



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:** DI-2024-2452-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 8 de Marzo de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000103-23-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000103-23-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RIPAGCOR y nombre/s genérico/s AVATROMBOPAG , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 16/02/2023 09:40:11, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 16/02/2023 09:40:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 16/02/2023 09:40:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 16/02/2023 09:40:11 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 01/02/2024 13:25:15 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000103-23-3

ml

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.03.08 19:17:49 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

### RIPAGCOR®

Avatrombopag 20 mg  
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **RIPAGCOR®** contiene: Avatrombopag 20 mg (como Avatrombopag Maleato 23,6mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

**Este medicamento contiene Lactosa.**

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

### PRESENTACIÓN

**RIPAGCOR®** se presenta en envases conteniendo 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

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](http://elea.com)

Elaborado en .....

Lote:

Vencimiento:



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

## Proyecto de información para el paciente

### **RIPAGCOR®** Avatrombopag 20 mg Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.**

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

#### **Contenido del prospecto**

1. ¿Qué es **RIPAGCOR®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **RIPAGCOR®**?
3. ¿Cómo tomar **RIPAGCOR®**?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar **RIPAGCOR®**?
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. ¿Qué es **RIPAGCOR®** y para qué se utiliza?**

**RIPAGCOR®** contiene una sustancia activa denominada Avatrombopag. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como agonistas de receptores de trombopoyetina.

**RIPAGCOR®** se utiliza en adultos con hepatopatía crónica para tratar los niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia) antes de someterse a una intervención médica en la que exista riesgo de hemorragia.

**RIPAGCOR®** se utiliza para tratar a adultos con niveles bajos de plaquetas debidos a trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica cuando un tratamiento previo para la TPI (como, por ejemplo, corticosteroides o inmunoglobulinas) no ha funcionado suficientemente bien.

**RIPAGCOR®** ayuda a aumentar el recuento de plaquetas en la sangre. Las plaquetas son células sanguíneas que contribuyen a que la sangre se coagule para reducir o evitar hemorragias.

## **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar RIPAGCOR®?**

### **No tome RIPAGCOR® si:**

si es alérgico al Avatrombopag o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **RIPAGCOR®**.

### **Que debo informar a mi medico antes de utilizar RIPAGCOR®**

#### **Antes de utilizar RIPAGCOR® dígame a su médico si:**

- existe riesgo de que se produzcan coágulos en las venas o arterias, o sus familiares han tenido coágulos en la sangre.
- tiene otro trastorno de la sangre conocido como síndrome mielodisplásico (SMD); tomar **RIPAGCOR®** puede empeorar el SMD.

## **¿Puedo utilizar RIPAGCOR® con otros medicamentos?**

### **Otros medicamentos y RIPAGCOR®**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si está tomando otros medicamentos para la TPI, es posible que tenga que tomarlos en dosis más bajas o interrumpirlos durante el tratamiento con **RIPAGCOR®**.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que tome. Esto incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hiervas**

### **Advertencias y precauciones**

Es posible que  **aumente el riesgo de coágulos en la sangre** a medida que se va haciendo mayor si:

- ha tenido que quedarse en la cama durante un tiempo prolongado
- tiene cáncer
- está tomando pastillas anticonceptivas o un tratamiento de reposición hormonal
- se ha sometido a una operación o ha sufrido una lesión recientemente
- tiene sobrepeso
- fuma
- tiene una enfermedad hepática crónica avanzada

Si alguno de los anteriores es aplicable a su caso (o no está seguro), consulte con su médico antes de tomar **RIPAGCOR**<sup>®</sup>.

### **Análisis de sangre para el recuento de plaquetas**

Si interrumpe el tratamiento con **RIPAGCOR**<sup>®</sup>, es probable que su recuento de plaquetas descienda al nivel previo al tratamiento o incluso por debajo de este, con riesgo de hemorragia. Esto puede suceder en un plazo de días. Se vigilará el recuento de plaquetas y su médico comentará con usted las precauciones apropiadas.

