito generalizado, erupción macular, hinchazón de la cara e hinchazón de la lengua.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@elea.com](mailto:farmacovigilancia@elea.com) o telefónicamente al 0800-333-3532\*.

#### SOBREDOSFICACIÓN

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y provocar episodios trombóticos/tromboembólicos. Supervisar exhaustivamente al paciente y el recuento de plaquetas. Tratar los episodios trombóticos de acuerdo con el tratamiento estándar.

Se desconoce si existe un antídoto para la sobredosis con **Ripagor®**.

No se espera que la hemodialisis aumente la eliminación de **Ripagor®** dado que se excreta por vía renal únicamente alrededor de un 6% y presenta un alto nivel de fijación a las proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247. Hospital Dr. A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777. Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

#### PRESENTACIONES

**Ripagor®** se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

#### CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

#### INFORMACION ADICIONAL

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llamar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60.098. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | [elea.com](mailto:elea.com)

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: Marzo/2024

510841-00 1-vu-ep



**Elea**