



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-473-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 12 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000399-23-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000399-23-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PINT PHARMA ARGENTINA S.A. en representación de PINT PHARMA GESELLSCHAFT M.B.H. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 02/11/2023 11:48:15 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 202375095509 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DOPTLET y nombre/s genérico/s AVATROMBOPAG , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PINT PHARMA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio PINT PHARMA GESELLSCHAFT M.B.H. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 02/11/2023 11:48:15, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 02/11/2023 11:48:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 23/06/2023 14:40:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 23/06/2023 14:40:42 .

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PINT PHARMA GESELLSCHAFT M.B.H. representada por PINT PHARMA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición,

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000399-23-7

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.12 19:53:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.01.12 19:53:40 -03:00

Solange Callejas Castro
Labelling Lead LATAM
06-Jun-2023

DOPTELET®
avatrombopag 20 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Venta bajo receta

Industria estadounidense

DOPTELET®

avatrombopag 20 mg

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto de DOPTELET® contiene: avatrombopag 20 mg (como avatrombopag maleato 23,6 mg)

Excipientes: c.s.

Estuche conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Vencimiento

Lote

Vía de administración oral

Almacenar a temperaturas entre 20 °C y 25 °C; se permiten excursiones entre 15 °C y 30 °C.
Guardar los comprimidos en el envase original.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°xxxxx

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Ver prospecto adjunto.

Titular del certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstrasse 34, Top 112-119, 1010 Viena, Austria.

Elaborador: **Fabricado por:** Alcami Carolinas Corporation, 1726 North 23rd Street Wilmington, NC 28405, Estados Unidos (Elaboración del granel), Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, Reino Unido (acondicionamiento primario), Almac Pharma Services (Ireland) Limited, Finnabair Industrial Estate, Dundalk, A91 P9KD, Irlanda (acondicionamiento secundario).

Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina, Teléfono: 4730-2539

Fecha y hora: 22.06.2023 P1:23:29

Director Técnico Farmacéutico Cristian Catania M.N. 16.094

FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627

Nota: Igual texto para las presentaciones de 15 y 30 comprimidos recubiertos

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

DOPTELET®
AVATROMBOPAG 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es DOPTELET y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar DOPTELET?
3. ¿Cómo usar DOPTELET?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DOPTELET
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es DOPTELET?

DOPTELET® contiene una sustancia activa denominada avatrombopag. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como agonistas de receptores de trombopoyetina.

DOPTELET® 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.

DOPTELET® 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.

DOPTELET® 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 usar DOPTELET?

Antes de recibir DOPTELET, informe a su médico sobre todas las enfermedades o estados de salud que usted presente, tales como:

- si alguna vez ha tenido un coágulo de sangre.
- si está embarazada o buscando quedar embarazada. DOPTELET puede dañar al feto. Informe a su médico si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con DOPTELET.
- si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si DOPTELET llega a la leche materna. No amamante durante su tratamiento con DOPTELET y durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su hijo durante este tiempo

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y los medicamentos, vitaminas y suplementos herbales que se compran sin receta. DOPTELET puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar cómo actúa DOPTELET.

3. ¿Cómo usar DOPTELET?

- Tome DOPTELET exactamente como su médico le haya indicado que lo tome.
- Su médico le dirá cuánto DOPTELET tomar y cuándo debe comenzar a hacerlo.
- Su médico puede cambiar su dosis de DOPTELET en función de su recuento de plaquetas.
- Tome DOPTELET con alimentos.
- Si toma DOPTELET para tratar un recuento de plaquetas bajo debido a una enfermedad hepática crónica antes de una intervención médica o dental, su médico comprobará su recuento de plaquetas antes del tratamiento y el día de la intervención programada.
- Si toma DOPTELET para tratar un recuento de plaquetas bajo debido a una trombocitopenia inmune crónica, su médico comprobará su recuento de plaquetas antes y durante el tratamiento con DOPTELET, así como durante al menos 4 semanas después de interrumpirlo.
- Si está tomando DOPTELET antes de una intervención médica programada y se salta una dosis, póngase en contacto con su médico para obtener más instrucciones posológicas.
- Si está tomando DOPTELET para la trombocitopenia inmune crónica y se salta una dosis de DOPTELET, tómela tan pronto como se acuerde. No tome 2 dosis a la vez para compensar la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si usted toma una dosis excesiva de DOPTELET, llame a su médico o diríjase a la guardia de urgencias inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

DOPTELET puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

Coágulos de sangre. Las personas con enfermedad hepática crónica o trombocitopenia inmune crónica y las personas con ciertas afecciones de la coagulación sanguínea pueden tener un mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos. Informe inmediatamente a su médico si presenta signos o síntomas de un coágulo de sangre, entre ellos:

- Hinchazón, dolor o sensibilidad en las piernas
- Problemas para respirar
- Dolor de pecho
- Ritmo cardíaco rápido
- Dolor o sensibilidad estomacal (abdominal)

Los efectos secundarios más frecuentes de DOPTELET cuando se usa para tratar el recuento de plaquetas bajo en adultos con enfermedad hepática crónica que tienen programada una intervención médica o dental son:

- Fiebre
- Dolor de estómago (abdominal)
- Náuseas
- Cefalea
- Fatiga
- Hinchazón de manos o pies

Los efectos secundarios más frecuentes de DOPTELET cuando se usa para tratar el recuento de plaquetas bajo en la sangre en adultos con trombocitopenia inmune crónica (PTI) son:

- Cefalea
- Fatiga
- Hematomas
- Hemorragia nasal
- Infección de las vías respiratorias superiores
- Dolor en las articulaciones
- Encías sangrantes
- Manchas moradas o rojas en la piel
- Goteo nasal

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de DOPTELET.

Llame a su médico para obtener más información sobre los efectos secundarios.

5. Conservación de DOPTELET

- Almacene DOPTELET a temperaturas entre 20 °C y 25 °C; se permiten excursiones entre 15 °C y 30 °C.
- Guarde los comprimidos de DOPTELET en el envase original.