### **Pruebas para comprobar la médula ósea**

En las personas que tienen problemas de médula ósea, los medicamentos como **RIPAGCOR**<sup>®</sup> podrían empeorar dichos problemas. Los signos de cambios en la médula ósea pueden manifestarse por resultados anómalos en los análisis de sangre. Es posible que su médico también le realice pruebas para inspeccionar directamente la médula ósea durante el tratamiento con **RIPAGCOR**<sup>®</sup>.

### **Niños y adolescentes**

No suministre **RIPAGCOR**<sup>®</sup> a personas menores de 18 años. Se desconoce la seguridad y eficacia de este medicamento en este grupo de edad.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el uso de **RIPAGCOR**<sup>®</sup> durante embarazos ni en mujeres fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de tomar **RIPAGCOR**<sup>®</sup>. Este medicamento puede transferirse a través de la leche materna. Su médico deberá decidir si las ventajas de la lactancia son mayores que los posibles riesgos para el bebé durante este periodo.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se espera que **RIPAGCOR**<sup>®</sup> afecte a la capacidad de conducir, ir en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas.

### **RIPAGCOR**<sup>®</sup> **contiene lactosa**

**RIPAGCOR**<sup>®</sup> contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. ¿Cómo tomar RIPAGCOR**<sup>®</sup>?

- Trague los comprimidos enteros y tómelos con alimentos a la misma hora cada día que tome **RIPAGCOR**<sup>®</sup>.

Si tiene una enfermedad hepática crónica y un recuento bajo de plaquetas

- Empiece a tomar **RIPAGCOR®** entre 10 y 13 días antes de la intervención médica planificada.
- Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.

Si tiene trombocitopenia inmunitaria crónica

- Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Si tiene una enfermedad hepática crónica y un recuento bajo de plaquetas, se debe programar su intervención para 5 a 8 días después de la última dosis de **RIPAGCOR®**.

Si tiene trombocitopenia inmunitaria crónica, su médico le indicará qué cantidad de **RIPAGCOR®** debe tomar y con qué frecuencia.

### **¿Cuánto se debe tomar?**

Si tiene una enfermedad hepática crónica y tiene una intervención invasiva programada.

- **RIPAGCOR®** está disponible en comprimidos de 20 mg. La dosis recomendada habitualmente es de 40 mg (2 comprimidos) o 60 mg (3 comprimidos) al día durante 5 días seguidos.
- La dosis dependerá del recuento de plaquetas.
- Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.

Si tiene trombocitopenia inmunitaria crónica.

- La dosis inicial recomendada habitual es de 20 mg (1 comprimido) al día. Si está tomando otros ciertos medicamentos, es posible que necesite una dosis inicial diferente.
- Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.
- Su médico vigilará su recuento de plaquetas periódicamente y ajustará la dosis según sea necesario.

### **Si olvidó tomar RIPAGCOR®**

- Tome la dosis olvidada lo antes posible y después tome la próxima dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con RIPAGCOR®**

- Tome **RIPAGCOR®** durante el tiempo que le haya indicado su médico. No interrumpa su tratamiento con **RIPAGCOR®** a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### **Si toma más RIPAGCOR® del que debe**

- Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

Si toma más **RIPAGCOR®** del que debe, consulte a un médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro 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.**

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Se han notificado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con RIPAGCOR® en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica:**

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta una de cada diez personas)

- Cansancio

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta una de cada 100 personas)

- disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia)
- coágulos de sangre en la vena porta (vaso sanguíneo que transporta la sangre al hígado desde el intestino), lo que puede dar como resultado dolor o inflamación en la parte superior del abdomen.
- dolor en los huesos
- dolores musculares
- fiebre

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas que incluyen hinchazón de la cara, hinchazón de la lengua y cambios en la piel tales como erupción y picor.

