

Revolade

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

25 mg e 50 mg

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Revolade®**

eltrombopague olamina

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg, para uso oral, em cartuchos com 14 comprimidos.

## USO ADULTO

### USO ORAL

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Revolade®** 25 mg contém:

eltrombopague como ácido livre..... 25 mg (equivalentes a 31,9 mg de eltrombopague olamina<sup>1</sup>)

Excipientes (celulose microcristalina, povidona k30, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, água purificada, hipromelose\*, dióxido de titânio\*, macrogol 400\*, polissorbato 80\*) q.s.p.....1 comprimido

Cada comprimido revestido de **Revolade®** 50 mg contém:

eltrombopague como ácido livre..... 50 mg (equivalentes a 63,8 mg de eltrombopague olamina<sup>1</sup>)

Excipientes (celulose microcristalina, povidona k30, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, água purificada, hipromelose\*, dióxido de titânio\*, macrogol 400\*, polissorbato 80\*, óxido de ferro amarelo\*, óxido de ferro vermelho\*) q.s.p.

..... 1 comprimido

<sup>1</sup> - eltrombopague olamina é o sal bis-monoetanolamina de eltrombopague (ácido livre)

\*Composição do revestimento

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Revolade®** é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteróides ou esplenectomia (retirada do baço). **Revolade®** está indicado apenas para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. **Revolade®** não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos clínicos

A segurança e a eficácia de **Revolade®** foram demonstradas em dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (TRA102537 RAISE e TRA100773B) e em dois estudos abertos (REPEAT TRA108057 e EXTEND TRA105325) em pacientes adultos com PTI crônica previamente tratados. Todos os estudos tinham indivíduos com características demográficas das populações de pacientes com PTI crônica, no que tange a raça, cor e sexo, com a maioria dos indivíduos sendo brancos e aproximadamente dois terços sendo mulheres.

#### Estudos duplo-cegos controlados com placebo

TRA102537: No estudo RAISE, o desfecho primário de eficácia foi a probabilidade de atingir uma contagem plaquetária  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  e  $\leq 400.000/\mu\text{L}$  durante o período de tratamento de seis meses em pacientes que receberam **Revolade®** em comparação a placebo. Cento e noventa e sete pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 de **Revolade®** (n=135) para placebo (n=62) e estratificados com base no status de esplenectomia, uso de medicação para PTI na avaliação basal e contagem plaquetária basal. Os pacientes receberam a medicação do estudo por até seis meses, durante os quais a dose de **Revolade®** podia ser ajustada com base nas contagens plaquetárias individuais. Além disso, os pacientes podiam ter as doses das medicações concomitantes para a PTI reduzidas e receber tratamento de resgate, conforme as recomendações ditadas pelos padrões locais de cuidados médicos (*standard of care*).

A probabilidade de atingir uma contagem plaquetária entre 50.000/ $\mu\text{L}$  e 400.000/ $\mu\text{L}$  durante o período de tratamento de seis meses foi oito vezes mais alta nos pacientes tratados com **Revolade®** do que nos que receberam placebo (odds ratio [OR] = 8,2; IC de 99%: 3,59-18,73;  $p < 0,001$ ). As contagens plaquetárias medianas foram mantidas em mais de 50.000/ $\mu\text{L}$  em todas as visitas durante o tratamento, a começar pelo dia 15, no grupo de **Revolade®**. Em contraste, no grupo de placebo elas permaneceram abaixo de 30.000/ $\mu\text{L}$  ao longo do estudo.

Na avaliação basal, 77% dos pacientes do grupo de placebo e 73% dos pacientes do grupo de **Revolade®** relataram qualquer sangramento (de graus 1-4 da OMS). Sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4 da OMS) na avaliação basal foi relatado em 28% e 22% dos pacientes nos grupos de placebo e **Revolade®**, respectivamente. A proporção de pacientes com qualquer sangramento (de graus 1-4) e sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4) diminuiu em relação à avaliação basal em aproximadamente 50% ao longo de todo o período de tratamento de seis meses em indivíduos que receberam **Revolade®**. Na comparação com o grupo de placebo, a probabilidade de qualquer sangramento (de graus 1-4) e a de sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4) foram, respectivamente, 76% e 65% mais baixas em pacientes tratados com **Revolade®** em relação àqueles que receberam placebo ( $p < 0,001$ ).

O tratamento com **Revolade®** permitiu que um número significativamente maior de pacientes reduzisse ou descontinuasse os tratamentos basais de PTI, em comparação com placebo (59% vs 32%;  $p < 0,016$ ).

Um número significativamente menor de pacientes tratados com **Revolade®** necessitou tratamento de resgate, em comparação com indivíduos que receberam placebo [19% vs 40%;  $p = 0,001$ ].

Quatro pacientes que receberam placebo e 14 tratados com **Revolade®** tiveram pelo menos um estímulo hemostático (definido como um procedimento invasivo de diagnóstico ou cirúrgico) durante o estudo. Um número menor de pacientes tratados com **Revolade®** (29%) necessitou tratamento de resgate para controlar o estímulo hemostático, em comparação com indivíduos que receberam placebo (50%).

Em termos de melhorias da qualidade de vida relacionada à saúde, observaram-se melhoras significativas, em relação à avaliação basal, no grupo tratado com **Revolade®** para fadiga, incluindo o grau de impacto e severidade nas atividades diárias relacionadas à trombocitopenia

[medidos pela subescala de vitalidade do SF36, o inventário de motivação e energia, e pelo extrato de seis itens da subescala de trombocitopenia do FACIT-Th]. Comparando-se o grupo de **Revolade**® com o de placebo, melhoras estatisticamente significativas foram observadas nas atividades diárias relacionadas à trombocitopenia, especificamente no que se refere à motivação, à energia e à fadiga, bem como às funções físicas e emocionais e à saúde mental de modo geral. A probabilidade de melhora na qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento foi significativamente maior entre pacientes tratados com **Revolade**® do que com placebo.