Mantenga DOPTELET y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. Contenido del envase e información adicional

Información general sobre el uso seguro y eficaz de DOPTELET.

A veces, los medicamentos se prescriben con fines distintos a los que aparecen en el folleto de información para el paciente. No utilice DOPTELET para tratar problemas distintos a aquellos para los que se lo prescribieron. No dé DOPTELET a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede preguntar a su médico por la información sobre DOPTELET escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de DOPTELET?

Ingrediente activo: avatrombopag

Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Recubrimiento: alcohol polivinílico, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido férrico amarillo.

Presentaciones

DOPTELET se presenta en un envase conteniendo 10, 15 o 30 comprimidos recubiertos.

“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”

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

- consultas.ar@pint-pharma.com
- Línea Gratuita: 0-800-777-0021
- Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°:

Titular del certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstrasse 34, Top 112-119, 1010 Viena, Austria.

Elaborador: Alcami Carolinas Corporation, 1726 North 23rd Street Wilmington, NC 28405, Estados Unidos (Elaboración del granel), Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, Reino Unido (acondicionamiento primario), Almac Pharma Services (Ireland) Limited, Finnabair Industrial Estate, Dundalk, A91 P9KD, Irlanda (acondicionamiento secundario).

Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: 4730-2539

Director Técnico: Farmacéutico. Cristian Catania M.N. 16.094

Firmado digitalmente por: CATANIA
Cristian Ariel
Fecha de la última revisión de este prospecto:
Fecha y hora: 31.10.2023 09:41:36



FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

DOPTELET®

AVATROMBOPAG 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de DOPTELET 20 mg contiene:

Avatrombopag.....	20 mg (como maleato de avatrombopag 23,6 mg)
Lactosa monohidrato.....	120,8 mg
Celulosa microcristalina.....	5,6 mg
Crospovidona tipo B.....	5,6 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	1,2 mg
Estearato de magnesio.....	3,2 mg
Opadry II	12 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos.

CÓDIGO ATC: B02BX08

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Doptelet es indicado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva.

Doptelet es indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides, inmunoglobulinas).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Respuesta plaquetaria

La administración de DOPTELET a pacientes adultos produjo aumento del recuento de plaquetas dependientes de la dosis y de la exposición. El inicio del aumento del 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. Después del tratamiento, los recuentos de plaquetas disminuyeron gradualmente y volvieron a valores cercanos a los valores iniciales.

Electrofisiología cardíaca

A exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis de 40 mg y 60 mg, DOPTELET no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante. No se prevén efectos de prolongación media

del intervalo QTc >20 ms con el régimen posológico terapéutico más alto recomendado, según el análisis de los datos de los estudios clínicos agrupados en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Mecanismo de acción

Avatrombopag es un agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO) de molécula pequeña, biodisponible por vía oral, que estimula la proliferación y la diferenciación de los megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea, lo que resulta en un aumento de la producción de plaquetas. Avatrombopag no compite con la TPO por la unión al receptor de la TPO y tiene un efecto aditivo con la TPO en la producción de plaquetas.

Farmacocinética

Avatrombopag demostró una farmacocinética proporcional a la dosis después de dosis únicas de 10 mg (0,5 veces la dosis más baja aprobada) a 80 mg (1,3 veces la dosis más alta recomendada). Los sujetos sanos a los que se administraron 40 mg de avatrombopag tenían una media geométrica (% CV) de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 166 ng/ml (84 %) y un área bajo la curva de concentración en función del tiempo extrapolada al infinito (ABC_{0-inf}) de 4198 ng/h/ml (83 %). La farmacocinética de avatrombopag fue similar en participantes sanos y en la población con enfermedad hepática crónica.

Absorción

La mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) se produjo entre 5 y 6 horas después de la dosis.

Efecto de los alimentos

El ABC_{0-inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de avatrombopag no se vieron afectados cuando DOPTELET se administró conjuntamente con una comida baja en grasas (500 calorías, 3 g de grasa, 15 g de proteínas y 108 g de carbohidratos) o con una comida rica en grasas (918 calorías, 59 g de grasa, 39 g de proteína y 59 g de carbohidratos). La variabilidad de la exposición a avatrombopag se redujo entre un 40 y un 60 % con los alimentos. La $T_{m\acute{a}x}$ de avatrombopag se retrasó de 0 a 2 horas cuando se administró DOPTELET con una comida baja en grasas o con alto contenido de grasas (la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ osciló entre 5 y 8 horas) en comparación con la observada cuando se administró en ayunas.

Distribución

Avatrombopag tiene una media estimada de volumen de distribución (% CV) de 180 L (25 %). Avatrombopag se une en más de 96 % a las proteínas plasmáticas humanas.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática (% CV) de avatrombopag es de aproximadamente 19 horas (19 %). La media (% CV) de depuración de avatrombopag se estima en 6,9 L/h (29 %).

Metabolismo

Avatrombopag es metabolizado principalmente por los citocromos P450, CYP2C9 y CYP3A4.

Excreción

La excreción fecal representó 88 % de la dosis administrada, y 34 % de la dosis se excretó como avatrombopag inalterado. Solo 6 % de la dosis administrada se encontró en la orina.

Poblaciones específicas

La edad (18 a 86 años), el peso corporal (39 a 175 kg), el sexo, la raza (blancos, afroamericanos y asiáticos orientales [es decir, japoneses, chinos y coreanos]), la presencia de cualquier insuficiencia hepática (grados A, B y C de Child-Turcotte-Pugh [CTP] o puntaje de 4 a 23 en el modelo de enfermedad hepática terminal [MELD]) o de insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min) no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de avatrombopag.

Se desconoce el efecto de la edad (<18 años) y de la insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min, Cockcroft-Gault), incluidos los pacientes que requieren hemodiálisis, sobre la farmacocinética de avatrombopag.

Interacciones medicamentosas

Estudios clínicos

En la Tabla 1, se resume el efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de avatrombopag.

Tabla 1: Interacciones medicamentosas: Cambios en la farmacocinética de Avatrombopag en presencia de un fármaco administrado de forma concomitante

Medicamento administrado de forma concomitante*	Cociente de medias geométricas (IC de 90 %) de la FC de Avatrombopag con/sin administración concomitante de otro fármaco [sin efecto = 1,00]	
	ABC _{0-inf}	C _{máx}
Inhibidor potente de CYP3A		
Itraconazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Inhibidor moderado de CYP3A y CYP2C9		
Fluconazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)

Inductor moderado de CYP2C9 y potente de CYP3A		
Rifampicina	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
Inhibidor de la P-gp		
Ciclosporina	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
Inhibidor de la gpP y moderado de CYP3A		
Verapamilo	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

*en estado estacionario, excepto la ciclosporina, que se administró en dosis única.

Estudios *in vitro* en los que el potencial de interacción farmacológica no se evaluó con más detalle clínicamente.

Enzimas CYP: Avatrombopag no inhibe CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A; no induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C ni CYP3A, e induce débilmente CYP2C8 y CYP2C9.

Sistemas transportadores: Avatrombopag inhibe el transportador de aniones orgánicos (TAO) 3 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM), pero no el polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 o 1B3, el transportador de cationes orgánicos (TCO) 2 o el TAO1.

Avatrombopag no es un sustrato de PTAO1B1, PTAO1B3, TCO2, TAO1 ni TAO3.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Dosis recomendada para pacientes con enfermedad hepática crónica

Comience el tratamiento con DOPTELET de 10 a 13 días antes de la intervención programada. La dosis diaria recomendada de DOPTELET se basa en el recuento de plaquetas del paciente antes de la intervención programada. Los pacientes deben someterse a la intervención de 5 a 8 días después de la última dosis de DOPTELET.

DOPTELET debe tomarse por vía oral una vez al día durante 5 días consecutivos con alimentos. En caso de omitir una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis de DOPTELET tan pronto como se acuerden. Los pacientes no deben tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis omitida y deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente; deben completarse los 5 días de administración.

Tabla 2: Dosis y duración recomendadas en pacientes con enfermedad hepática crónica que van a someterse a una intervención

Recuento de plaquetas (×10 ⁹ /L)	Dosis una vez al día	Duración
Menos de 40	60 mg (3 comprimidos)	5 días
De 40 a menos de 50	40 mg (2 comprimidos)	5 días

Solo se ha investigado el uso de DOPTELET en un régimen posológico único de 5 días, una vez al día, en estudios clínicos en pacientes con enfermedad hepática crónica. DOPTELET no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática crónica con el fin de normalizar el recuento de plaquetas.

Seguimiento: Obtenga un recuento de plaquetas antes de administrar el tratamiento con DOPTELET y el día de la intervención para garantizar un aumento adecuado del recuento de plaquetas.

Dosis recomendada para pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Use la dosis más baja de DOPTELET necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas igual o superior a 50 × 10⁹/L, según sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No utilice DOPTELET para normalizar el recuento de plaquetas.

Régimen de dosis inicial: Comience el tratamiento con DOPTELET con una dosis inicial de 20 mg (1 comprimido) una vez al día con alimentos.

Seguimiento: Tras iniciar el tratamiento con DOPTELET, evalúe el recuento de plaquetas semanalmente hasta que se haya alcanzado un recuento plaquetario estable superior o igual a 50 × 10⁹/L y, en adelante, obtenga el recuento de plaquetas mensualmente. Obtenga el recuento de plaquetas semanalmente durante al menos 4 semanas después de suspender el tratamiento con DOPTELET.

Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No exceda la dosis diaria de 40 mg (2 comprimidos).

Tabla 3: Ajustes de la dosis de DOPTELET para pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Recuento de plaquetas (×10 ⁹ /L)	Ajuste de la dosis o acción
Menos de 40 después de al menos 2 semanas de tratamiento con DOPTELET	<ul style="list-style-type: none"> • Aumente <i>un nivel de dosis</i> según la Tabla 4. • Espere 2 semanas para evaluar los efectos de este régimen y cualquier ajuste de dosis posterior.

Firmado digitalmente por: CATANIA
 Cristian Mier
 Fecha y hora: 31.10.2023 09:41:24

Entre 200 y 400	<ul style="list-style-type: none"> Disminuya <i>un nivel de dosis</i> según la Tabla 4. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de este régimen y cualquier ajuste de dosis posterior.
Más de 400	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa el tratamiento con DOPTELET. Aumente el control de plaquetas a dos veces por semana. Cuando el recuento de plaquetas sea inferior a $150 \times 10^9/L$, disminuya el <i>un nivel de dosis</i> según la Tabla 4 y reinicie el tratamiento.
Menos de 50 después de 4 semanas de administración de 40 mg de DOPTELET una vez al día	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda el tratamiento con DOPTELET.
Más de 400 después de 2 semanas de administración de 20 mg de DOPTELET por semana	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda el tratamiento con DOPTELET.

Tabla 4: Niveles de dosis de DOPTELET para ajustar la dosis en pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Dosis	Nivel de dosis
40 mg una vez al día	6
40 mg tres veces por semana Y 20 mg los cuatro días restantes de cada semana	5
20 mg una vez al día*	4
20 mg tres veces por semana	3
20 mg dos veces por semana O 40 mg una vez por semana	2
20 mg una vez por semana	1

* Régimen posológico inicial para todos los pacientes, *excepto* aquellos que estén tomando *inductores duales moderados o potentes o inhibidores duales moderados o potentes* de CYP2C9 y CYP3A4.

En caso de omitir una dosis, los pacientes deben tomar la dosis omitida de DOPTELET tan pronto como se acuerden. Los pacientes no deben tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis omitida, y deben tomar la siguiente dosis según el régimen actual.

Suspensión del tratamiento: Suspenda el tratamiento con DOPTELET si el recuento de plaquetas no aumenta a un valor igual o mayor que $50 \times 10^9/L$ después de 4 semanas de administración de la

dosis máxima de 40 mg una vez al día. Suspenda el tratamiento con DOPTELET si el recuento de plaquetas es superior a $400 \times 10^9/L$ después de 2 semanas de administración de 20 mg una vez por semana.

Dosis recomendada con inductores o inhibidores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4 concomitantes en pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Las dosis iniciales recomendadas de DOPTELET en pacientes con trombocitopenia inmune crónica que reciben medicamentos concomitantes se resumen en la

Tabla .

Tabla 5: Dosis inicial recomendada de DOPTELET para pacientes con trombocitopenia inmune crónica de acuerdo con los medicamentos concomitantes

Medicamentos concomitantes	Dosis inicial recomendada
Inhibidores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4	20 mg (1 comprimido) tres veces por semana
Inductores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4	40 mg (2 comprimidos) una vez al día

Formas farmacéuticas y concentraciones

Comprimidos: 20 mg en comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, amarillos, con la inscripción “AVA” grabada en una cara y “20” en la otra.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

DOPTELET es un agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO), y los agonistas del receptor de la TPO se han asociado con complicaciones trombóticas y tromboembólicas en pacientes con enfermedad hepática crónica o trombocitopenia inmunitaria crónica. En los pacientes con enfermedad hepática crónica, se produjeron eventos tromboembólicos (trombosis de la vena porta) en 0,4 % (1/274) de los pacientes que recibieron DOPTELET. En los pacientes con trombocitopenia inmune crónica, se produjeron eventos tromboembólicos (arteriales o venosos) en 7 % (9/128) de los pacientes que recibieron DOPTELET.

Tenga en cuenta el posible aumento del riesgo trombótico al administrar DOPTELET a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia, incluidas las afecciones protrombóticas genéticas (por ejemplo, el factor V de Leiden, la protrombina 20210A, la deficiencia de antitrombina o la deficiencia de proteínas C o S).

DOPTELET no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática crónica o trombocitopenia inmune crónica con el fin de normalizar el recuento de plaquetas. Controle el recuento de plaquetas y siga las pautas posológicas para lograr el recuento de plaquetas objetivo. Controle a los pacientes que reciben DOPTELET para detectar signos y síntomas de eventos tromboembólicos e implemente el tratamiento de inmediato.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Pacientes con Enfermedad Hepática Crónica

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con enfermedad hepática crónica.

Efecto de otros fármacos sobre DOPTELET en pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Inhibidores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4

El uso concomitante con un inhibidor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 aumenta el ABC de avatrombopag, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades por DOPTELET. Reduzca la dosis inicial de DOPTELET cuando se utilice de forma concomitante con un inhibidor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4.

En los pacientes que comiencen a tomar inhibidores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4 mientras reciben DOPTELET, controle el recuento de plaquetas y ajuste la dosis de DOPTELET según sea necesario.

Inductores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4

El uso concomitante con un inductor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 reduce el ABC de avatrombopag, lo que puede reducir la eficacia de DOPTELET. Aumente la dosis inicial recomendada de DOPTELET cuando se utilice de forma concomitante con un inductor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4.

En los pacientes que comiencen a tomar inductores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4 mientras reciben DOPTELET, controle el recuento de plaquetas y ajuste la dosis de DOPTELET según sea necesario.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según los resultados de estudios sobre reproducción en animales, el DOPTELET puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles sobre el uso de DOPTELET en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre un riesgo asociado con el fármaco de resultados adversos en el desarrollo. En estudios sobre reproducción en animales, la administración oral de avatrombopag tuvo resultados adversos en el desarrollo cuando se administró durante la organogénesis en conejos y durante la organogénesis y el período de lactancia en ratas. Sin embargo, estos resultados se observaron con las exposiciones basadas en un ABC sustancialmente superior al ABC observada en pacientes humanos con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. Deberá advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo asociado de que se produzcan anomalías congénitas significativas y abortos en la población mencionada. Todo embarazo tiene el riesgo asociado de que se produzcan anomalías congénitas, pérdidas u otras reacciones adversas. En los EE. UU., el riesgo asociado estimado de que se produzcan anomalías congénitas significativas y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4 % y 15-20 %, respectivamente.

Datos

Datos sobre animales

En estudios sobre desarrollo embriofetal, avatrombopag se administró durante la organogénesis en dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg/día en ratas y dosis de 100, 300 y 600 mg/kg/día en conejos. Se observó una disminución mínima del peso fetal en ratas con la dosis tóxica para la madre de 1000 mg/kg/día, con exposiciones 190 veces superiores a la exposición humana según el ABC. Se observaron abortos espontáneos con todas las dosis analizadas en conejos y se asociaron con una disminución del peso corporal y del consumo de alimentos con dosis de 300 y 600 mg/kg/día; las exposiciones con la dosis más baja de 100 mg/kg/día fueron 10 veces el ABC observada en pacientes humanos con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. No se observaron efectos embriofetales en ratas a las que se administró avatrombopag en dosis de hasta 100 mg/kg/día (53 veces la exposición humana según el ABC), ni en conejos a los que se administró avatrombopag en dosis de hasta 600 mg/kg (35 veces la exposición en humanos según el ABC).

En estudios sobre desarrollo prenatal y posnatal en ratas, avatrombopag se administró durante los períodos de organogénesis y lactancia en dosis que oscilaron entre 5 y 600 mg/kg/día. Las dosis de 100, 300 y 600 mg/kg/día causaron toxicidad materna, lo que provocó la pérdida total de camadas, una disminución del peso corporal de las crías y un aumento de la mortalidad de las crías, y la mayor parte de la mortalidad de las crías se produjo entre los días 14 y 21 después del nacimiento. Con una dosis de 50 mg/kg/día que no produjo una toxicidad materna evidente, avatrombopag provocó un aumento de la mortalidad de las crías entre los días 4 y 21 después del nacimiento, y la mortalidad

continuó hasta el día 25 después del nacimiento. La dosis de 50 mg/kg/día también redujo el aumento de peso corporal en las crías, lo que provocó un retraso en la maduración sexual. No hubo efectos sobre las funciones conductuales o reproductivas de la descendencia. La dosis de 50 mg/kg/día dio lugar a una exposición materna y una exposición de las crías de 43 veces y aproximadamente 3 veces, respectivamente, el ABC observada en pacientes humanos con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de avatrombopag en la leche materna, sus efectos en el lactante o sus efectos en la producción de leche. Avatrombopag estaba presente en la leche de ratas lactantes. Cuando un fármaco se encuentra presente en la leche de los animales, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en un lactante como resultado del tratamiento con DOPTELET, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con DOPTELET y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

Consideraciones clínicas

Minimizar la exposición

Las mujeres en período de lactancia que reciban DOPTELET durante períodos breves, por ejemplo, antes de una intervención invasiva, deben interrumpir la lactancia y extraerse y desechar la leche durante el tratamiento y durante dos semanas después de la última dosis de DOPTELET a fin de minimizar la exposición del lactante. Deberá recomendar a las mujeres lactantes que reciben tratamiento crónico con DOPTELET no amamantar durante el tratamiento con DOPTELET y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

En un estudio toxicológico de 10 semanas en ratas jóvenes, se administró avatrombopag en dosis que oscilaban entre 20 y 300 mg/kg/día. No hubo mortalidad relacionada con el artículo de ensayo ni signos clínicos con dosis de hasta 300 mg/kg/día. En el estómago, se produjeron degeneración dependiente de la dosis, hiperplasia regenerativa y atrofia del epitelio glandular con dosis de 100 y 300 mg/kg/día; las exposiciones con 100 mg/kg/día en ratas macho fueron 14 veces el ABC en pacientes humanos que recibieron la dosis más alta recomendada de 60 mg una vez al día. También se observó un aumento de la incidencia de mineralización focal de fondo en los riñones de las hembras con 300 mg/kg/día (la exposición de las ratas hembra fue 50 veces mayor que la exposición en humanos según el ABC con la dosis diaria de 60 mg).

TOXICOLOGÍA NO- CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En estudios de carcinogenicidad de dos años, avatrombopag se administró por vía oral en dosis de 20, 60 y 160 mg/kg/día en ratones y dosis de 20, 50 y 160 mg/kg/día en ratas. Avatrombopag indujo un aumento estadísticamente significativo de los tumores gástricos (carcinoides) de células neuroendocrinas (células similares a la enterocromafina, células ECL) en el estómago con dosis de 160 mg/kg en ratas hembra. La dosis de 160 mg/kg/día dio lugar a exposiciones 117 veces superiores al ABC observada en pacientes humanos con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. Los carcinoides gástricos se consideraron como probablemente debidos a la hipergastrinemia prolongada observada en los estudios de toxicidad. Los carcinoides gástricos relacionados con hipergastrinemia en roedores generalmente se consideran de bajo riesgo o relevancia para los seres humanos.

Avatrombopag no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro*, ni clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro* o en un ensayo *in vivo* sobre micronúcleos de médula ósea de rata.

Avatrombopag no afectó la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano en ratas macho ni en ratas hembra con exposiciones 22 veces y 114 veces, respectivamente, las alcanzadas en pacientes humanos según el ABC observada con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes con enfermedad hepática crónica

La eficacia de DOPTELET para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica que van a someterse a una intervención quirúrgica se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados contra placebo de diseño idéntico (ADAPT-1 [NCT01972529] y ADAPT-2 [NCT01976104]). En cada estudio, los pacientes fueron asignados a la cohorte de recuento plaquetario inicial bajo ($<40 \times 10^9/L$) o a la cohorte de recuento plaquetario inicial alto (≥ 40 a $<50 \times 10^9/L$) en función de su recuento de plaquetas al inicio del estudio. A continuación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir DOPTELET o placebo. Los pacientes se estratificaron según el estado del cáncer hepatocelular (CHC) y el riesgo de hemorragia asociado con la intervención quirúrgica programada (bajo, moderado o alto). Los pacientes que planeaban someterse a intervenciones neuroquirúrgicas, toracotomía, laparotomía o resección de órganos no cumplían con los requisitos para inscribirse.

Los pacientes de la cohorte de recuento plaquetario inicial bajo recibieron 60 mg de DOPTELET o una cantidad equivalente de placebo una vez al día durante 5 días, y los pacientes de la cohorte de recuento plaquetario inicial alto recibieron 40 mg de DOPTELET o una cantidad equivalente de placebo una vez al día durante 5 días. Se programó que los pacientes que cumplían con los requisitos se sometieran a su intervención (riesgo de hemorragia bajo, moderado o alto) de 5 a 8 días después

de la última dosis de tratamiento. Las características de los pacientes entre las cohortes recuento inicial bajo y alto fueron similares y consistieron en un 66 % de hombres y un 35 % de mujeres; la mediana de edad fue de 58 años y los participantes fueron 61 % blancos, 34 % asiáticos y 3 % negros.

En ADAPT-1, se asignó aleatoriamente a un total de 231 pacientes, de los cuales 149 pacientes recibieron DOPTELET y 82 pacientes recibieron placebo. En la cohorte de recuento plaquetario inicial bajo, la media de recuento plaquetario inicial para el grupo tratado con DOPTELET fue $31,1 \times 10^9/L$ y para los pacientes tratados con placebo fue $30,7 \times 10^9/L$. En la cohorte de recuento de plaquetas inicial alto, la media de recuento plaquetario inicial de los pacientes tratados con DOPTELET fue $44,3 \times 10^9/L$ y para los pacientes tratados con placebo fue $44,9 \times 10^9/L$.

En ADAPT-2, se asignó aleatoriamente a un total de 204 pacientes, de los cuales 128 pacientes recibieron DOPTELET y 76 pacientes recibieron placebo. En la cohorte de recuento plaquetario inicial bajo, la media de recuento plaquetario inicial para el grupo tratado con DOPTELET fue $32,7 \times 10^9/L$ y para los pacientes tratados con placebo fue $32,5 \times 10^9/L$. En la cohorte de recuento de plaquetas inicial alto, la media de recuento plaquetario inicial de los pacientes tratados con DOPTELET fue $44,3 \times 10^9/L$ y para los pacientes tratados con placebo fue $44,5 \times 10^9/L$.

Tanto en ambas cohortes de recuento plaquetario inicial como en los grupos de tratamiento con avatrombopag y placebo, los pacientes se sometieron a una amplia gama de tipos de intervenciones programadas que oscilaban entre un riesgo de hemorragia bajo y alto. En general, la mayoría de los pacientes (60,8 % [248/430] pacientes) de todos los grupos de tratamiento se sometieron a intervenciones con bajo riesgo de hemorragia, 17,2 % (70/430) de los pacientes se sometieron a intervenciones con un riesgo asociado de hemorragia moderado y 22,1 % (90/430) de los pacientes se sometieron a intervenciones con un riesgo asociado de hemorragia alto. La proporción de pacientes que se sometieron a intervenciones de riesgo bajo, moderado y alto fue similar entre los grupos de tratamiento con avatrombopag y placebo.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que no necesitaron una transfusión de plaquetas ni intervenciones de rescate por hemorragia tras la aleatorización y hasta 7 días después de una intervención quirúrgica programada. Otros criterios de valoración de la eficacia secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$ el día de la intervención y el cambio en el recuento de plaquetas desde el inicio hasta el día de la intervención.

Se definió como pacientes que respondieron a los pacientes que no necesitaron una transfusión de plaquetas ni intervenciones de rescate por hemorragia después de la asignación aleatoria y hasta 7 días después de una intervención programada. Se consideraron las siguientes terapias de rescate para controlar el riesgo de hemorragia asociado a una intervención: transfusión de sangre;

transfusión de glóbulos rojos concentrados (GR); transfusión de plaquetas; administración de plasma congelado en fresco (FFP) o crioprecipitados, vitamina K, desmopresina, factor VII activado recombinante, ácido aminocaproico o ácido tranexámico, o intervenciones de radiología quirúrgica o intervencionista realizadas para alcanzar la hemostasia y controlar la pérdida de sangre. En ambas cohortes de recuento plaquetario inicial, los grupos de tratamiento con DOPTELET tuvieron una mayor proporción de pacientes que respondieron que los grupos de tratamiento con placebo correspondientes, lo que fue tanto clínicamente significativo como estadísticamente significativo, como se detalla en la Tabla .

Tabla 6: Proporción de pacientes que no necesitaron una transfusión de plaquetas ni intervenciones de rescate por hemorragia, por cohorte de recuento de plaquetas inicial y grupo de tratamiento – ADAPT-1 y ADAPT-2

Cohorte de recuento de plaquetas inicial bajo (<math><40 \times 10^9/L</math>)				
Categoría	ADAPT-1		ADAPT-2	
	DOPTELET 60 mg (n=90)	Placebo (n=48)	DOPTELET 60 mg (n=70)	Placebo (n=43)
Pacientes que respondieron <i>IC de 95 %^a</i>	66 % (56, 75)	23 % (11, 35)	69 % (58, 79)	35 % (21, 49)
Diferencia de proporción frente a placebo^b <i>IC del 95 %^c</i>	43 % (27, 58)		34 % (16, 52)	
Valor de p^d	<math><0,0001</math>		0,0006	
Cohorte de recuento de plaquetas inicial alto (>math>\geq 40</math> a <math><50 \times 10^9/L</math>)				
Categoría	ADAPT-1		ADAPT-2	
	DOPTELET 40 mg (n=59)	Placebo (n= 34)	DOPTELET 40 mg (n=58)	Placebo (n=33)
Pacientes que respondieron <i>IC de 95 %^a</i>	88 % (80, 96)	38 % (22, 55)	88 % (80, 96)	33 % (17, 49)
Diferencia de proporción frente a placebo^b <i>IC del 95 %^c</i>	50 % (32, 68)		55 % (37, 73)	
Valor de p^d	<math><0,0001</math>		<math><0,0001</math>	

- a Intervalo de confianza bilateral de 95 % basado en una aproximación normal.
- b Diferencia de proporción frente a placebo = proporción de personas que respondieron en el grupo tratado con DOPTELET - proporción de personas que respondieron en el grupo tratado con placebo.
- c Intervalo de confianza de 95 % calculado sobre la base de una aproximación normal.
- d Mediante prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según el riesgo de hemorragia de la intervención.

Además, ambos estudios demostraron una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el recuento de plaquetas objetivo de $\geq 50 \times 10^9/L$ el día de la intervención, un criterio de valoración de la eficacia secundario, en ambos grupos tratados con DOPTELET frente a los grupos tratados con placebo en ambas cohortes (cohorte de recuento plaquetario inicial bajo – ADAPT-1: 69 % frente a 4 %, respectivamente; $p < 0,0001$, ADAPT-2: 67 % frente a 7 %, respectivamente; $p < 0,0001$; cohorte de recuento plaquetario inicial alto – ADAPT-1: 88 % frente a 21 %, respectivamente; $p < 0,0001$; ADAPT-2: 93 % frente a 39 %, respectivamente; $p < 0,0001$). Además, ambos estudios demostraron una media más alta de cambio en el recuento de plaquetas desde el inicio hasta el día de la intervención, un criterio de valoración de la eficacia secundario, en ambos grupos tratados con DOPTELET frente a en los grupos tratados con placebo en ambas cohortes (cohorte de recuento plaquetario inicial bajo – ADAPT-1): $32 \times 10^9/L$ frente a $0,8 \times 10^9/L$, respectivamente; $p < 0,0001$; ADAPT-2: $31,3 \times 10^9/L$ frente a $3,0 \times 10^9/L$, respectivamente; $p < 0,0001$; cohorte de recuento plaquetario inicial alto – ADAPT-1: $37,1 \times 10^9/L$ frente a $1,0 \times 10^9/L$, respectivamente; $p < 0,0001$; ADAPT-2: $44,9 \times 10^9/L$ frente a $5,9 \times 10^9/L$, respectivamente; $p < 0,0001$).

Se observó un aumento medido del recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento con DOPTELET a lo largo del tiempo, a partir del día 4 después de la dosis, que alcanzó su punto máximo entre los días 10 y 13, disminuyó 7 días después de la intervención y, luego, volvió a los valores cercanos a los valores iniciales el día 35.

Pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Estudio clínico aleatorizado de fase 3

La eficacia de DOPTELET en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria crónica se evaluó en un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo (NCT01438840). Los pacientes habían recibido uno o más tratamientos previos para la trombocitopenia inmune crónica y tenían recuentos de plaquetas previos y al inicio del estudio inferiores a $30 \times 10^9/L$. Los pacientes se estratificaron centralmente según el estado de la esplenectomía, el recuento de plaquetas inicial ($\leq 15 \times 10^9/L$ o $> 15 \times 10^9/L$ a $< 30 \times 10^9/L$) y el uso concomitante de medicamentos para la trombocitopenia inmunitaria crónica, y luego se distribuyeron aleatoriamente (2:1) para recibir DOPTELET o placebo durante 6 meses. Los pacientes recibieron

una dosis inicial de 20 mg una vez al día, con ajuste posterior de la dosis en función de la respuesta plaquetaria.

Se asignó aleatoriamente a 49 pacientes, 32 a DOPTELET y 17 a placebo, con medias de recuento de plaquetas inicial [DE] similares en los dos grupos de tratamiento ($14,1 [8,6] \times 10^9/L$ y $12,7 [7,8] \times 10^9/L$, respectivamente). La mediana de edad era de 44 años, 63 % eran mujeres, y había 94 % de caucásicos, 4 % de asiáticos y 2 % de negros. La mediana de duración de la exposición fue de 26 semanas para los pacientes tratados con DOPTELET y de 6 semanas para los pacientes tratados con placebo. El principal criterio de valoración de la eficacia de este estudio fue el número acumulado de semanas en las que el recuento de plaquetas fue $\geq 50 \times 10^9/L$ durante el período de tratamiento de 6 meses, en ausencia de tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con DOPTELET tuvieron una duración mayor del recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en ausencia de tratamiento de rescate que los que recibieron placebo (mediana de 12,4 [0; 25] frente a 0 [0; 2] semanas, respectivamente, $p < 0,0001$).

Tabla 7: Número acumulado de semanas de respuesta plaquetaria – Estudio de fase 3 en pacientes con trombocitopenia inmune crónica

Análisis de criterio principal de eficacia	DOPTELET (n=32)	Placebo (n=17)
Número acumulado de semanas con una respuesta plaquetaria*		
Media (DE)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Mín., máx.	0, 25	0, 2
Valor de p de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon	<0,0001	

Máx = máximo, mín = mínimo, DE = desviación estándar.

*El número acumulado de semanas de respuesta plaquetaria se define como el número total de semanas en las que el recuento de plaquetas fue $\geq 50 \times 10^9/L$ durante 6 meses de tratamiento en ausencia de tratamiento de rescate.

Además, una mayor proporción mayor de pacientes del grupo de tratamiento con DOPTELET tenían recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en el día 8 que en el grupo tratado con placebo (21/32; 66 % frente a 0/17; 0,0 %, respectivamente; $p < 0,0001$).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se comentan en más detalle en otras secciones del prospecto:

- Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Experiencia a partir de estudios clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de las reacciones adversas a un medicamento que se observan en los ensayos no se pueden correlacionar con los de otro ni necesariamente reflejan los índices observados en la práctica.

Pacientes con enfermedad hepática crónica

La seguridad del DOPTELET se evaluó en dos estudios internacionales de diseño idéntico, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, ADAPT-1 y ADAPT-2, en los que 430 pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia recibieron DOPTELET (n = 274) o placebo (n = 156) diariamente durante 5 días antes de una intervención programada, y se sometieron a 1 evaluación de seguridad posterior a la administración. Los pacientes se dividieron en dos grupos según su recuento medio de plaquetas al inicio del estudio:

- Cohorte con recuento de plaquetas inicial bajo (menos de $40 \times 10^9/L$) que recibió 60 mg de DOPTELET una vez al día durante 5 días
- Cohorte con recuento de plaquetas inicial alto (40 a menos de $50 \times 10^9/L$) que recibió 40 mg de DOPTELET una vez al día durante 5 días

La mayoría de los pacientes eran hombres (65 %) y la mediana de edad de los participantes fue de 58 años (en un rango de 19 a 86 años). La distribución racial y étnica era blancos (60 %), asiáticos (33 %), negros (3 %) y otras personas (3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (las que se produjeron en ≥ 3 % de los pacientes) en los grupos tratados con DOPTELET (60 mg o 40 mg) de acuerdo con los datos agrupados de los dos estudios se resumen en la Tabla .

Tabla 8: Reacciones adversas con una frecuencia ≥ 3 % en pacientes con enfermedad hepática crónica tratados con DOPTELET – Datos agrupados de ADAPT-1 y ADAPT-2

Reacciones adversas	Cohorte con recuento de plaquetas inicial bajo ($<40 \times 10^9/L$)		Cohorte con recuento de plaquetas inicial alto (≥ 40 a $<50 \times 10^9/L$)		Cohortes de recuento de plaquetas inicial combinadas ($<50 \times 10^9/L$)	
	DOPTELET	Placebo	DOPTELET	Placebo	DOPTELET	Placebo
	60 mg (N=159) %	(N=91) %	40 mg (N=115) %	(N=65) %	total (N=274) %	total (N=156) %
Fiebre	11	9	8	9	10	9
Dolor abdominal	6	7	7	6	7	6

Náuseas	6	8	7	6	7	7
Cefalea	4	8	7	5	6	6
Fatiga	4	4	3	2	4	3
Edema periférico	3	2	4	2	3	2

En la cohorte con recuento de plaquetas inicial bajo, la incidencia de reacciones adversas graves fue de 7 % (11/159) en el grupo de tratamiento con 60 mg de DOPTELET. En la cohorte con recuento de plaquetas inicial alto, la incidencia de reacciones adversas graves fue de 8 % (9/115) en el grupo de tratamiento con 40 mg de DOPTELET. La reacción adversa grave más frecuente informada con DOPTELET fue la hiponatremia. Dos pacientes tratados con DOPTELET (0,7 %) desarrollaron hiponatremia.

Las reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento con DOPTELET fueron anemia, pirexia y mialgia; cada una de las cuales se informó en un solo paciente (0,4 %) del grupo de tratamiento con DOPTELET (60 mg).

Pacientes con trombocitopenia inmune crónica

La seguridad de DOPTELET se evaluó en cuatro estudios clínicos en pacientes con trombocitopenia inmune crónica: dos estudios de fase 3 (un estudio aleatorizado, con doble ciego y controlado contra placebo y un estudio aleatorizado, con doble ciego y comparativo con tratamiento activo) y dos estudios de fase 2 (un estudio de búsqueda de dosis aleatorizado, con doble ciego y controlado contra placebo y un estudio de extensión abierto) en 161 pacientes con trombocitopenia inmunecrónica tanto en la fase con doble ciego como en la fase abierta de extensión.

Los datos de seguridad agrupados de estos cuatro estudios clínicos incluyen a 128 pacientes que recibieron de 2,5 a 40 mg de DOPTELET una vez al día durante una mediana de duración de la exposición de 29,1 semanas y que se sometieron a una evaluación de seguridad posterior a la administración. La mayoría de los pacientes eran mujeres (63 %) y la mediana de edad de los participantes fue de 50,5 años (en un rango de entre 18 y 88 años). La distribución racial y étnica era blancos (84 %), negros (6 %), asiáticos (6 %) y otras personas (6 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (las que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes) en los pacientes tratados con DOPTELET de acuerdo con los datos de seguridad agrupados de los cuatro estudios se resumen en la Tabla .

Tabla 9: Reacciones adversas con una frecuencia superior $\geq 10\%$ en pacientes con trombocitopenia inmune crónica tratados con DOPTELET– Datos agrupados de los estudios clínicos-----

Reacciones adversas	DOPTELET (N=128) %	Placebo (N=22) %
Cefalea	31	14
Fatiga	28	9
Contusión	26	18
Epistaxis	19	18
Infección de las vías respiratorias superiores	15	5
Artralgia	13	0
Hemorragia gingival	13	0
Petequias	11	9
Nasofaringitis	10	0

La incidencia de reacciones adversas graves fue de 9 % (12/128) en el grupo de tratamiento con DOPTELET. Las reacciones adversas graves informadas en más de 1 paciente tratado con DOPTELET incluyeron cefalea, que se observó en 1,6 % (2/128).

Las reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento con DOPTELET y que se informaron en más de 1 paciente incluyeron cefalea, que se observó en 1,6 % (2/128).

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y provocar complicaciones trombóticas o tromboembólicas. Controle de cerca al paciente y el recuento de plaquetas. Trate las complicaciones trombóticas de acuerdo con el tratamiento habitual.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de DOPTELET.

No se prevé que la hemodiálisis aumente la eliminación de DOPTELET, porque DOPTELET solo se excreta aproximadamente en un 6 % por vía renal y se une en gran medida 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

- Línea Directa Nacional: 0-800-333-0160

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperaturas entre 20 °C y 25 °C; se permiten excursiones entre 15 °C y 30 °C. Guardar los comprimidos en el envase original.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 10, 15 o 30 comprimidos recubiertos.

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

- consultas.ar@pint-pharma.com
- Línea Gratuita: 0-800-777-0021
- Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° :

Titular del certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstrasse 34, Top 112-119, 1010 Viena, Austria.

Elaborador: Alcami Carolinas Corporation, 1726 North 23rd Street Wilmington, NC 28405, Estados Unidos (Elaboración del granel), Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, Reino Unido (acondicionamiento primario), Almac Pharma Services (Ireland) Limited, Finnabair Industrial Estate, Dundalk, A91 P9KD, Irlanda (acondicionamiento secundario).

Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: 4730-2539

Director Técnico: Farmacéutico. Cristian Catania M.N. 16.094

Fecha de la última revisión de este prospecto:



FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

DOPTELET®
Avatrombopag 20 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

DOPTELET®

avatrombopag 20 mg

Comprimidos recubiertos

Ven:

Lote:

Approved by:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Solange Callejas Castro".

Solange Callejas Castro

Labelling Lead LATAM

Pint Pharma

06-Jun-2023

Firmado digitalmente por: CATANIA
Cristian Ariel
Fecha y hora: 22.06.2023 11:23:20



FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Buenos Aires, 5 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 473**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 60054**

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

Titular de especialidad medicinal: PINT PHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.

Representante en el país: PINT PHARMA ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7298

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DOPTelet

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

AVATROMBOPAG 20 mg COMO AVATROMBOPAG MALEATO 23,6 mg
--

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 5,6 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA (TIPO B) 5,6 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 120,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,2 mg NÚCLEO 1
OPADRY II AMARILLO 12 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER PA/PVC/ALU-ALU/PET

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS

ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 15, 30

Período de vida útil: 60 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: SE PERMITEN EXCURSIONES ENTRE 15 °C Y 30 °C. GUARDAR LOS COMPRIMIDOS EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B02BX08

Acción terapéutica: GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: ANTIHEMORRÁGICOS, OTROS HEMOSTÁTICOS SISTÉMICOS.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Doptelet es indicado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva. Doptelet es indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides, inmunoglobulinas).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALCAMI CAROLINAS CORPORATION	1726 NORTH 23RD STREET WILMINGTON, NC 28405		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE, PORTADOWN, CRAIGAVON, BT63 5UA,		REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c)Acondicionamiento secundario:

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	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED	FINNABAIR INDUSTRIAL ESTATE, DUNDALK, A91 P9KD		IRLANDA (IRLANDA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALYSIS ARGENTINA S.A.	2798/12	SANTA ROSA 3803 FLORIDA OESTE	ARISTOBULO DEL VALLE - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: IRLANDA (IRLANDA) - COLOMBIA (REPÚBLICA DE COLOMBIA) - HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000399-23-7



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090