**Se han notificado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con RIPAGCOR® en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de una de cada diez personas)

- cansancio
- dolor de cabeza

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta una de cada diez personas)

**Se han notificado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con RIPAGCOR® en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de una de cada diez personas)

- cansancio
- dolor de cabeza

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta una de cada diez personas)

- dolor de espalda, dolor muscular, dolor en las articulaciones, dolor en los brazos o las piernas
- molestias o dolor en los huesos, músculos, ligamentos, tendones y nervios
- náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, gases digestivos
- mareo, molestias en la cabeza, migraña
- disminución del apetito
- debilidad
- hemorragia nasal
- erupción en la piel, picor, acné, manchas rojas en la piel
- sensación de hormigueo, pinchazos o adormecimiento
- aumento de tamaño del bazo
- falta de aliento
- elevación de la presión arterial
- tendencia a la formación de hematomas o a las hemorragias (nivel bajo de plaquetas)

**Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre**

- aumento de las grasas (colesterol, triglicéridos)
- aumento o disminución del azúcar en sangre (glucosa)
- aumento de una enzima hepática (alanina-aminotransferasa)
- aumento de la lactato-deshidrogenasa
- aumento de la gastrina
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- aumento o disminución del número de plaquetas

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta una de cada 100 personas)

- enrojecimiento, hinchazón y dolor en una vena causados por un coágulo de sangre
- dolor, hinchazón y sensibilidad a la palpación en una de las piernas (generalmente en la
- pantorrilla), con la piel caliente en la zona afectada (signos de un coágulo de sangre en una vena
- profunda)
- coágulos de sangre en las venas que transportan sangre desde el cerebro

- estrechamiento de los vasos sanguíneos (vasoconstricción)
- falta de aliento repentina, especialmente cuando se acompaña de dolor punzante en el pecho y/o
- de respiración rápida, que podrían ser signos de un coágulo de sangre en los pulmones
- obstrucción o estrechamiento de la vena que transporta sangre al hígado
- ictus o ictus transitorio
- infarto de miocardio
- latido cardíaco irregular
- hemorroides
- dilatación de las venas del recto
- inflamación (hinchazón) e infección de la nariz, los senos paranasales, la garganta, las
- amígdalas o el oído medio (infección de las vías respiratorias altas)
- formación de tejido cicatricial en la médula ósea
- pérdida de agua o de líquidos corporales (deshidratación)
- aumento del apetito, hambre
- inestabilidad emocional
- pensamiento anómalo
- alteraciones en los sentidos del gusto, el olfato, el oído y la vista
- problemas oculares tales como irritación, molestias, picor, hinchazón, lagrimeo, sensibilidad a la
- luz, visión borrosa, alteración de la visión, pérdida de visión
- dolor de oído
- aumento de la sensibilidad a los sonidos cotidianos
- tos con sangre
- congestión nasal
- dolor, molestias o hinchazón en el abdomen
- estreñimiento
- eructos
- reflujo ácido
- sensación de ardor o escozor en la boca
- adormecimiento de la boca, hinchazón de la lengua, problemas en la lengua
- entumecimiento
- caída del cabello
- forúnculos
- piel seca
- manchas moradas oscuras en la piel (salida de sangre de los vasos sanguíneos, formación de
- hematomas)
- sudoración excesiva
- cambios en el color de la piel
- erupción pruriginosa
- irritación de la piel
- anomalía en una articulación

- calambres musculares, debilidad muscular
- sangre en la orina
- menstruación abundante
- dolor en los pezones
- dolor en el pecho
- dolor
- hinchazón en las piernas o los brazos

**Efectos adversos poco frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre**

- bacterias en la sangre
- aumento del número de glóbulos blancos
- disminución del hierro en la sangre
- aumento de una enzima hepática (aspartato-aminotransferasa), pruebas hepáticas anómalas.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas que incluyen hinchazón de la cara, hinchazón de la lengua y cambios en la piel tales como erupción y picor

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. ¿Cómo debo conservar RIPAGCOR<sup>®</sup>?**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Composición de RIPAGCOR<sup>®</sup>**

- El principio activo es Avatrombopag.

Cada comprimido recubierto de **RIPAGCOR<sup>®</sup>** contiene: Avatrombopag 20 mg (como Avatrombopag Maleato 23,6mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

**Este medicamento contiene Lactosa.**

“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.”

**Presentaciones de RIPAGCOR<sup>®</sup>**

**RIPAGCOR<sup>®</sup>** Avatrombopag 20 mg se presenta en envase conteniendo: 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos.

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

Este medicamento ha sido prescrito para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

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

Elaborado en ,,,,

Fecha de última revisión:



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

**PROSPECTO**  
**RIPAGCOR®**  
Avatrombopag 20 mg  
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de RIPAGCOR® contiene: Avatrombopag 20 mg (como Avatrombopag Maleato 23,6mg).