TRA100773B: Nesse estudo, o desfecho primário de eficácia foi a proporção de respondedores, definidos como pacientes que tiveram um aumento das contagens plaquetárias  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  no Dia 43 em relação a um valor basal  $< 30.000/\mu\text{L}$ . Os pacientes que se retiraram prematuramente do estudo devido a uma contagem plaquetária  $> 200.000/\mu\text{L}$  foram considerados respondedores; aqueles que descontinuaram o tratamento por qualquer outra razão foram considerados não-respondedores, independente da contagem plaquetária. Cento e catorze pacientes com PTI crônica previamente tratados foram randomizados na proporção de 2:1 para o estudo, 76 para **Revolade**® e 38 para placebo.

Cinquenta e nove por cento dos pacientes tratados com **Revolade**® responderam ao tratamento, em comparação com 16% dos que receberam placebo. A probabilidade de resposta foi 9 vezes mais alta com **Revolade**® do que com placebo (OR=9,6; IC de 95%: 3,31-27,86;  $p < 0,001$ ). Na avaliação basal, 61% dos pacientes do grupo de **Revolade**® e 66% dos pacientes do grupo de placebo relataram qualquer sangramento (de graus 1-4). No Dia 43, 39% dos pacientes do grupo tratado com **Revolade**® apresentaram sangramento, em comparação com 60% dos que receberam placebo. A análise durante o período de tratamento, usando-se um modelo de medições repetidas para dados binários, confirmou que uma proporção mais baixa de pacientes tratados com **Revolade**® teve sangramento (de graus 1-4) em qualquer ponto do tempo ao longo do tratamento (do Dia 8 até o Dia 43), em comparação com pacientes do grupo de placebo (OR=0,49; IC de 95%: 0,26-0,89;  $p = 0,021$ ). Dois pacientes que receberam placebo e um tratado com **Revolade**® tiveram pelo menos um estímulo hemostático durante o estudo.

Nos estudos RAISE e TRA100773B, independentemente do uso de medicação para PTI, do status de esplenectomia e da contagem plaquetária basal ( $\leq 15.000/\mu\text{L}$ ;  $> 15.000/\mu\text{L}$ ) na ocasião da randomização, a resposta a **Revolade**® foi similar à observada com placebo.

#### Estudos Abertos

TRA108057: O REPEAT foi um estudo aberto com doses repetidas que avaliou a eficácia, a segurança e a consistência da resposta após a administração repetida, intermitente e de curta duração de **Revolade**® durante três ciclos de tratamento de adultos com PTI crônica previamente tratados. O ciclo foi definido como um período de até seis semanas de tratamento, seguido de um período de quatro semanas sem tratamento. O ponto de corte primário nesse estudo foi a proporção de pacientes que atingiram uma contagem plaquetária  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  e pelo menos duas vezes o valor basal nos Ciclos 2 ou 3, considerando-se essa resposta no Ciclo 1.

	<b>Revolade</b> ® 50 mg (N=66)
n de pacientes avaliáveis no Ciclo 1,	65
n pacientes respondedores no Ciclo 1, n (%)	52 (80)
n de pacientes avaliáveis nos Ciclos 2 ou 3, n	52
n de pacientes respondedores no Ciclo 1 e nos Ciclos 2 ou 3, n (%)	45 (87)
Proporção	0,87
IC de 95% para a proporção (métodos exatos)	(0,74-0,94)

Dos 52 pacientes que responderam ao tratamento no Ciclo 1, 33 (63%) atingiram contagem plaquetária  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  e pelo menos duas vezes o valor basal no Dia 8 do Ciclo 1. No Dia 15, 37 dos 47 pacientes avaliáveis (79%) atingiram esse nível de resposta.

Demonstrou-se redução de qualquer sangramento (de graus 1-4 da OMS) e do sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4 da OMS) durante as fases de tratamento, em cada ciclo. Na visita basal do Ciclo 1, 50% dos pacientes relataram qualquer sangramento e 19% sangramento clinicamente significativo. Na visita do Dia 43 do mesmo ciclo, a proporção de pacientes com sangramento diminuiu: foi de 12% e 0%, respectivamente. Resultados similares foram observados durante os ciclos de tratamento subsequentes.

Oito pacientes controlaram com sucesso dez estímulos hemostáticos sem a necessidade de tratamento adicional para elevar as contagens plaquetárias e sem qualquer sangramento imprevisto.

TRA105325: O EXTEND é um estudo de extensão, aberto que avaliou a segurança e a eficácia de **Revolade**® em pacientes com PTI crônica que haviam sido recrutados anteriormente em outro estudo com **Revolade**®. Neste estudo, os pacientes foram autorizados a modificar a dose da medicação em estudo, reduzi-la ou eliminar medicações concomitantes para PTI.

**Revolade**® foi administrado a 207 pacientes: 104 completaram três meses de tratamento, 74 chegaram a seis meses e 27 a um ano. A contagem plaquetária mediana basal foi de  $18.000/\mu\text{L}$  antes da administração de **Revolade**®. As contagens medianas aos três, seis e nove meses de estudo foram de  $86.000/\mu\text{L}$ ,  $67.000/\mu\text{L}$  e  $92.500/\mu\text{L}$ , respectivamente. A dose diária mediana de **Revolade**® depois de seis meses de tratamento foi de 50 mg ( $n=74$ ).

Na avaliação basal, 59% dos pacientes tinham qualquer sangramento (de graus 1-4 da OMS) e 18% apresentavam sangramento clinicamente significativo. A proporção relativa a ambos os tipos de sangramento diminuiu em aproximadamente 50% na maioria das avaliações até um ano.

Setenta por cento dos pacientes que reduziram a dose de uma medicação basal descontinuaram permanentemente ou reduziram de forma prolongada a medicação para PTI e não necessitaram de nenhum tratamento de resgate subsequente. Sessenta e cinco por cento desses pacientes mantiveram essa descontinuação ou redução por pelo menos 24 semanas. Sessenta e um por cento dos pacientes descontinuaram completamente pelo menos uma medicação basal para PTI e 55% descontinuaram permanentemente todas as medicações basais para PTI, sem tratamento de resgate subsequente.

Vinte e quatro pacientes experimentaram pelo menos um estímulo hemostático durante o estudo. Nenhum paciente apresentou complicações imprevistas de sangramento relacionadas ao procedimento durante o estudo.

1. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Study TRA102537. Report UM2008/00026/00, 2008.

2. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, administered at 30, 50 and 75 mg as oral tablets once-daily for 6 weeks to adult male and female subjects with refractory, chronic immune thrombocytopenic purpura. Study TRA100773B. Report RM2006/00266/01

3. An open-label repeat dosing study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adult subjects, with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) REPEAT. Repeated Exposure To Eltrombopag in Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Púrpura. Study TRA108057. Report UM2008/00028/0, 2008.

4. EXTEND (Eltrombopag eXTENDED Dosing Study): An extension study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) previously enrolled in an eltrombopag study. Study TRA10532. Report UM2008/00050/00, 2008.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

##### Mecanismo de ação

A trombopoietina (TPO) é a principal citocina envolvida na regulação da megacariopoiese e produção de plaquetas e o principal ligante de receptor de trombopoietina (TPO-R). O eltrombopague interage com o domínio transmembrana do TPO-R e inicia cascatas de sinalização similares, porém não idênticas, às da trombopoietina (TPO) endógena, induzindo a proliferação e a diferenciação de megacariócitos provenientes das células progenitoras da medula óssea.

##### Efeitos farmacodinâmicos

**Revolade®** difere da TPO quanto aos efeitos sobre a agregação plaquetária, no sentido de que o tratamento com **Revolade®** de plaquetas humanas normais não aumenta a agregação induzida por difosfato de adenosina (ADP) nem induz a expressão de P-selectina. **Revolade®** não antagoniza a agregação plaquetária induzida por ADP ou colágeno.

#### Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos de eltrombopague após a administração de **Revolade®** a pacientes com PTI são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1. Média Geométrica (IC de 95%) dos Parâmetros Farmacocinéticos de eltrombopague no Plasma no Estado de Equilíbrio em Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática**

Esquema de Revolade®	C <sub>máx</sub> (µg/mL)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg.h/mL)
50 mg uma vez ao dia (n=34)	8,01 (6,73-9,53)	108 (88-134)
75 mg uma vez ao dia (n=26)	12,7 (11,0-14,5)	168 (143-198)

#### Absorção e biodisponibilidade

O eltrombopague é absorvido com a concentração máxima ocorrendo duas a seis horas após a administração oral. A administração de **Revolade®** concomitantemente com antiácidos e outros produtos que contêm cátions polivalentes, como laticínios e suplementos minerais, reduzem de maneira significativa a exposição de eltrombopague (ver Posologia e Interações Medicamentosas). A biodisponibilidade oral absoluta de eltrombopague após administração a seres humanos não foi estabelecida. Com base na excreção urinária e em metabólitos eliminados nas fezes, a absorção oral do material relacionado ao fármaco após a administração de dose única de 75 mg de eltrombopague solução foi estimada como de pelo menos 52%.

#### Distribuição

O eltrombopague exibe alta ligação às proteínas plasmáticas humanas (>99,9%). É um substrato de proteínas de resistência do câncer de mama (BCRP), mas não de glicoproteína P ou OATP1B1.

#### Metabolismo

O eltrombopague é metabolizado principalmente por meio de clivagem, oxidação e conjugação com ácido glicurônico, glutatona ou cisteína. Em um estudo com material marcado radioativamente em seres humanos, eltrombopague respondeu por aproximadamente 64% da AUC<sub>0-∞</sub> do radiocarbono no plasma. Metabólitos secundários, cada um respondendo por <10% da radioatividade no plasma, originários de glicuronidação e oxidação, também foram detectados. Com base em um estudo em seres humanos com eltrombopague marcado radioativamente, estima-se que aproximadamente 20% de uma dose sejam metabolizados por oxidação. Estudos *in vitro* identificaram o CYP1A2 e o CYP2C8 como as isoenzimas responsáveis pelo metabolismo oxidativo, a UGT1A1 (uridina difosfato glicuronosiltransferase 1A1) e a UGT1A3 como as isoenzimas responsáveis pela glicuronidação; apontam ainda que as bactérias do trato gastrointestinal inferior podem ser responsáveis pelas vias de clivagem.

#### Eliminação

O eltrombopague absorvido é extensivamente metabolizado. A via predominante de excreção de eltrombopague são as fezes (59%) e 31% da dose são encontrados na urina como metabólitos. O composto original inalterado (eltrombopague) não é detectado na urina. A quantidade de eltrombopague inalterado excretada nas fezes responde por aproximadamente 20% da dose. A meia-vida de eliminação plasmática de eltrombopague é de aproximadamente 21 a 32 horas.

#### Interações farmacocinéticas

Com base em um estudo em seres humanos com eltrombopague marcado radioativamente, a glicuronidação desempenha um papel secundário no metabolismo desse medicamento. Estudos em microsossomos hepáticos humanos identificaram a UGT1A1 e a UGT1A3 como as enzimas responsáveis pela glicuronidação de eltrombopague. O eltrombopague foi um inibidor de várias enzimas UGT *in vitro*. Interações medicamentosas clinicamente significativas envolvendo a glicuronidação não são previstas, devido à contribuição limitada das enzimas UGT individuais na glicuronidação de eltrombopague e de comediações potenciais.

De acordo com um estudo em seres humanos com eltrombopague marcado radioativamente, aproximadamente 21% de uma dose desse medicamento podem sofrer metabolismo oxidativo. Estudos em microsossomos hepáticos humanos identificaram o CYP1A2 e o CYP2C8 como as enzimas responsáveis pela oxidação de eltrombopague. Em estudos que utilizaram microsossomos hepáticos humanos, eltrombopague (até 100 µM) não mostrou nenhuma inibição *in vitro* das enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 e 4A9/11 e foi um inibidor de CYP2C8 e CYP2C9, conforme medido usando-se paclitaxel e diclofenaco como substratos de teste, com valores de IC<sub>50</sub> de 24,8 µM (11

µg/mL) e 20,2 µM (8,9 µg/mL), respectivamente. A administração de **Revolade**® 75 mg uma vez ao dia por sete dias a 24 indivíduos saudáveis do sexo masculino não inibiu nem induziu o metabolismo de substratos de teste para 1A2 (caféina), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) ou 3A4 (midazolam) em seres humanos. Nenhuma interação clinicamente significativa é esperada quando **Revolade**® e substratos indutores ou inibidores de CYP450 são coadministrados.

Estudos *in vitro* demonstram que eltrombopague é um inibidor do transportador do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos OATP1B1, com valor de IC<sub>50</sub> de 2,7 µM (1,2 µg/mL), e um inibidor do transportador BCRP, com valor de IC<sub>50</sub> de 2,7 µM (1,2 µg/mL). A administração de **Revolade**® 75 mg uma vez ao dia por cinco dias com dose única de 10 mg do substrato de OATP1B1 e BCRP rosuvastatina a 39 adultos saudáveis aumentou a C<sub>max</sub> plasmática de rosuvastatina em 103% (IC de 90%: 82%-126%) e a AUC<sub>0-∞</sub> em 55% (IC de 90%: 42%-69%) (ver Interações Medicamentosas).

A administração de dose única de **Revolade**® 75 mg com um antiácido que contém cátions polivalentes (1.524 mg de hidróxido de alumínio e 1.425 mg de carbonato de magnésio) reduziu a AUC<sub>0-∞</sub> plasmática de eltrombopague em 70% (IC de 90%: 64%-76%) e a C<sub>max</sub> em 70% (IC de 90%: 62%-76%) (ver Posologia e Interações Medicamentosas).

A administração de dose única de 50 mg de **Revolade**® com desjejum padrão com alto teor de calorias e gordura, e que incluiu laticínios, reduziu a AUC<sub>0-∞</sub> plasmática de eltrombopague em 59% (IC de 90%: 54%-64%) e a C<sub>max</sub> em 65% (IC de 90%: 59%-70%), enquanto alimentos com baixo teor de cálcio (<50 mg de cálcio) não afetaram de maneira significativa a exposição plasmática de eltrombopague, independentemente do teor de calorias e gordura (ver Posologia e Modo de Usar).

### Populações especiais

#### Insuficiência renal

A farmacocinética de eltrombopague foi estudada após o uso de **Revolade**® em pacientes adultos com insuficiência renal. Com a administração de dose única de 50 mg, a AUC<sub>0-∞</sub> de eltrombopague diminuiu em 32% (IC de 90%: redução de 63%; aumento de 26%) em pacientes com insuficiência renal leve, 36% (IC de 90%: redução de 66%; aumento de 19%) em pacientes com insuficiência renal moderada e 60% (IC de 90%: redução de 18%; redução de 80%) em pacientes com insuficiência renal grave, em comparação com voluntários saudáveis. Observou-se tendência de redução da exposição plasmática de eltrombopague nos pacientes com insuficiência renal, mas houve uma variabilidade substancial e uma sobreposição significativa nas exposições entre esses pacientes e os voluntários saudáveis.

#### Insuficiência hepática

A farmacocinética de eltrombopague foi estudada após o uso de **Revolade**® em pacientes adultos com insuficiência hepática. Com a administração de dose única de 50 mg, a AUC<sub>0-∞</sub> de eltrombopague aumentou em 41% (IC de 90%: redução de 13%; aumento de 128%) em pacientes com insuficiência hepática leve, 93% (IC de 90%: 19%; 213%) em pacientes com insuficiência hepática moderada e 80% (IC de 90%: 11%; 192%) em pacientes com insuficiência hepática grave, em comparação com voluntários saudáveis. Houve uma variabilidade substancial e uma sobreposição significativa nas exposições entre os indivíduos com insuficiência hepática e os voluntários saudáveis. Indivíduos com insuficiência hepática devem usar **Revolade**® com cautela e sob monitoramento rigoroso.

#### Raça

A influência da etnia asiática oriental sobre a farmacocinética de eltrombopague foi avaliada usando-se uma análise farmacocinética da população em 111 adultos saudáveis (31 asiáticos orientais) e 88 pacientes com PTI (18 asiáticos orientais). Com base em estimativas da análise farmacocinética da população, pacientes com PTI asiáticos orientais (ou seja, japoneses, chineses, taiwaneses e coreanos) tiveram valores de AUC<sub>0-∞</sub> de eltrombopague no plasma aproximadamente 87% mais altos em relação aos pacientes não orientais que eram predominantemente caucasianos. Não se realizou ajuste para diferenças de peso corporal (ver Posologia e Modo de Usar).

#### Sexo

A influência do sexo sobre a farmacocinética de eltrombopague foi avaliada usando-se uma análise farmacocinética da população em 111 adultos saudáveis (14 mulheres) e 88 pacientes com PTI (57 mulheres). Com base nas estimativas da análise farmacocinética da população, pacientes com PTI do sexo feminino tiveram valores de AUC<sub>0-∞</sub> de eltrombopague no plasma aproximadamente 50% mais altos em comparação aos do sexo masculino. Não se realizou ajuste para diferenças de peso corporal.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Não existem contraindicações conhecidas associadas a **Revolade**®.

**Não existem estudos que demonstrem contra-indicações relativas à faixa etária. Entretanto, Revolade® não foi suficientemente estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e a segurança de **Revolade**® para uso em outras condições trombocitopênicas, que incluem trombocitopenia induzida por quimioterapia e síndromes mielodisplásicas (SMD) não foram estabelecidas.

**Monitorização Hepática:** A administração de **Revolade**® pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares. Em estudos clínicos com **Revolade**® em PTI crônica, observaram-se aumentos dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina indireta (ver Reações Adversas).

Esses achados foram principalmente de natureza leve (de Graus 1-2), reversíveis e não acompanhados de sintomas clinicamente significativos que indicassem comprometimento da função hepática. Dois estudos controlados com placebo em PTI crônica relataram eventos adversos de aumento da ALT em 5,7% dos pacientes tratados com **Revolade**® e 4,0% dos que receberam placebo.

Portanto, os níveis séricos de ALT, AST e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com **Revolade**®, a cada duas semanas durante a fase de ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. Se a bilirrubina estiver elevada, deve-se fazer o fracionamento. Os resultados anormais dos testes hepáticos séricos devem ser avaliados e repetidos em três a cinco dias. Se as anormalidades se confirmarem, os testes hepáticos séricos devem ser monitorizados até que elas regredam, estabilizem-se ou retornem aos níveis basais. O uso de **Revolade**® deve ser descontinuado se os níveis de ALT aumentarem (≥3 vezes ULN) em pacientes com função hepática normal ou ≥ 3 vezes o valor basal em pacientes com elevações nas transaminases antes do tratamento e forem:

- progressivos; ou

- persistente por  $\geq 4$  semanas; ou
- acompanhados de aumento dos níveis de bilirrubina direta; ou
- acompanhados de sintomas clínicos de lesão hepática ou evidências de descompensação hepática.

É preciso ter cautela ao administrar **Revolade®** em pacientes com doença hepática.

**Complicações trombóticas/tromboembólicas:** A contagem de plaquetas acima dos limites normais apresenta um risco teórico de complicações trombóticas/tromboembólicas. Em estudos clínicos conduzidos com **Revolade®** para PTI foram observados eventos tromboembólicos em níveis baixos e normais de contagem de plaquetas.

Tenha cautela ao administrar **Revolade®** em pacientes com fatores de risco de tromboembolismo conhecidos (fator V de Leiden, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolípida). A contagem de plaquetas deve ser cuidadosamente monitorada e, caso a contagem exceda os níveis estabelecidos, deve ser avaliada a necessidade de redução da dose ou descontinuação do tratamento com **Revolade®** (ver Posologia e Modo de Usar).

Nos estudos conduzidos para PTI foram observados 21 eventos trombóticos/tromboembólicos (TEEs) em 17 de 446 pacientes (3,8%). Os eventos trombóticos /tromboembólicos incluem: embolismo incluindo embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, ataque isquêmico transitório, infarto miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e suspeita de déficit neurológico isquêmico reversível prolongado (DNIRP).

Em estudo controlado com pacientes trombocitopênicos com doença crônica do fígado (n=288, população de segurança) submetidos a procedimentos invasivos eletivos, os pacientes tratados com 75mg de **Revolade®** uma vez ao dia durante 14 dias, apresentaram risco aumentado de trombose na veia porta. Seis dos 143 (4%) pacientes adultos com doença hepática crônica que receberam **Revolade®** apresentaram eventos tromboembólicos (todos no sistema venoso portal) e dois dos 145 (1%) indivíduos do grupo placebo apresentaram eventos tromboembólicos (um no sistema venoso portal e o outro sofreu infarto do miocárdio). Cinco indivíduos tratados com **Revolade®** e que evoluíram com eventos tromboembólicos apresentaram o evento dentro dos 14 dias após o tratamento, e contagem de plaquetas acima de 200.000  $\mu\text{L}$ .

**Revolade®** não é indicado para o tratamento de trombocitopenia em pacientes com doença hepática crônica na preparação para procedimentos invasivos.

**Sangramento após descontinuação de Revolade®:** Após a descontinuação do tratamento, as contagens plaquetárias retornam aos níveis basais em duas semanas na maioria dos pacientes (ver Estudos Clínicos, em Resultado de Eficácia). Isso aumenta o risco de sangramento ou, em alguns casos, produz sangramento. Portanto, as contagens devem ser semanalmente avaliadas por quatro semanas após a descontinuação de **Revolade®**.

**Formação de reticulina e risco de fibrose na medula óssea:** Os agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-r), inclusive **Revolade®**, podem aumentar o risco de desenvolvimento ou progressão de fibras de reticulina dentro da medula óssea.

Antes de iniciar o tratamento com **Revolade®**, examine cuidadosamente um esfregaço de sangue periférico para estabelecer um nível basal de anormalidades morfológicas celulares. Após a identificação de uma dose estável de **Revolade®**, faça a contagem sanguínea completa (CBC) e passe a realizar a contagem diferencial de linfócitos (WBC) mensalmente. Se observar células imaturas ou displásicas, examine esfregaços de sangue periférico para detecção de anormalidades morfológicas novas ou agravadas (p. ex. dacriócitos e eritrócitos nucleados, linfócitos imaturos) ou citopenia(s). Se o paciente desenvolver anormalidades morfológicas novas ou agravadas ou citopenia(s), descontinue o tratamento com **Revolade®** e avalie se é necessária uma biópsia da medula óssea, incluindo coloração para fibrose.

**Malignidades e progressões das malignidades:** existem especulações teóricas de que agonistas TPO-R podem estimular a progressão de malignidades hematológicas existentes tais como síndrome mielodisplásica (MDS). Durante os ensaios clínicos para PTI (n=493) não foi demonstrada nenhuma diferença na incidência de malignidades ou malignidades hematológicas entre pacientes que utilizavam placebo e aqueles tratados com **Revolade®**. Este resultado é coerente com as informações obtidas a partir de uma pesquisa não-clínica, onde não foi demonstrada a proliferação maligna de células decorrentes da incubação de linhagem de células mielodisplásicas com o **Revolade®**, bem como linhagem de células múltiplas leucêmicas e linhagem de células de tumores sólidos (cólon, próstata, ovário e pulmão).

**Catarata:** Foram observadas cataratas em estudos de toxicologia com **Revolade®** em roedores (ver abaixo, em Toxicidade). A relevância clínica desse achado é desconhecida. Assim, recomenda-se o monitoramento de rotina de pacientes com catarata.

#### Carcinogenicidade/mutagenicidade

O eltrombopague não foi carcinogênico em camundongos em doses até 75 mg/kg/dia ou em ratos com doses de até 40 mg/kg/dia (exposições de até 4 e 5 vezes, respectivamente, a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes ITP em 75 mg/dia). O eltrombopague não foi mutagênico ou clastogênico em um ensaio de mutação bacteriana ou em dois ensaios *in vivo* em ratos (micronúcleo e síntese de DNA não-marcada, 10 vezes a exposição clínica humana com base na  $C_{\text{max}}$ ). No ensaio *in vitro* de linfoma de rato, o eltrombopague foi marginalmente positivo (aumento  $< 3$  vezes na frequência de mutação). Estes resultados *in vitro* e *in vivo* sugerem que **Revolade®** não representa um risco genotóxico para os seres humanos.

#### Teratogenicidade

O eltrombopague não foi teratogênico em ratos ou coelhos. Este não afetou a fertilidade em fêmeas, o desenvolvimento embrionário precoce ou desenvolvimento embrionário em ratos em doses até 20 mg/kg/dia (duas vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia). Também não houve efeito sobre o desenvolvimento embrionário em coelhos com doses até 150 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada (0,5 vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia). No entanto, o tratamento com eltrombopague com uma dose matematicamente tóxica de 60 mg/kg/dia em ratas (6 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) foi associado à letalidade embrionária (aumento da perda pré-e pós-implantação), em um estudo de fertilidade em fêmeas. Em um estudo de desenvolvimento embrionário, foi associado a uma baixa incidência de costelas cervicais (uma alteração não-teratogênica fetal) e à redução do peso corporal fetal em ambos os estudos. O eltrombopague não afetou a fertilidade masculina em ratos em doses de até 40 mg/kg/dia, a dose mais alta testada (3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia).



### Toxicidade

O eltrombopague é fototóxico e fotoclastogênico *in vitro*. No entanto, foram observados efeitos fotoclastogênicos *in vitro* somente em concentrações citotóxicas do fármaco ( $\geq 15 \mu\text{g} / \text{mL}$ ), na presença de elevada intensidade de exposição à luz UV (30 MED, dose eritematosa mínima).

Não há nenhuma evidência de fototoxicidade cutânea *in vivo* em camundongos, com exposição de até 10 vezes a exposição clínica humana com base na AUC, ou toxicidade foto-ocular em camundongos ou ratos, com exposição de até 11 e 6,0 vezes, respectivamente, a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia. Além disso, um estudo de farmacologia clínica em 36 pacientes não demonstrou nenhuma evidência de que a fotossensibilidade foi aumentada após a administração de 75 mg de **Revolade**® uma vez por dia, por seis dias. Isto foi medido pelo índice de fototoxicidade retardada.

Catarata relacionada ao tratamento foi detectada em roedores e foram dose e tempo-dependente. Foi observada catarata em camundongos após 6 semanas e ratos após 28 semanas de administração de dose  $\geq 6$  vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia e em camundongos após 13 semanas e, em ratos, após 39 semanas de administração de dose  $\geq 4$  vezes a exposição clínica humana com base na AUC.

Não foi observada catarata em cães após 52 semanas de administração de dose duas vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia. A relevância clínica destes resultados é desconhecida (ver Advertências e Precauções).

Toxicidade tubular renal foi observada em estudos de até 14 dias de duração em camundongos e ratos, com exposições que foram geralmente associadas a morbidade e mortalidade. Toxicidade tubular também foi observada num estudo de carcinogenicidade em ratos, com administração oral de eltrombopague por dois anos em doses de 25, 75 e 150 mg/kg/dia. Os efeitos foram menos graves em doses mais baixas e caracterizaram-se por um espectro de alterações regenerativas.

A exposição à dose mais baixa foi de 1,2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia. Não foram observados efeitos renais em ratos após 28 semanas ou em cães, após 52 semanas, com exposições de 4 e 2 vezes, respectivamente, a exposição clínica humana com base na AUC em pacientes PTI em 75 mg/dia. A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos para investigar o efeito de **Revolade**® sobre o desempenho à direção ou a capacidade de operar máquinas. Um efeito nocivo sobre tais atividades não é previsto, tendo em vista a farmacologia de eltrombopague. As condições clínicas do paciente e o perfil de eventos adversos de **Revolade**® devem ser levados em conta ao considerar-se a capacidade do paciente para desempenhar tarefas que requeiram discernimento e habilidades motoras e cognitivas.

### Gravidez e lactação

#### Gravidez

O eltrombopague não foi teratogênico quando estudado em ratas e coelhas prenhas, mas causou baixa incidência de costela cervical supranumerária (uma variação fetal) e redução do peso corporal fetal em doses tóxicas para a mãe (ver acima, em Teratogenicidade).

Não há estudos adequados e bem controlados com **Revolade**® em mulheres grávidas. O efeito desse medicamento sobre a gravidez humana é desconhecido. **Revolade**® somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem o risco potencial para o feto.

#### Lactação

Não se sabe se eltrombopague é excretado no leite humano. **Revolade**® não é recomendado para mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios esperados justifiquem o risco potencial para o bebê.

Categoria C de risco na gravidez

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**rosuvastatina:** Estudos *in vitro* demonstraram que eltrombopague não é um substrato para o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos, OATP1B1, mas é um inibidor desse transportador. Estudos *in vitro* também demonstraram que eltrombopague é um substrato e inibidor de proteínas de resistência do câncer de mama (BCRP). Quando **Revolade**® e rosuvastatina foram coadministrados em um estudo clínico de interação medicamentosa (ver Farmacocinética, em Características Farmacológicas), houve aumento da exposição plasmática a rosuvastatina. Quando coadministrada com **Revolade**®, deve-se cogitar a redução da dose de rosuvastatina e uma monitorização cuidadosa deve ser conduzida. Em estudos clínicos com **Revolade**®, uma redução de 50% da dose de rosuvastatina foi recomendada para a coadministração com **Revolade**®.

A administração concomitante de **Revolade**® e outros substratos de OATP1B1 e BCRP deve ser feita com cautela.

**Cátions Polivalentes (Quelação):** O eltrombopague sofre quelação com cátions polivalentes, tais como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco (ver Farmacocinética, em Características Farmacológicas). Antiácidos, laticínios e outros produtos contendo cátions polivalentes, tais como suplementos minerais, devem ser administrados com um intervalo de pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da administração de **Revolade**®, a fim de evitar redução significativa na absorção de eltrombopague (ver Posologia e Modo de Usar).

**Interação com Alimentos:** A administração de uma dose única de 50 mg de **Revolade**® com um jejum padrão com alto teor de calorias e gordura, que incluía laticínios, resultou em redução da  $AUC_{0-\infty}$  de eltrombopague em 59% (IC 90%: 54%; 64%) e da  $C_{\text{máx}}$  em 65% (IC 90%: 59%; 70%). Alimentos com baixo teor de cálcio ( $< 50 \text{ mg}$  de cálcio), incluindo frutas, presunto magro, carne e suco de frutas não-enriquecido (sem a adição de cálcio, magnésio, ferro), leite de soja não-enriquecido e grãos não-enriquecidos não afetaram de maneira significativa a exposição plasmática de eltrombopague, independentemente do teor de calorias e gordura (ver Posologia e Modo de Usar).

**lopinavir/ritonavir:** Coadministração de **Revolade**® com lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) pode causar uma diminuição da concentração de eltrombopague. Um estudo em 40 voluntários saudáveis demonstrou que a coadministração de uma dose única de 100 mg de **Revolade**® com repetidas doses de LPV/RTV 400/100mg duas vezes ao dia resultou em uma redução de 17% da  $AUC_{(0-\infty)}$  plasmática de eltrombopague (IC 90%: 6,6%; 26,6%). Portanto, deve-se tomar cuidado com a coadministração de **Revolade**® e LPV/RTV. A contagem de plaquetas deve ser

rigorosamente monitorada, para garantir o apropriado gerenciamento médico das doses de **Revolade®** quando a terapia com lopinavir/ritonavir é iniciada ou descontinuada.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de conservação

Este produto deve ser mantido na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Aspectos físicos / características organolépticas

Os comprimidos são redondos, biconvexos e revestidos. Em uma de suas faces é gravado o número 25 ou 50 e na outra face GS NX3 (25 mg) e GS UFU (50 mg). São de cor branca (25 mg) ou marrom (50 mg).

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não existem requisitos especiais para as instruções de uso e manipulação.

Os esquemas posológicos de **Revolade®** têm de ser individualizados, com base na contagem plaquetária do paciente.

### Adultos

A dose inicial recomendada de **Revolade®** é de 50 mg uma vez ao dia.

Monitoramento e ajuste de dose:

Se depois de duas a três semanas de tratamento inicial as contagens plaquetárias estiverem abaixo dos níveis clinicamente indicados (p. ex. 50.000/ $\mu$ L), você pode aumentar a dose para o nível máximo de 75 mg uma vez ao dia.

Depois de qualquer ajuste de dose de **Revolade®**, a contagem plaquetária deve ser avaliada, pelo menos semanalmente, por duas a três semanas. Aguarde ao menos duas semanas para verificar o efeito de qualquer ajuste de dose sobre a resposta de plaquetas do paciente antes de se decidir sobre outro aumento da dose.

Recomenda-se reduzir a dose se as contagens plaquetárias atingirem 200.000 a 400.000/ $\mu$ L.

O tratamento com **Revolade®** deve ser interrompido se as contagens aumentarem para > 400.000/ $\mu$ L. Assim que os valores estiverem <150.000/ $\mu$ L, reinicie o tratamento em uma dose diária reduzida.

O ajuste de dose padrão, seja para reduzi-la ou elevá-la, seria de 25 mg uma vez ao dia. No entanto, em alguns pacientes, uma combinação de diferentes concentrações dos comprimidos em dias diferentes ou uma menor frequência de dose pode ser necessária.

**Revolade®** deve ser ingerido pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois de quaisquer produtos, como antiácidos, laticínios ou suplementos minerais, que contêm cátions polivalentes (por exemplo: alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco) (ver Interações Medicamentosas).

**Revolade®** pode ser ingerido com alimentos que contêm pouco (<50 mg) ou, de preferência, nenhum cálcio (ver Interações Medicamentosas e Farmacocinética, em Características Farmacológicas).

### Populações especiais

#### Insuficiência hepática

A administração de **Revolade®** em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave deve ser feita com cautela e com acompanhamento rigoroso (ver Advertências e Precauções), devido ao aumento da exposição a produtos medicamentosos. Os dados disponíveis são insuficientes para que se recomende um ajuste de dose em pacientes com essa insuficiência.

#### Insuficiência renal

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. No entanto, devido à limitada experiência clínica, pacientes com comprometimento da função renal devem usar **Revolade®** com cuidado e rigorosa monitorização.

#### Idosos

São limitados os dados existentes sobre o uso de **Revolade®** em indivíduos com 65 anos ou mais. Nos estudos clínicos com **Revolade®**, em geral nenhuma diferença clinicamente significativa referente à segurança do produto foi observada entre indivíduos com pelo menos 65 anos e indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças de resposta entre idosos e indivíduos mais jovens, embora não possa ser descartada a possibilidade de o idoso ter maior sensibilidade.

#### Crianças

A segurança e a eficácia de **Revolade®** em crianças não foram estabelecidas.

#### Pacientes asiáticos orientais

Para pacientes com ascendência do leste asiático (como chineses, japoneses, taiwaneses e coreanos), **Revolade®** deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez ao dia (ver Populações Especiais, em Características Farmacológicas).

**Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.**



## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas graves mais importantes, identificadas nos ensaios foram hepatotoxicidade e episódios tromboembólicos/trombóticos. As reações adversas mais frequentes (verificadas em pelo menos 10% dos pacientes) nos estudos incluíram: cefaleia, anemia, diminuição do apetite, insônia, tosse, náuseas, diarreia, alopecia, prurido, mialgia, pirexia, fadiga, estado gripal, astenia, calafrios e edema periférico.

Para a classificação da frequência das reações adversas, a seguinte convenção tem sido aplicada: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000 e <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

As reações adversas a seguir foram informadas como associadas ao uso de **Revolade®**:

**Reações muito comuns (>1/10):** cefaleia

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):**

- insônia;
- parestesia;
- catarata, xeroftalmia;
- náuseas, diarreia, constipação, dor abdominal superior;
- alanina aminotransferase elevada\*, aspartato aminotransferase elevada\*, aumento da bilirrubina sérica, hiperbilirrubinemia, função hepática anormal;
- *rash* cutâneo, prurido, alopecia;
- artralgia, mialgia, espasmo muscular, dor óssea;
- fadiga, edema periférico.

\* aumentos de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase podem ocorrer simultaneamente, embora em menor frequência.

**Reações incomuns (> 1/1.000 e <1/100):**

- faringite, infecção do trato urinário, gripe, nasofaringite, herpes oral, pneumonia, sinusite, amigdalite, infecção do trato respiratório superior;
- câncer de retossigmoide;
- anemia, anisocitose, eosinofilia, anemia hemolítica, leucocitose, mielocitose, trombocitopenia, aumento de hemoglobina, aumento da contagem de neutrófilos em banda, redução da hemoglobina, mielócito presente, aumento da contagem de plaquetas, redução da contagem de glóbulos brancos.
- hipersensibilidade;
- anorexia, hipocalcemia, apetite reduzido, apetite aumentado, gota, hipocalcemia, aumento do ácido úrico no sangue;
- distúrbio do sono, ansiedade, depressão, apatia, alterações de humor, choro imotivado;
- tonturas, disgeusia, hipostesia, sonolência, enxaqueca, tremores, perturbações do equilíbrio, disestesia, hemiparesia, enxaqueca com aura, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, distúrbio da fala, neuropatia Tóxica, cefaleia vascular;
- dor de ouvido, vertigem;
- taquicardia, infarto agudo do miocárdio, doença cardiovascular, cianose, palpitações, taquicardia sinusal, intervalo QT prolongado;
- trombose venosa profunda, hipertensão, embolia, fogacho, tromboflebite superficial, rubor, hematoma;
- epistaxe, embolia pulmonar, infarto pulmonar, tosse, desconforto nasal, bolhas na orofaringe, dor orofaríngea, distúrbio sinusal, síndrome da apnéia do sono;
- visão turva, opacidades do cristalino, astigmatismo, catarata cortical, hemorragia conjuntival, dor nos olhos, lacrimejamento aumentado, hemorragia retiniana, epitelopatia pigmentar retiniana, acuidade visual reduzida, comprometimento visual, teste de acuidade visual anormal, blefarite e ceratoconjuntivite seca;
- desconforto abdominal, distensão abdominal, boca seca, dispepsia, vômitos, dor abdominal, sangramento gengival, glossodínia, hemorroidas, hemorragia bucal, sensibilidade abdominal, descoloração das fezes, flatulência, intoxicação alimentar, evacuações frequentes, hematêmese, desconforto oral;
- colestase, lesão hepática, hepatite;
- equimose, hiperidrose, prurido generalizado, urticária, dermatoses, petequias, suor frio, eritema, melanose, suores noturnos, distúrbio de pigmentação, descoloração da pele, descamação da pele, inchaço da face;
- fraqueza muscular, dor nas extremidades, sensação de peso;
- insuficiência renal, leucocitúria, nefrite lúpica, noctúria, proteinúria, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sérica, aumento da relação proteína/creatinina urinária;
- dor no peito, sensação de calor, dor, hemorragia no local da punção, astenia, nervosismo, transtorno mal definido, inflamação da ferida, doença semelhante à gripe, mal-estar, inflamação da mucosa, dor no peito não cardíaca, febre, sensação de corpo estranho;
- aumento da albumina sérica, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de proteína total, aumento de peso, redução da albumina do sangue, aumento do pH urinário;
- contusão, queimadura solar.

### Dados Pós-Comercialização

A reação adversa a seguir foi relatada durante o uso de eltrombopague após a aprovação do registro. Incluem relatos de casos espontâneos, assim como eventos adversos graves coletados dos registros, dos investigadores dos estudos, dos estudos de farmacologia clínica e estudos exploratórios em indicações não-aprovadas.

**Reação rara (>1/10.000 e <1.000):** microangiopatia trombótica com insuficiência renal aguda.

**Atenção:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo

**Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

##### **Sinais e sintomas**

Nos estudos clínicos houve um relato de superdosagem segundo o qual o paciente ingeriu 5.000 mg de **Revolade®**. Os eventos adversos foram erupção cutânea leve, bradicardia transitória, fadiga e níveis elevados de transaminases. Entre os Dias 2 e 18 pós-ingestão, os níveis das enzimas hepáticas foram os seguintes: os da AST, de 1,6 vez o ULN; os da ALT, de 3,9 vezes; e os de bilirrubina total, de 2,4. As contagens plaquetárias foram de 672.000/ $\mu$ L no 18º dia após a ingestão e a máxima atingiu 929.000/ $\mu$ L. Todos os eventos regrediram sem sequelas após tratamento.

##### **Tratamento**

No caso de superdosagem, as contagens plaquetárias podem aumentar excessivamente, levando a complicações trombóticas ou tromboembólicas. No caso de superdosagem, avalie a necessidade da administração oral de uma preparação com cátions metálicos, como de cálcio, alumínio ou magnésio, para quelar eltrombopague e, desse modo, limitar a absorção. Avalie as contagens plaquetárias rigorosamente. Reinicie o tratamento com **Revolade®** em conformidade com as recomendações de dose e administração (ver Posologia e Modo de Usar). Como eltrombopague não apresenta excreção renal significativa e tem alta ligação a proteínas plasmáticas, não se espera que a hemodiálise seja um método eficaz para aumentar sua eliminação.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107. 0279

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por: Glaxo Operations UK Limited  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra  
ou

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3, 09400 - Aranda de Duero (Burgos) - Espanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ.  
CNPJ: 33.247.743/0001-10

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Revolade\_COM\_REV\_GDS10\_IPI08\_L0481



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
25/03/2013	0226192/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2013	0226192/13-8	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2013	<u>VPS</u> Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Características Farmacológicas <u>VP</u> O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	25 mg com rev ct bl al/al x 14 50 mg com rev ct bl al/al x 14
17/06/2013	0482591/13-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2013	0482591/13-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	25 mg com rev ct bl al/al x 14 50 mg com rev ct bl al/al x 14
22/08/2013	0700614/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2013	0700614/13-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2013	Identificação do Medicamento	VP e VPS	25 mg com rev ct bl al/al x 14 50 mg com rev ct bl al/al x 14
26/09/2014	0804515/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2014	0804515/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2014	<u>VPS</u> Identificação do Medicamento Reações Adversas <u>VP</u> Identificação do Medicamento Quais os males que este medicamento pode causar?	VP e VPS	25 mg com rev ct bl al/al x 14 50 mg com rev ct bl al/al x 14
07/01/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	<u>VPS</u> Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas  <u>VP</u> Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode causar?	VP e VPS	25 mg com rev ct bl al/al x 14 50 mg com rev ct bl al/al x 14