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

**Este medicamento 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**

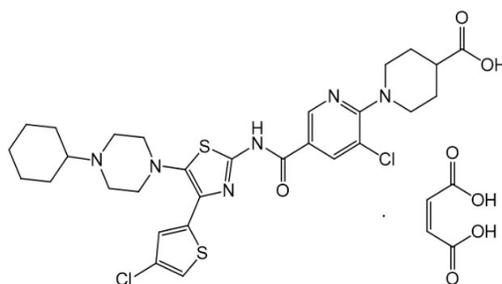
**Código ATC:** B02BX08

**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 piperidincarboxílico, 1-[3-cloro-5-[[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexil-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 compite con la TPO para unirse al receptor de la TPO y su efecto se suma a la TPO en la producción de plaquetas

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Respuesta de plaquetas

**RIPAGCOR®** 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, **RIPAGCOR®** no prolongó el intervalo QT de manera clínicamente relevante. No se prevén efectos de una prolongación media del intervalo QTc > 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 166 (84%) ng/ml y un área bajo la curva tiempo-concentración extrapolada al infinito (ABC0-inf) de 4198 (83%) ng.hr/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 ( $T_{m\acute{a}x}$ ) ocurrió a las 5 a 6 horas posteriores a la dosis.

#### Efecto en los alimentos

La ABC0-inf y la  $C_{m\acute{a}x}$  de Avatrombopag no se vieron afectadas al suministrar **RIPAGCOR®** 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  $T_{m\acute{a}x}$  de Avatrombopag se retrasó de 0 a 2 horas al administrar **RIPAGCOR®** con una comida de alto o bajo contenido graso (mediana de la  $T_{m\acute{a}x}$  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 ( $CL_{cr} \geq 30$  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 m/min, Cockcroft-Gault), lo que incluye a pacientes que requieren hemodiálisis.

### 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>máx</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 (OAT) 3, y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), por

su sigla en inglés), pero no de los polipéptidos 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]).

### **TOXICOLOGÍA 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 hipergastrinemia 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 vitro 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.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

Iniciar el tratamiento con 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 ( $\times 10^9/l$ )	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 **RIPAGCOR®** 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  $50 \times 10^9/l$  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  $50 \times 10^9/l$ . 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 ( $\times 10^9/l$ )	Ajustes de dosis o acción
Inferior a 50 luego de al menos 2 semanas de <b>RIPAGCOR®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar <i>un nivel de dosis</i> según la Tabla 4.</li> <li>• Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este tratamiento y cualquier ajuste de dosis posterior.</li> </ul>
Entre 200 y 400	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuir <i>un nivel de dosis</i> según la Tabla 4.</li> <li>• Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de este tratamiento y cualquier ajuste de dosis posterior.</li> </ul>
Superior a 400	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir <b>RIPAGCOR®</b>.</li> <li>• Aumentar el control de plaquetas a dos veces por semana.</li> <li>• Cuando el recuento de plaquetas sea inferior a <math>150 \times 10^9/l</math>, disminuir <i>un nivel de dosis</i> según la Tabla 4 y reiniciar el tratamiento.</li> </ul>
Inferior a 50 tras 4 semanas de <b>RIPAGCOR®</b> 40 mg una vez al día	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir <b>RIPAGCOR®</b></li> </ul>
Superior a 400 tras 2 semanas de <b>RIPAGCOR®</b> 20 mg una vez por semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir <b>RIPAGCOR®</b></li> </ul>

**Tabla 4: Niveles posológicos de RIPAGCOR® 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 de CYP3A4.

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 según la pauta posológica actual.

**Interrupción del tratamiento** Interrumpir el tratamiento con **RIPAGCOR®** si el recuento de plaquetas no iguala o supera los  $50 \times 10^9/l$  tras 4 semanas de tratamiento a una dosis máxima de 40 mg por día. Interrumpir el tratamiento con **RIPAGCOR®** si el recuento de plaquetas supera los  $400 \times 10^9/l$  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 **RIPAGCOR®** en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que reciben medicamentos de forma concomitante se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5: Dosis inicial recomendada de RIPAGCOR® 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

**RIPAGCOR®** 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 tromboopoyetina (TPO, por sus siglas en inglés). Se ha asociado a los agonistas de receptores de TPO a episodios trombóticos y tromboembólicos en pacientes con enfermedad hepática crónica o con trombocitopenia inmunitaria crónica. Se produjo episodios tromboembólicos (trombosis de la vena porta) en el 0,4% (1/274) de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas que reciben Avatrombopag. Se produjo episodios tromboembólicos (arteriales o venosos) en el 7% (9/128) de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que reciben 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. Monitorear 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 **RIPAGCOR**<sup>®</sup> en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica

#### **Inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4**

El uso concomitante de **RIPAGCOR**<sup>®</sup> 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 **RIPAGCOR**<sup>®</sup>. Reducir la dosis inicial de **RIPAGCOR**<sup>®</sup> al administrarse junto con un inhibidor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 (ver Tabla 5).

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

#### **Inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4**

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

En pacientes que inician tratamiento con **RIPAGCOR**<sup>®</sup> e inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9 o CYP3A4, controlar los recuentos de plaquetas y ajustar la dosis de **RIPAGCOR**<sup>®</sup> 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 suministran 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 provocaron 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 estimados 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 observó 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 observó 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 observó 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 observó 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 43 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 **RIPAGCOR®**, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con **RIPAGCOR®** y por al menos dos semanas luego de la última dosis.

#### Consideraciones clínicas

##### *Minimización de la exposición*

Una mujer en período de lactancia que recibe **RIPAGCOR®** 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 **RIPAGCOR®** para

minimizar la exposición al bebé lactante. Aconsejar a las mujeres en período de lactancia que estén bajo tratamiento crónico con **RIPAGCOR®** 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 **RIPAGCOR®** 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  $40 \times 10^9/l$ ) 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  $50 \times 10^9/l$ ) que recibieron Avatrombopag 40 mg una vez al día durante 5 días

Reacciones Adversas	Cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas bajo (<40×109/l)		Cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas alto (≥40 a <50×109/l)		Cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas combinado (<50×109/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

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**

Para la cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas bajo, la incidencia de reacciones adversas serias fue del 7% (11/159) en el grupo de tratamiento con 60 mg de Avatrombopag. Para la cohorte con valor inicial de recuento de plaquetas alto, la incidencia de reacciones adversas serias fue del 8% (9/115) en el grupo de tratamiento con 40 mg de Avatrombopag. La reacción adversa sería 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  $\geq 10\%$  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  $\geq 10\%$  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
Contusiones	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).

“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”.

### **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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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 **RIPAGCOR®**.

No se espera que la hemodiálisis aumente la eliminación de **RIPAGCOR®** 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 Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (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**

**RIPAGCOR®** se presenta en envases conteniendo 10, 15 y 30 comprimidos recubiertos.

### **CONSERVACIÓN**

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 llenar 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° XXXXXX.

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

Elaborado en ....

Fecha de última revisión:

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

**RIPAGCOR®** – Avatrombopag 20 mg – comprimidos recubiertos

Proyecto de rótulo primario

Página 1 de 1



## PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**RIPAGCOR®**

**Avatrombopag 20 mg**

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

## CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

Laboratorio Elea Phoenix SA

Lote:

Vencimiento:



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Buenos Aires, 25 DE MARZO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 2452**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 60098**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RIPAGCOR

Nombre Genérico (IFA/s): AVATROMBOPAG

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
AVATROMBOPAG 20 mg COMO AVATROMBOPAG MALEATO 23,6 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CROSPVIDONA 8,8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6,6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 220 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 44 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 1,4 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,026 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,732 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,07 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,772 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X10: 2 BLISTERS X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

X15: 3 BLISTERS X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

X30: 6 BLISTERS X 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 BLISTERS X 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 10, 15, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: B02BX08

Acción terapéutica: Hemostático sistémico, agonista de receptor de trombopoyetina.

Vía/s de administración: ORAL

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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2023-1602-APN-ANMAT#MS	AV.GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2023-1602-APN-ANMAT#MS	AV.GRAL.LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2023-1602-APN-ANMAT#MS	AV.GRAL.LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000103-23-3



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA