

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película
Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película
Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película
Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, redondo, biconvexo, revestido por película (aproximadamente 7,9 mm de diâmetro), com gravação ‘GS MZ1’ e ‘12,5’ numa face.

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, redondo, biconvexo, revestido por película (aproximadamente 10,3 mm de diâmetro), com gravação ‘GS NX3’ e ‘25’ numa face.

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido castanho, redondo, biconvexo, revestido por película (aproximadamente 10,3 mm de diâmetro), com gravação ‘GS UFU’ e ‘50’ numa face.

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cor-de-rosa, redondo, biconvexo, revestido por película (aproximadamente 10,3 mm de diâmetro), com gravação ‘GS FFS’ e ‘75’ numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revolade é indicado para o tratamento de doentes adultos com trombocitopenia imune (PTI) primária que são refratários a outros tratamentos (por ex. corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

Revolade é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano com trombocitopenia imune (PTI) primária com duração de 6 meses ou mais após o diagnóstico e que são refratários a outros tratamentos (por ex. corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

Revolade é indicado em doentes adultos com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica para o tratamento de trombocitopenia, em que o grau de trombocitopenia é o principal fator a prevenir o início ou a limitar a capacidade de manutenção da terapêutica ótima baseada na utilização de interferão (ver secções 4.5 e 5.1).

Revolade é indicado em doentes adultos com anemia aplásica grave (AAG) adquirida, com doença refratária a terapêutica imunossupressora prévia ou muito tratada e não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com eltrombopag deverá ser iniciado por e mantido sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas ou na gestão da hepatite C crónica e das suas complicações.

Posologia

A posologia de eltrombopag deverá ser individualizada com base na contagem de plaquetas do doente. O objetivo do tratamento com eltrombopag não deverá ser o de normalizar o nível da contagem de plaquetas.

O pó para suspensão oral pode conduzir a exposição mais elevada a eltrombopag do que a formulação em comprimidos (ver secção 5.2). Quando da mudança entre as formulações de comprimido e suspensão oral, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada durante 2 semanas.

Trombocitopenia imune (primária)

Deve ser utilizada a dose mais baixa de eltrombopag para atingir e manter uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Os ajustes posológicos baseiam-se na resposta na contagem de plaquetas. Eltrombopag não deve ser utilizado para normalizar a contagem de plaquetas. Nos estudos clínicos, a contagem de plaquetas normalmente aumentou passadas 1 a 2 semanas após o início de eltrombopag e diminuiu 1 a 2 semanas após a sua interrupção.

Adultos e população pediátrica de 6 a 17 anos de idade

A dose inicial recomendada de eltrombopag é 50 mg uma vez por dia. Nos doentes com ascendência do Leste/Sudeste asiático, o eltrombopag deverá ser iniciado numa dose reduzida de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

População pediátrica de 1 a 5 anos de idade

A dose inicial recomendada de eltrombopag é 25 mg uma vez por dia.

Monitorização e ajuste da dose

Após início do tratamento com eltrombopag, a dose deverá ser ajustada conforme necessário para se atingir e manter uma contagem de plaquetas estável $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, para reduzir o risco de hemorragia. Uma dose diária de 75 mg não deve ser excedida.

Durante o tratamento com eltrombopag deverão monitorizar-se regularmente a hematologia clínica e os testes hepáticos e alterar-se a posologia com base na contagem de plaquetas conforme descrito na Tabela 1. Durante o tratamento com eltrombopag deverá avaliar-se semanalmente o hemograma completo incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico, até se atingir uma contagem de plaquetas estável ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ durante pelo menos 4 semanas). Daí em diante deve ser realizado mensalmente o hemograma, incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico.

Tabela 1 – Ajuste da dose de eltrombopag em doentes com PTI

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
<50 000/ μl após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 25 mg até um máximo de 75 mg/dia*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ a $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Utilizar a menor dose de eltrombopag e/ou medicação PTI concomitante para a manutenção da contagem de plaquetas que evite ou reduza o risco de hemorragia.
$>150\,000/\mu\text{l}$ a $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Diminuir a dose diária em 25 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar o efeito e eventual necessidade de ajuste de dose subsequente*.
$>250\,000/\mu\text{l}$	Parar o tratamento com eltrombopag; aumentar a frequência de monitorização das plaquetas para duas vezes por semana. Assim que a contagem de plaquetas seja $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 25 mg.

* Para doentes a tomar 25 mg de eltrombopag uma vez em dias alternados, aumentar a dose para 25 mg uma vez por dia.
◆ Para doentes a tomar 25 mg de eltrombopag uma vez por dia, pode considerar-se a dose de 12,5 mg uma vez por dia ou alternativamente uma dose de 25 mg uma vez em dias alternados.

O eltrombopag pode ser administrado em associação a outros medicamentos para a PTI. O regime posológico da medicação PTI concomitante deve ser modificado como apropriado, por forma a evitar um aumento excessivo da contagem de plaquetas durante o tratamento com eltrombopag.

É necessário aguardar pelo menos 2 semanas para verificar o efeito de qualquer ajuste de dose na resposta do doente à contagem de plaquetas, antes de se considerar outro ajuste de dose.

O ajuste de dose padrão de eltrombopag, aumento ou redução, deverá ser de 25 mg diários.

Descontinuação do tratamento

O tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado se após 4 semanas de terapêutica com 75 mg, uma vez por dia, a contagem de plaquetas não aumentar para um nível suficiente para evitar uma hemorragia clinicamente significativa.

Os doentes devem ser avaliados clinicamente de forma periódica e a continuação do tratamento deve ser decidida individualmente pelo médico. Em doentes não esplenectomizados esta deve incluir avaliação relativa a esplenectomia. É possível a recorrência da trombocitopenia após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Trombocitopenia associada com Hepatite C crónica (VHC)

Quando eltrombopag é administrado em associação com antivirais, deve fazer-se referência ao resumo das características do medicamento completo dos respetivos medicamentos coadministrados no que diz respeito a detalhes comprehensivos da informação de segurança relevante ou contraindicações.

Nos estudos clínicos, a contagem de plaquetas normalmente começa a aumentar uma semana após o início de eltrombopag. O objetivo do tratamento com eltrombopag deve ser o de atingir o nível mínimo de contagem de plaquetas necessário para iniciar a terapêutica antiviral, na adesão às recomendações da prática clínica. Durante a terapêutica antiviral, o objetivo do tratamento deve ser o de manter a contagem de plaquetas num nível que previna o risco de complicações hemorrágicas, normalmente à volta de 50 000–75 000/ μ l. Deve evitar-se contagens de plaquetas >75 000/ μ l. Deve ser utilizada a dose mais baixa necessária de eltrombopag para atingir os objetivos. Os ajustes posológicos baseiam-se na resposta da contagem de plaquetas.

Regime posológico inicial

O eltrombopag deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez por dia. Não é necessário nenhum ajuste posológico para os doentes com VHC com ascendência do Leste/Sudeste asiático ou doentes com insuficiência hepática ligeira (ver secção 5.2).

Monitorização e ajuste da dose

A dose de eltrombopag deve ser ajustada em incrementos de 25 mg a cada 2 semanas conforme o necessário para atingir o valor alvo na contagem de plaquetas necessário para iniciar a terapêutica antiviral. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada todas as semanas antes de iniciar a terapêutica antiviral. Aquando do início da terapêutica antiviral, a contagem das plaquetas pode diminuir, logo devem ser evitados ajustes imediatos da dose de eltrombopag (ver Tabela 2).

Durante a terapêutica antiviral, a dose de eltrombopag deve ser ajustada conforme o necessário para evitar reduções da dose de peginterferão devido à diminuição da contagem de plaquetas, o que pode colocar os doentes em risco de hemorragia (ver Tabela 2). A contagem de plaquetas deve ser monitorizada semanalmente durante a terapêutica antiviral até que seja atingida uma contagem de plaquetas estável, normalmente valores próximos de 50 000-75 000/ μ l. Daí em diante deve ser realizado mensalmente o hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico. Devem considerar-se reduções de 25 mg na dose diária se a contagem das plaquetas exceder o valor alvo requerido. Recomenda-se aguardar 2 semanas para avaliar o efeito e eventual necessidade de ajuste de dose subsequente.

Não deve ser excedida uma dose de 100 mg de eltrombopag uma vez por dia.

Tabela 2 Ajuste da dose de eltrombopag em doentes com VHC durante a terapêutica antiviral

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
<50 000/ μ l após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 25 mg até um máximo de 100 mg/dia.
\geq 50 000/ μ l a \leq 100 000/ μ l	Utilizar a dose mais baixa de eltrombopag conforme o necessário para evitar reduções da dose de peginterferão
>100 000/ μ l a \leq 150 000/ μ l	Diminuir a dose diária em 25 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta diminuição e eventual necessidade de ajustes de dose subsequentes*.
>150 000/ μ l	Parar o tratamento com eltrombopag; aumentar a frequência de monitorização das plaquetas para duas vezes por semana. Assim que a contagem de plaquetas seja \leq 100 000/ μ l, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 25 mg*.

* Para os doentes a tomar 25 mg de eltrombopag uma vez por dia, deve considerar-se o reinício da administração com 25 mg em dias alternados.

* Aquando do início da terapêutica antiviral, a contagem de plaquetas pode diminuir, logo devem ser evitadas reduções imediatas da dose de eltrombopag.

Descontinuação do tratamento

Se após 2 semanas de terapêutica com eltrombopag na dosagem de 100 mg o nível de plaquetas necessário para iniciar a terapêutica antiviral não for atingido, deve descontinuar-se o eltrombopag.

O tratamento com eltrombopag deve ser concluído quando a terapêutica antiviral é descontinuada a não ser que se justifique manter o eltrombopag por outra razão. Respostas com contagem de plaquetas excessiva ou anomalias importantes nos testes hepáticos também necessitam de descontinuação.

Anemia aplástica grave

Regime posológico inicial

O eltrombopag deve ser iniciado com uma dose de 50 mg uma vez por dia. Nos doentes com ascendência do Leste/Sudeste asiático o eltrombopag deve ser iniciado com uma dose reduzida de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2). O tratamento não deve ser iniciado se o doente apresentar anomalias citogenéticas no cromossoma 7.

Monitorização e ajuste da dose

A resposta hematológica requer ajuste da dose, geralmente até 150 mg, e pode levar até 16 semanas após o início de eltrombopag (ver secção 5.1). A dose de eltrombopag deve ser ajustada em incrementos de 50 mg de 2 em 2 semanas conforme necessário para atingir o objetivo da contagem de plaquetas \geq 50 000/ μ l. Nos doentes a tomar 25 mg uma vez por dia, a dose deve ser aumentada para 50 mg uma vez por dia antes de introduzir incrementos de dose de 50 mg. A dose de 150 mg uma vez por dia não deve ser excedida. A hematologia clínica e a função hepática devem ser monitorizados regularmente durante a terapêutica com eltrombopag e o regime de dose de eltrombopag deve ser alterado com base na contagem de plaquetas conforme indicado na Tabela 3.

Tabela 3 Ajustes de dose de eltrombopag em doentes com anemia aplástica grave

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
<50 000/ μ l após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 50 mg até um máximo de 150 mg/dia. Para os doentes a tomar 25 mg uma vez por dia, aumentar a dose para 50 mg uma vez por dia antes de aumentar a dose em 50 mg.
\geq 50 000/ μ l a \leq 150 000/ μ l	Utilizar a dose mais baixa de eltrombopag para manter a contagem de plaquetas.
$>$ 150 000/ μ l a \leq 250 000/ μ l	Diminuir a dose diária em 50 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta diminuição e quaisquer ajustes de dose subsequentes.
$>$ 250 000/ μ l	Parar o tratamento com eltrombopag; durante pelo menos uma semana. Assim que a contagem de plaquetas seja \leq 100 000/ μ l, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 50 mg.

Redução para respondedores das três linhagens celulares (trilinhagem: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas)

Para os doentes que atingem resposta trilinhagem, incluindo independência de transfusão, com duração de pelo menos 8 semanas: a dose de eltrombopag pode ser reduzida em 50%.

Se a contagem permanecer estável após 8 semanas na dose reduzida, o eltrombopag deve ser interrompido e o hemograma monitorizado. Se a contagem de plaquetas diminuir para $<$ 30 000/ μ l, a hemoglobina diminuir para $<$ 9 g/dl ou a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) para $<$ 0,5 x 10^9 /l, pode reiniciar-se o eltrombopag na dose anterior eficaz.

Descontinuação

Se não houver resposta hematológica após 16 semanas de terapêutica com eltrombopag, a terapêutica deve ser descontinuada. Se forem detetadas novas anomalias citogenéticas, deve avaliar-se se a descontinuação de eltrombopag é apropriada (ver secções 4.4 e 4.8). Uma resposta excessiva na contagem de plaquetas (conforme indicado na Tabela 3) ou anomalias nos testes de função hepática também necessitam de descontinuação do eltrombopag (ver secção 4.8).

Populações especiais

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com insuficiência renal. É recomendada precaução e monitorização cuidada em doentes com insuficiência renal, por exemplo pelo teste da creatinina sérica e/ou realização de análises à urina (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

O eltrombopag não deverá ser utilizado em doentes com PTI com insuficiência hepática (pontuação \geq 5 na escala de Child-Pugh) a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose da veia porta (ver secção 4.4).

Se o uso de eltrombopag for considerado necessário em doentes com PTI com insuficiência hepática, a dose inicial deverá ser de 25 mg uma vez por dia. Após o início da dose de eltrombopag em doentes com insuficiência hepática, deve ser observado um intervalo de 3 semanas antes de aumentar a dose.

Não é necessário ajustar a dose em doentes trombocitopénicos com VHC crónico e insuficiência hepática ligeira (pontuação \leq 6 na escala de Child-Pugh). Os doentes com VHC crónico e os doentes

com AAG devem iniciar eltrombopag na dosagem de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2). Após o início da dose de eltrombopag em doentes com insuficiência hepática, deve ser observado um intervalo de 2 semanas antes de aumentar a dose.

Existe um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo descompensação hepática e eventos trombembólicos (ETE), em doentes com trombocitopenia com doença hepática crónica avançada tratados com eltrombopag, quer na preparação para procedimentos invasivos ou em doentes com VHC submetidos a terapêutica antiviral (ver secções 4.4 e 4.8).

Idosos

A informação existente sobre o uso de eltrombopag em doentes com PTI, com idade igual ou superior a 65 anos é limitada e não existe experiência clínica nos doentes com PTI com mais de 85 anos de idade. Em geral, nos estudos clínicos de eltrombopag, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na segurança de eltrombopag entre os doentes com pelo menos 65 anos e doentes mais jovens. Noutra experiência clínica relatada não foram identificadas diferenças nas respostas de idosos e de doentes mais jovens, mas a maior sensibilidade de alguns idosos não pode ser excluída (ver secção 5.2).

Existem dados limitados sobre o uso de eltrombopag em doentes com VHC e AAG com mais de 75 anos de idade. Devem tomar-se precauções nestes doentes (ver secção 4.4).

Doentes do Leste/Sudeste Asiático

Para doentes adultos e pediátricos com ascedência do Leste/Sudeste asiático, incluindo doentes com insuficiência hepática, devem iniciar o eltrombopag numa dose de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

A contagem de plaquetas do doente deverá continuar a ser monitorizada, bem como seguidos os critérios padrão para posteriores ajustes de dose.

População pediátrica

Revolade não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 1 ano com PTI devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

A segurança e eficácia de eltrombopag não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (<18 anos de idade) com trombocitopenia relacionada com hepatite crónica (HCV). Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia de eltrombopag não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (<18 anos) com AAG. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos deverão ser tomados pelo menos duas horas antes ou quatro horas após a toma de outros produtos contendo catiões polivalentes (por ex. ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco), como antiácidos, lacticínios (ou outros produtos alimentares contendo cálcio), ou suplementos minerais (ver secções 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao eltrombopag ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Existe um aumento do risco de reações adversas, incluindo descompensação hepática potencialmente fatal e eventos trombembólicos, em doentes com VHC trombocitopénicos com doença hepática crónica avançada, definida por níveis de albumina baixos $\leq 35\text{ g/l}$ ou pontuação do Modelo para a Doença Hepática de Fase Final (MELD) ≥ 10 , quando tratados com eltrombopag em associação com terapêutica com base no interferão. Além disso, os benefícios do tratamento em termos de proporção para atingir a resposta virológica sustentada (RVS) comparados com o placebo foram modestos nestes doentes (especialmente naqueles com uma albumina na linha de base $\leq 35\text{ g/l}$) comparados com o grupo global. O tratamento com eltrombopag nestes doentes deve ser iniciado apenas por um médico com experiência na gestão de VHC avançado, e apenas quando os riscos de trombocitopenia ou descontinuação da terapêutica antiviral necessitem de intervenção. Se o tratamento for considerado clinicamente indicado, é necessário proceder a monitorização cuidada destes doentes.

Associação com medicamentos antivirais de ação direta

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em associações com medicamentos antivirais de ação direta aprovados para o tratamento da hepatite C crónica.

Risco de hepatotoxicidade

A administração de eltrombopag pode causar alterações da função hepática e hepatotoxicidade grave, suscetível de pôr a vida em risco (ver secção 4.8).

Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina devem ser avaliados antes do início do tratamento com eltrombopag, a cada duas semanas durante o período de ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. O eltrombopag inibe o UGT1A1 e o OATP1B1, o que pode levar a hiperbilirrubinemia indireta. Se a bilirrubina estiver aumentada deverá ser feito fracionamento. Os testes séricos hepáticos alterados deverão ser reavaliados após 3 – 5 dias. Se as alterações se confirmarem, os testes séricos hepáticos deverão ser monitorizados até que as alterações se resolvam, estabilizem ou regressem aos valores iniciais. O tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado se os níveis de ALT aumentarem (≥ 3 vezes o limite superior do normal [x o LSN] em doentes com função hepática normal, ou ≥ 3 x o valor inicial ou > 5 x o LSN, o que for mais baixo, em doentes com aumentos pré-tratamento nas transaminases) e forem:

- progressivos, ou
- persistentes por ≥ 4 semanas, ou
- acompanhados por um aumento da bilirrubina direta, ou
- acompanhados por sintomas clínicos de dano hepático ou evidência de descompensação hepática.

Devem tomar-se precauções ao administrar eltrombopag a doentes com doença hepática. Em doentes com PTI e AAG deve ser usada uma dose inicial inferior de eltrombopag. É necessário monitorizar de perto ao administrar a doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2).

Descompensação hepática (utilização com interferão)

Descompensação hepática em doentes com hepatite C crónica: É necessário monitorizar os doentes com níveis baixos de albumina ($\leq 35\text{ g/l}$) ou com pontuação do MELD ≥ 10 na linha de base.

Os doentes com VHC crónico com cirrose hepática podem estar em risco de descompensação hepática quando recebem terapêutica com interferão alfa. Em dois estudos clínicos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC, ocorreu descompensação hepática (ascites, encefalopatia hepática, hemorragia de varizes, peritonite bacteriana espontânea) mais frequentemente no grupo do eltrombopag (11%) do que no grupo do placebo (6%). Em doentes com níveis de albumina baixos ($\leq 35\text{ g/l}$) ou com pontuação MELD ≥ 10 na linha de base, existiu um risco 3-vezes superior de

descompensação hepática e um aumento no risco de acontecimento adverso fatal comparado com os doentes com doença hepática menos avançada. Além disso, os benefícios do tratamento, em termos de proporção, para atingir a RVM foram modestos quando comparados com o placebo nestes doentes (especialmente naqueles com albumina na linha de base $\leq 35\text{ g/l}$) comparados com o grupo global. Eltrombopag só deve ser administrado a esses doentes após a consideração cuidada dos benefícios esperados em comparação com os riscos. Os doentes com estas características devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de descompensação hepática. Deve consultar-se o resumo das características do medicamento do respetivo interferão para critérios de descontinuação. A terapêutica com eltrombopag deve ser concluída quando a terapêutica antiviral é descontinuada devido a descompensação hepática.

Complicações trombóticas/tromboembólicas

Em estudos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC a receber terapêutica com base na utilização do interferão ($n=1439$), 38 dos 955 doentes (4%) tratados com eltrombopag e 6 dos 484 doentes (1%) no grupo do placebo sofreram ETE. As complicações trombóticas/ tromboembólicas notificadas incluíram episódios venosos e arteriais. A maioria dos ETE não foram graves e resolveram-se no final do estudo. Trombose da veia porta foi o ETE mais frequente em ambos os grupos de tratamento (2% nos doentes tratados com eltrombopag *versus* <1% para placebo). Não foram observadas relações temporais específicas entre o início do tratamento e o acontecimento de ETE. Os doentes com níveis de albumina baixos ($\leq 35\text{ g/l}$) ou MELD ≥ 10 tiveram um risco 2-vezes superior de ETE do que os com níveis de albumina mais elevados; os doentes com idade ≥ 60 anos tiveram um risco 2-vezes superior de ETE comparados com os doentes mais jovens. Eltrombopag só deve ser administrado a esses doentes após a consideração cuidada dos benefícios esperados em comparação com os riscos. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para sinais e sintomas de ETE.

Verificou-se um aumento do risco de ETE em doentes com doença hepática crónica (DHC) tratados com 75 mg de eltrombopag uma vez por dia durante 2 semanas, na preparação para procedimentos invasivos. Dos 143 doentes adultos com DHC que receberam eltrombopag, seis (4%) sofreram ETE (todos no sistema da veia porta) e dois (1%) dos 145 doentes do grupo placebo sofreram ETE (um no sistema veia porta e outro enfarte do miocárdio). Cinco dos 6 doentes tratados com eltrombopag sofreram complicações trombóticas com contagem de plaquetas $>200\,000/\mu\text{l}$ nos 30 dias seguintes, após a última dose de eltrombopag. O eltrombopag não é indicado para o tratamento de trombocitopenia nos doentes com doença hepática crónica na preparação de procedimentos invasivos.

Nos estudos clínicos do eltrombopag na PTI, foram observados eventos trombembólicos com contagens de plaquetas normais e baixas. Devem tomar-se precauções quando se administra eltrombopag a doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo incluídos mas não limitados a fatores de risco adquiridos (por ex., deficiência em ATIII, síndrome antifosfolipídica) ou hereditários (fator V de Leiden), idade avançada, doentes com períodos prolongados de imobilização, doenças malignas, contracetivos e terapêutica hormonal de substituição, cirurgia/ trauma, obesidade e tabagismo. A contagem de plaquetas deverá ser monitorizada cuidadosamente e deverá considerar-se redução da dose ou descontinuação do tratamento com eltrombopag se a contagem de plaquetas exceder os níveis alvo (ver secção 4.2). Deverá considerar-se a relação risco-benefício em doentes com risco de ETE de qualquer etiologia.

Não foi identificado qualquer caso de ETE num estudo clínico em AAG refratária, no entanto o risco destes eventos não pode ser excluído nesta população de doentes devido ao número limitado de doentes expostos. Uma vez que a dose mais elevada autorizada está indicada para doentes com AAG (150 mg/dia) e tendo em conta a natureza da reação, podem-se esperar ETE nesta população de doentes.

Eltrombopag não deverá ser utilizado em doentes com PTI com insuficiência hepática (pontuação ≥ 5 na escala de Child-Pugh) a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose

da veia porta. Quando o tratamento é considerado apropriado, devem tomar-se precauções ao administrar eltrombopag a doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.2 e 4.8).

Hemorragia após descontinuação de eltrombopag

É provável que haja recorrência da trombocitopenia em doentes com PTI após a descontinuação do tratamento com eltrombopag. Os valores da contagem de plaquetas regressam aos valores da linha de base em cerca de 2 semanas após a descontinuação de eltrombopag, na maioria dos doentes, o que aumenta o risco de hemorragia podendo, nalguns casos, precipitar hemorragia. Este risco é aumentado se o tratamento com eltrombopag for descontinuado na presença de anticoagulantes ou antiplaquetários. No caso de se descontinuar o tratamento com eltrombopag, recomenda-se que se reinicie o tratamento da PTI de acordo com as normas orientadoras atuais de tratamento. Uma decisão médica adicional pode incluir a cessação da terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária, reversão da anticoagulação ou suporte plaquetário. A contagem de plaquetas deverá ser monitorizada semanalmente por 4 semanas após a descontinuação de eltrombopag.

Nos estudos clínicos de VHC, foi notificada uma maior incidência de hemorragia gastrointestinal, incluindo casos graves e fatais, após a descontinuação do peginterferão, da ribavirina e do eltrombopag. Após a descontinuação da terapêutica, os doentes devem ser monitorizados para sinais ou sintomas de hemorragia gastrointestinal.

Formação de reticulina da medula óssea e risco de fibrose da medula óssea

O eltrombopag pode aumentar o risco de desenvolvimento ou progressão de fibras de reticulina da medula óssea. A relevância deste dado, tal como para outros agonistas do receptor da trombopoietina (R-TPO), não está ainda estabelecida.

Antes do início do tratamento com eltrombopag, deverá examinar-se cuidadosamente o esfregaço de sangue periférico por forma a estabelecer um nível de base de alterações morfológicas celulares. Após a identificação de uma dose estável de eltrombopag deverá fazer-se mensalmente o hemograma completo com contagem diferencial de glóbulos brancos. Se forem observadas células imaturas ou displásicas, o esfregaço de sangue periférico deverá ser examinado quanto ao aparecimento de novas alterações morfológicas ou o seu agravamento (por ex. eritrócitos nucleados ou em forma de lágrima, glóbulos brancos imaturos ou citopenia(s)). Se o doente desenvolver novas anomalias morfológicas, o seu agravamento ou citopenia, o tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado e deverá considerar-se uma biópsia da medula óssea, incluindo coloração para a fibrose.

Progressão de síndrome mielodisplásica (SMD) existente

Existe uma preocupação teórica de que os agonistas R-TPO possam estimular a progressão de patologias hematológicas pré-existentes tais como a SMD. Os agonistas R-TPO são fatores de crescimento que levam à expansão das células progenitoras da trombopoiese, à sua diferenciação e à produção de plaquetas. O R-TPO é predominantemente expresso na superfície das células da linhagem mielóide.

Em estudos clínicos com agonistas R-TPO em doentes com SMD foram observados casos de aumentos transitórios na contagem de células blásticas e foram reportados casos de progressão de SMD para leucemia mielóide aguda (LMA).

O diagnóstico de PTI ou AAG em doentes adultos e idosos deve ser confirmado pela exclusão de outras entidades clínicas que apresentam trombocitopenia, devendo ser excluído, em particular, o diagnóstico de SMD. Ao longo da evolução da doença e do tratamento, deve ser considerada a realização de aspirado e biópsia da medula óssea, especialmente em doentes com idade superior a 60 anos, em doentes com sintomas sistémicos ou com sinais anómalos, tais como aumento das células blásticas periféricas.

A eficácia e segurança de Revolade não foram ainda estabelecidas para o tratamento de trombocitopenia devida a SMD. Fora do contexto dos estudos clínicos, o Revolade não deve ser utilizado no tratamento de trombocitopenia devida a SMD.

Anomalias citogenéticas e progressão para SMD/LMA em doentes com AAG

Sabe-se que ocorrem anomalias citogenéticas em doentes com AAG. Desconhece-se se o eltrombopag aumenta o risco de anomalias citogenéticas em doentes com AAG. No estudo clínico de fase II em doentes com AAG refratária tratados com eltrombopag com uma dose inicial de 50 mg/dia (escalada a cada 2 semanas até um máximo de 150 mg/dia) (ELT112523), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 17,1% dos doentes adultos [7/41 (4 dos quais tinham alterações no cromossoma 7)]. A mediana de tempo no estudo até uma anomalia citogenética foi 2,9 meses.

No estudo de fase II de AAG refratária com eltrombopag numa dose de 150 mg/dia (com modificações relacionadas com a raça ou idade tal como indicado) (ELT116826), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 22,6% dos doentes adultos [7/31 (em que 3 deles apresentaram alterações no cromossoma 7)]. Todos os 7 doentes apresentaram uma citogenética normal na linha de base. Seis doentes apresentaram anomalia citogenética no Mês 3 da terapêutica com eltrombopag e um doente apresentou anomalia citogenética no Mês 6.

Em estudos clínicos com eltrombopag em AAG, 4% dos doentes (5/133) foram diagnosticados com SMD. A mediana de tempo até ao diagnóstico foi 3 meses após o início do tratamento com eltrombopag.

Para doentes com AAG refratária a ou muito tratada com terapêutica imunossupressora prévia, recomenda-se aspiração da medula óssea para avaliação citogenética antes de iniciar eltrombopag, aos 3 meses de tratamento e em intervalos de 6 meses a partir daí. Se forem detetadas novas anomalias citogenéticas, deve ponderar-se se a continuação de eltrombopag é adequada.

Alterações oculares

Foram observadas cataratas em estudos toxicológicos com eltrombopag em roedores (ver secção 5.3). Em estudos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC a receber terapêutica com interferão (n=1439), foi notificada progressão da(s) catarata(s) pré-existente(s) na linha de base ou incidente de cataratas em 8% no grupo do eltrombopag e em 5% no grupo do placebo. Foram notificadas hemorragias retinianas, principalmente de Grau 1 ou 2, em doentes com VHC a receber interferão, ribavirina e eltrombopag (2% no grupo de eltrombopag e 2% no grupo de placebo). As hemorragias ocorreram na superfície da retina (pré-retiniana), por baixo da retina (sub-retiniana) ou no interior do tecido da retina. Recomenda-se a monitorização oftalmica de rotina dos doentes.

Prolongamento do intervalo QT/QTc

Um estudo do intervalo QTc em voluntários saudáveis com a posologia de 150 mg de eltrombopag por dia não revelou um efeito clinicamente significativo na repolarização cardíaca. Foi notificado prolongamento do intervalo QTc em estudos clínicos de doentes com PTI e doentes trombocitopénicos com VHC. Desconhece-se qual o significado clínico destes acontecimentos de prolongamento do intervalo QTc.

Perda de resposta ao eltrombopag

Uma perda de resposta ou falência na manutenção da resposta plaquetária com o tratamento com eltrombopag no intervalo de doses recomendado, deve desencadear a pesquisa imediata de fatores causais, incluindo aumento da reticulina da medula óssea.

População pediátrica

As advertências e precauções acima mencionadas para PTI também são aplicáveis à população pediátrica.

Interferência com testes laboratoriais

Eltrombopag é muito colorido pelo que tem o potencial de interferir em alguns testes laboratoriais. Foi notificada descoloração do soro e interferência nos testes de bilirrubina total e creatinina em doentes a tomar Revolade. Se os resultados laboratoriais e as observações clínicas forem inconsistentes, a repetição do teste utilizando outro método pode ajudar a determinar a validade do resultado.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do eltrombopag noutros medicamentos

Inibidores da HMG CoA redutase

A administração de 75 mg de eltrombopag uma vez por dia durante 5 dias, com uma dose única de 10 mg de rosuvastatina, substrato do OATP1B e BCRP, a 39 adultos saudáveis levou ao aumento dos valores plasmáticos de rosuvastatina C_{max} 103% (intervalo de confiança [IC] 90%: 82%, 126%) e $AUC_{0-\infty}$ 55% (IC 90%: 42%, 69%). Prevêem-se também interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina. Deverá considerar-se uma redução da dose das estatinas quando administradas concomitantemente com eltrombopag, com cuidadosa monitorização das suas reações adversas (ver secção 5.2).

Substratos OATP1B1 e BCRP

A administração concomitante de eltrombopag e substratos OATP1B1 (por ex. metotrexato) e BCRP (por ex. topotecano e metotrexato) deve ser realizada com precaução (ver secção 5.2).

Substratos do citocromo P450

Em estudos utilizando microssomas hepáticos humanos, o eltrombopag (até 100 μ M) não mostrou inibição *in vitro* das enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 e 4A9/11 e foi inibidor do CYP2C8 e CYP2C9, medido utilizando paclitaxel e diclofenac como substratos sonda. A administração durante 7 dias de 75 mg uma vez por dia de eltrombopag a 24 homens saudáveis não inibiu ou induziu o metabolismo dos substratos sonda para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), ou 3A4 (midazolam) nos humanos. Não se esperam interações clinicamente significativas com a administração concomitante de eltrombopag e substratos CYP450 (ver secção 5.2).

Inibidores da protease do VHC

Não é necessário ajustar a dose quando a administração de eltrombopag é concomitante com telaprevir ou boceprevir. A administração concomitante de uma dose única de 200 mg de eltrombopag com 750 mg de telaprevir a cada 8 horas não alterou a exposição plasmática do telaprevir.

A coadministração de uma dose única de 200 mg de eltrombopag com 800 mg de boceprevir a cada 8 horas não alterou os valores plasmáticos de $AUC_{(0-t)}$ do boceprevir, mas aumentou 20% os valores da

C_{\max} , e diminuiu 32% os valores da C_{\min} . Não foi estabelecido o significado clínico da diminuição da C_{\min} , é recomendado um aumento da monitorização clínica e laboratorial para a supressão de VHC.

Efeito de outros medicamentos no eltrombopag

Ciclosporina

Observou-se uma redução na exposição a eltrombopag com a administração concomitante de 200 mg e 600 mg de ciclosporina (um inibidor da BCRP). A co-administração de 200 mg de ciclosporina diminuiu a C_{\max} e a $AUC_{0-\infty}$ do eltrombopag em 25% e 18%, respectivamente. A co-administração de 600 mg de ciclosporina diminuiu a C_{\max} e a $AUC_{0-\infty}$ do eltrombopag em 39% e 24%, respectivamente. O ajuste de dose de eltrombopag é permitido durante o tratamento com base na contagem de plaquetas do doente (ver secção 4.2). A contagem de plaquetas deve ser monitorizada pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas quando o eltrombopag é administrado com ciclosporina. A dose de eltrombopag pode ter de ser aumentada com base nestas contagens de plaquetas.

Catiões polivalentes (quelação)

O eltrombopag forma quelatos com catiões polivalentes como o ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco. A administração de uma dose única de 75 mg de eltrombopag com um antiácido contendo um catião polivalente (1524 mg de hidróxido de alumínio e 1425 mg de carbonato de magnésio) diminuiu os valores plasmáticos de eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ em 70% (IC 90%: 64%, 76%) e C_{\max} em 70% (IC 90%: 62%, 76%). Eltrombopag deve ser tomado pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da ingestão de produtos tais como antiácidos, lacticínios ou suplementos minerais contendo catiões polivalentes para evitar uma redução significativa da absorção do eltrombopag devido a quelação (ver secções 4.2 e 5.2).

Lopinavir/ritonavir

A administração concomitante de eltrombopag com lopinavir/ritonavir pode causar uma diminuição na concentração do eltrombopag. Um estudo em 40 voluntários saudáveis mostrou que a administração concomitante de uma dose única de 100 mg de eltrombopag com doses repetidas de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir duas vezes por dia resultou numa redução da $AUC_{0-\infty}$ plasmática do eltrombopag em 17% (IC 90%: 6,6%, 26,6%). Por este motivo, a administração concomitante de eltrombopag com lopinavir/ritonavir deverá fazer-se com precaução. A contagem de plaquetas deverá monitorizar-se cuidadosamente por forma a assegurar uma gestão adequada da dose de eltrombopag, quando a terapêutica LPV/RTV é iniciada ou descontinuada.

Inibidores e indutores do CYP1A2 e CYP2C8

O eltrombopag é metabolizado através de várias vias incluindo o CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, e UGT1A3 (ver secção 5.2). É pouco provável que os medicamentos que inibem ou induzem uma única enzima afetem significativamente as concentrações plasmáticas de eltrombopag; enquanto os medicamentos que inibem ou induzem múltiplas enzimas têm o potencial para aumentar (por ex. fluvoxamina) ou diminuir (por ex. rifampicina) as concentrações de eltrombopag.

Inibidores da protease do VHC

Os resultados de um estudo de interação farmacocinética (PK) fármaco-fármaco mostram que a coadministração de doses repetidas de 800 mg de boceprevir a cada 8 horas ou 750 mg de telaprevir a cada 8 horas com uma dose única de 200 mg de eltrombopag não alterou a exposição plasmática do eltrombopag numa extensão clinicamente significativa.

Medicamentos para tratamento da PTI

Nos estudos clínicos realizados, os medicamentos utilizados no tratamento da PTI em associação a eltrombopag incluíram corticosteroides, danazol, e/ou azatioprina, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e imunoglobulina anti-D. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada quando o eltrombopag é associado a outros medicamentos para o tratamento da PTI, de modo a evitar contagens de plaquetas fora do intervalo de referência recomendado (ver secção 4.2).

Interação com alimentos

A administração de eltrombopag na forma de comprimidos ou pó para suspensão oral com uma refeição rica em cálcio (por ex. uma refeição incluindo lacticínios) reduziu significativamente a $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} plasmática de eltrombopag. Contrariamente, a administração de eltrombopag 2 horas antes ou 4 horas depois de uma refeição rica em cálcio ou com alimentos com pouco cálcio [<50 mg de cálcio] não alterou a exposição plasmática de eltrombopag de forma clinicamente significativa (ver secções 4.2).

A administração de uma dose única de 50 mg de eltrombopag, em forma de comprimido, com um pequeno-almoço rico em calorias, com muita gordura incluindo lacticínios, reduziu os valores plasmáticos $AUC_{0-\infty}$ média de eltrombopag em 59% e C_{max} média em 65%.

A administração de uma dose única de 25 mg de eltrombopag, em forma de pó para suspensão oral, com uma refeição rica em cálcio, com teores de gordura e calorias moderados reduziu os valores plasmáticos de eltrombopag de $AUC_{0-\infty}$ média em 75% e C_{max} média em 79%. Esta redução foi atenuada quando uma dose única de 25 mg de eltrombopag pó para suspensão oral foi administrada 2 horas antes de uma refeição rica em cálcio (a $AUC_{0-\infty}$ média foi reduzida em 20% e a C_{max} média em 14%).

Alimentos com baixo teor de cálcio (<50 mg de cálcio) incluindo fruta, fiambre magro, carne de vaca e sumo de fruta sem suplementos (sem aditivos de cálcio, magnésio ou ferro), leite de soja sem suplementos e cereais sem suplementos não tiveram impacto significativo na exposição plasmática de eltrombopag, independentemente do seu teor em calorias e gordura (ver secções 4.2 e 4.5).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do eltrombopag em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Revolade não é recomendado durante a gravidez.

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

Revolade não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar, que não usem contraceтивos.

Amamentação

Desconhece-se se o eltrombopag/ metabolitos são excretados no leite materno. Estudos em animais mostraram que é provável que haja excreção de eltrombopag no leite materno (ver secção 5.3); como tal, não se pode excluir o risco para o lactente. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Revolade tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A fertilidade não foi afetada nos ratos do sexo masculino ou feminino em exposições que foram comparáveis às dos humanos. Contudo, não se pode excluir um risco para os humanos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de eltrombopag sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Deve ter-se em consideração o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de eltrombopag, incluindo tonturas e falta de concentração quando se avalia a capacidade do doente para realizar tarefas que necessitam de julgamento, capacidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Trombocitopenia imune em doentes adultos e pediátricos

O perfil de segurança de Revolade foi avaliado em doentes adultos (N=763) através de estudos conjuntos duplamente cegos, controlados com placebo TRA100773A e B, TRA102537 (RAISE) e TRA113765, nos quais 403 doentes foram expostos a Revolade e 179 a placebo, adicionalmente a dados dos estudos abertos já finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) e TRA112940 (ver secção 5.1). Os doentes receberam a medicação do estudo até 8 anos (no EXTEND). As reações adversas graves mais importantes foram hepatotoxicidade e eventos trombembólicos/trombóticos. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes incluíram náuseas, diarreia, aumento da alanina aminotransferase e dorsalgia.

A segurança do Revolade em doentes pediátricos (1 a 17 anos de idade) com PTI previamente tratada foi demonstrada em dois estudos (N=171) (ver secção 5.1). O PETIT2 (TRA115450) foi um estudo com duas partes, duplamente cego e aberto, aleatorizado e controlado com placebo. Os doentes foram aleatorizados 2:1 e receberam Revolade (n=63) ou placebo (n=29) até 13 semanas no período aleatorizado do estudo. O PETIT (TRA108062) foi um estudo com três partes, coorte sequencial, aberto e duplamente cego, aleatorizado e controlado com placebo. Os doentes foram aleatorizados 2:1 e receberam Revolade (n=44) ou placebo (n=21), até 7 semanas. O perfil de reações adversas foi comparável ao observado em adultos com algumas reações adversas adicionais, assinaladas ♦ na tabela abaixo. As reações adversas mais frequentes em doentes pediátricos com PTI com 1 ano de idade e mais (\geq % e mais do que placebo) foram infecção do aparelho respiratório superior, nasofaringite, tosse, pirexia, dor abdominal, dor orofaríngea, dor de dentes e rinorreia.

Trombocitopenia com infecção VHC em doentes adultos

O ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 tratados com eltrombopag) e ENABLE 2 (TPL108390 n=805) foram estudos multicéntricos aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, para avaliar a eficácia e segurança de Revolade em doentes trombocitopénicos com infecção VHC que eram elegíveis para iniciarem terapêutica antiviral. Nos estudos VHC a população de segurança consistia em todos os doentes aleatorizados que receberam medicamento experimental com dupla ocultação durante a Parte 2 do ENABLE 1 (tratamento com Revolade n=450, tratamento com placebo n=232) e ENABLE 2 (tratamento com Revolade n=506, tratamento com placebo n=252). Os doentes são analisados de acordo com o tratamento que receberam (população total de segurança com dupla ocultação, Revolade n=955 e placebo n=484). As reacções adversas graves mais importantes identificadas foram hepatotoxicidade e eventos trombembólicos/trombóticos. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes incluíram: dor de cabeça, anemia, diminuição do apetite, tosse, náuseas, diarreia, hiperbilirrubinemia, alopecia, prurido, mialgia, pirexia, fadiga, estado gripal, astenia, arrepios e edema.

Anemia aplástica grave em doentes adultos

A segurança de Revolade em doentes adultos com AAG foi avaliada num estudo aberto de grupo único (N=43) no qual 11 doentes (26%) foram tratados durante >6 meses e 7 doentes (16%) foram tratados durante >1 ano (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes incluíram: dor de cabeça, tonturas tosse, dor orofaríngea, rinorreia, náuseas, diarreia, dor abdominal, aumento das transaminases, artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, fadiga e pirexia.

Anemia aplástica grave na população pediátrica

A segurança de Revolade em doentes pediátricos com AAG refratária/recidivante (coorte A; n=14) ou sem tratamento prévio (coorte B; n=37) é avaliada num estudo em curso de escalonamento de dose intra-doente, em regime aberto, não controlado (total N=51) (ver também secção 5.1 para detalhes do estudo). Acontecimentos adversos com especial interesse, incluindo lesão renal aguda, hepatotoxicidade, acontecimentos tromboembólicos e evolução clonal ou anomalia citogenética, foram notificados em 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%), e 1 (2,0%) doentes, respetivamente. Em geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas observadas para eltrombopag em doentes pediátricos com AAG foram consistentes com as observadas em doentes adultos com AAG.

Lista das reações adversas

As reações adversas nos estudos em adultos com PTI (N=763), nos estudos pediátricos com PTI (N=171), nos estudos em VHC (N=1520), no estudo em adultos com AAG (N=43), no estudo em AAG pediátrica (N=51) e notificações após comercialização estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA e por frequência (Tabelas 4, 5 e 6). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, encontrando-se primeiro as mais frequentes. As categorias de frequência correspondentes são definidas utilizando a seguinte convenção (CIOMS III) para cada reação adversa: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas na população do estudo de PTI

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringite*, infecção do trato respiratório superior*
	Frequentes	Faringite, gripe, herpes oral, pneumonia, sinusite, amigdalite, infecção do trato respiratório, gengivite
	Pouco frequentes	Infecção da pele
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Pouco frequentes	Cancro rectossigmóide
	Frequentes	Anemia, eosinofilia, leucocitose, trombocitopenia, redução da hemoglobina, redução da contagem de glóbulos brancos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Anisocitose, anemia hemolítica, mielocitose, aumento da contagem de neutrófilos em banda, presença de mielócitos, aumento da contagem de plaquetas, aumento da hemoglobina
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade

Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocaliemia, redução do apetite, aumento do ácido úrico no sangue
	Pouco frequentes	Anorexia, gota, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbação do sono, depressão
	Pouco frequentes	Apatia, humor modificado, crises de choro
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Parestesias, hipoestesia, sonolência, enxaqueca
	Pouco frequentes	Tremores, perturbações do equilíbrio, disestesia, hemiparesia, enxaqueca com aura, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, deficiência da fala, neuropatia tóxica, cefaleia vascular
Afeções oculares	Frequentes	Olho seco, visão turva, dor ocular, acuidade visual diminuída
	Pouco frequentes	Opacidades do cristalino, astigmatismo, catarata cortical, hipersecreção lacrimal, hemorragia retiniana, epiliopatia do pigmento da retina, insuficiência visual, provas de acuidade visual anormais, blefarite e queratoconjuntivite seca
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Dor de ouvidos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	Taquicardia, enfarte do miocárdio agudo, perturbação cardiovascular, cianose, taquicardia sinusal, intervalo QT prolongado (ECG)
Vasculopatias	Frequentes	Trombose venosa profunda, hematoma, rubor quente
	Pouco frequentes	Embolia, tromboflebite superficial, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse *
	Frequentes	Dor orofaríngea*, rinorreia*
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar, enfarte pulmonar, desconforto nasal, formação de vesículas orofaríngeas, afeção sinusitica, síndrome de apneia do sono
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia
	Frequentes	Úlceras na boca, dor de dentes*, vômitos, dor abdominal*, hemorragia bucal, flatulência * Muito frequente em PTI pediátrica
	Pouco frequentes	Boca seca, glossodinia, hipersensibilidade dolorosa do abdômen, fezes descoradas, intoxicação alimentar, evacuações frequentes, hematemesse, mal-estar bucal
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada†
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada†, hiperbilirrubinemia, função hepática anormal
	Pouco frequentes	Colestase, lesão hepática, hepatite, lesão hepática induzida por fármacos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, alopecia, hiperidrose, prurido generalizado, petequias
	Pouco frequentes	Urticária, dermatose, suores frios, eritema, melanose, alteração da pigmentação, descoloração da pele, exfoliação cutânea

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dorsalgia
	Frequentes	Mialgia, espasmo muscular, dor musculosquelética, dor óssea
	Pouco frequentes	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Proteinúria, creatininemia aumentada, microangiopatia trombótica com insuficiência renal [‡]
	Pouco frequentes	Insuficiência renal, leucocitúria, nefrite de lúpus, noctúria, ureia no sangue aumentada, razão de proteína/creatinina na urina aumentada
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Pirexia*, dor no peito, astenia *Muito frequente em PTI pediátrica
	Pouco frequentes	Sensação de calor, hemorragia no local da punção do vaso sanguíneo, sensação de nervosismo, inflamação de ferida, mal-estar geral, sensação de corpo estranho
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Fosfatase alcalina no sangue aumentada
	Pouco frequentes	Albuminemia aumentada, proteínas totais aumentadas, albuminemia diminuída, pH da urina aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Queimadura solar

* Reações adversas adicionais observadas nos estudos pediátricos (1 a 17 anos de idade).
 † O aumento da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase pode ocorrer em simultâneo embora com uma menor frequência.
 ‡ Termo agrupado com termos preferenciais lesão renal aguda e insuficiência renal.

Tabela 5 Reações adversas na população do estudo de VHC (em associação com terapêutica antiviral com interferão e ribavirina)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Frequentes	Infeção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, bronquite, nasofaringite, gripe, herpes oral
	Pouco frequentes	Gastroenterite, faringite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Frequentes	Neoplasia hepática maligna
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
	Frequentes	Linfopenia
	Pouco frequentes	Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Hiperglicemia, perda anormal de peso

Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, ansiedade, perturbação do sono
	Pouco frequentes	Estado confusional, agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas, distúrbios na atenção, disgeusia, encefalopatia hepática, letargia, comprometimento da memória, parestesia
Afeções oculares	Frequentes	Cataratas, exsudados retinianos, olho seco, icterícia ocular, hemorragia retiniana
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia, dor orofaríngea, dispneia de esforço, tosse produtiva
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia
	Frequentes	Vômitos, ascites, dor abdominal, dor abdominal alta, dispepsia, boca seca, obstipação, distensão abdominal, dor de dentes, estomatite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, mal-estar abdominal, varizes esofágicas
	Pouco frequentes	Hemorragia de varizes esofágicas, gastrite, estomatite aftosa
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia, icterícia, lesão hepática induzida por fármacos
	Pouco frequentes	Trombose da veia porta, insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Prurido
	Frequentes	Erupção cutânea, pele seca, eczema, eritema, hiperidrose, prurido generalizado, alopecia
	Pouco frequentes	Lesão da pele, descoloração da pele, hiperpigmentação da pele, suores noturnos
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Pouco frequentes	Artralgia, espasmos musculares, dorsalgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor óssea
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Microangiopatia trombótica com insuficiência renal aguda [†] , disúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia, fadiga, estado gripal, astenia, arrepios
	Frequentes	Irritabilidade, dor, mal-estar geral, reação no local da injeção, dor torácica não cardíaca, edema, edema periférico
	Pouco frequentes	Prurido no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, mal-estar torácico

Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Bilirrubina aumentada, peso diminuído, contagem dos glóbulos brancos diminuída, concentração de hemoglobina diminuída, número de neutrófilos diminuído, relação normalizada internacional aumentada, tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado, glicemia aumentada, albuminemia aumentada
	Pouco frequentes	Intervalo QT prolongado (ECG)
† Termo agrupado com termos preferenciais oligúria, falência renal e disfunção renal.		

Tabela 6 Reações adversas na população do estudo de AAG

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Neutropenia, enfarte esplénico
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Sobrecarga de ferro, diminuição do apetite, hipoglicemias, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade, depressão
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia, tonturas
	Frequentes	Síncope
Afeções oculares	Frequentes	Secura ocular, catarata, icterícia ocular, visão turva, diminuição da visão, flocos vítreos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse, dor orofaríngea, rinorreia
	Frequentes	Epistaxe
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, dor abdominal
	Frequentes	Formação de vesículas na mucosa oral, dor oral, vômitos, desconforto abdominal, obstipação, hemorragia gengival, distensão abdominal, disfagia, descoloração das fezes, edema da língua, distúrbio da motilidade intestinal, flatulência
Afeções hepatobiliáres	Muito frequentes	Aumento das transaminases
	Frequentes	Aumento da bilirrubina sanguínea (hiperbilirubinemia), icterícia
	Desconhecido	Lesão hepática induzida por fármacos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Petéquias, erupção cutânea, prurido, urticária, lesões cutâneas, erupção macular
	Desconhecido	Descoloração da pele, hiperpigmentação da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares
	Frequentes	Dor nas costas, mialgia, dor óssea
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Cromatúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, pirexia, arrepios
	Frequentes	Astenia, edema periférico, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos trombembólicos/trombóticos (ETE)

Em 3 ensaios clínicos controlados e 2 não controlados em doentes adultos com PTI, a receber eltrombopag (n=446), 17 doentes sofreram um total de 19 ETE, que incluíram (em ordem decrescente de ocorrência) trombose venosa profunda (n=6), embolismo pulmonar (n=6), enfarte do miocárdio agudo (n=2), enfarte cerebral (n=2), embolismo (n=1) (ver secção 4.4).

Num estudo controlado com placebo (n=288, População de Segurança), após 2 semanas de tratamento para preparação de procedimentos invasivos, 6 dos 143 (4%) doentes adultos com doença hepática crónica que receberam eltrombopag, sofreram 7 ETE no sistema da veia porta e 2 dos 145 (1%) doentes no grupo placebo sofreram 3 ETE. Cinco dos 6 doentes tratados com eltrombopag sofreram ETE com contagem de plaquetas >200 000/ μ l

Não foram identificados fatores de risco específicos nos doentes que sofreram ETE com a exceção da contagem de plaquetas \geq 200 000/ μ l (ver secção 4.4).

Em estudos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC (n=1439), 38 dos 955 doentes (4%) tratados com eltrombopag experimentaram um ETE e 6 dos 484 doentes (1%) no grupo do placebo verificaram ETE. Trombose da veia porta foi o ETE mais frequente em ambos os grupos de tratamento (2% nos doentes tratados com eltrombopag *versus* <1% para placebo) (ver secção 4.4). Os doentes com níveis de albumina baixos (\leq 35 g/l) ou MELD \geq 10 tiveram um risco 2-vezes superior de ETE do que os com níveis de albumina mais elevados; os doentes com idade \geq 60 anos tiveram um risco 2-vezes superior de ETE comparados com os doentes mais jovens.

Descompensação hepática (utilização com interferão)

Os doentes com VHC crónico com cirrose podem estar em risco de descompensação hepática quando recebem terapêutica com interferão alfa. Em 2 estudos clínicos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC, foi notificada descompensação hepática (ascites, encefalopatia hepática, hemorragia de varizes, peritonite bacteriana espontânea) mais frequentemente no grupo do eltrombopag (11%) do que no grupo do placebo (6%). Em doentes com níveis de albumina baixos (\leq 35 g/l) ou com pontuação do MELD \geq 10 na linha de base, existiu um risco 3-vezes superior de descompensação hepática e um aumento no risco de acontecimento adverso fatal comparado com os doentes com doença hepática menos avançada. Eltrombopag só deve ser administrado a esses doentes após a consideração cuidada dos benefícios esperados em comparação com os riscos. Os doentes com estas características devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de descompensação hepática (ver secção 4.4).

Hepatotoxicidade

Nos estudos clínicos controlados na PTI crónica com eltrombopag, foram observados aumentos séricos da ALT, AST e da bilirrubina (ver secção 4.4).

Estes aumentos foram geralmente leves (Grau 1-2), reversíveis e não acompanhados por sintomas clinicamente significativos que pudessem indicar insuficiência hepática. Nos 3 estudos controlados com placebo em adultos com PTI crónica, 1 doente no grupo de placebo e 1 doente no grupo com eltrombopag tiveram uma alteração de Grau 4 no teste de anomalias hepáticas. Em dois estudos controlados com placebo em doentes pediátricos (de 1 a 17 anos de idade) com PTI crónica, foi notificada ALT \geq 3 x LSN em 4,7% e 0% dos grupos de eltrombopag e placebo, respectivamente.

Em 2 estudos clínicos controlados em doentes com VHC, foi notificada ALT ou AST \geq 3 x LSN em 34% e 38% dos grupos de eltrombopag e placebo, respectivamente. A maioria dos doentes a receber eltrombopag em associação com terapêutica com peginterferão / ribavirina irão apresentar hiperbilirrubinemia indireta. No geral, foi notificada bilirrubina total \geq 1,5 x LSN em 76% e 50% nos grupos de eltrombopag e placebo, respectivamente.

Num estudo na AAG refratária, em monoterapia, de fase II, aberto e de grupo único, foram notificadas ALT ou AST >3 x LSN juntamente com bilirrubina total (indireta) >1,5 x LSN em 5% dos doentes. Observou-se bilirrubina total >1,5 x LSN em 14% dos doentes.

Trombocitopenia após descontinuação do tratamento

Nos 3 estudos clínicos controlados de PTI foram observadas diminuições transitórias na contagem de plaquetas abaixo dos níveis basais após descontinuação do tratamento, em 8% do grupo com eltrombopag e 8% do grupo placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

Aumento da reticulina da medula óssea

Em todo o programa, nenhum doente teve evidência de alterações da medula óssea clinicamente relevantes ou resultados clínicos que pudessem indicar disfunção da medula óssea. Num pequeno número de doentes com PTI, o tratamento com eltrombopag foi descontinuado devido a reticulina da medula óssea (ver secção 4.4).

Anomalias citogenéticas

No estudo clínico de fase II na AAG refratária com eltrombopag com uma dose incial de 50 mg/dia (escalada a cada 2 semanas até um máximo de 150 mg/dia) (ELT112523), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 17,1% dos doentes adultos [7/41 (em que 4 deles apresentavam alterações no cromossoma 7)]. O tempo médio no estudo para o aparecimento de uma anomalia citogenética foi de 2,9 meses.

No estudo clínico de fase II na AAG refratária com eltrombopag numa dose de 150 mg/dia (com modificações relacionadas com a raça ou idade como referido) (ELT116826), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 22,6% dos doentes adultos [7/31 (em que 3 deles apresentavam alterações no cromossoma 7)]. Todos os 7 doentes tinham uma citogenética normal na linha de base. Seis doentes tinham anomalia citogenética no Mês 3 da terapêutica com eltrombopag e um doente tinha anomalia citogenética ao Mês 6.

Neoplasias hematológicas

No estudo aberto, de grupo único em AAG, três (7%) doentes foram diagnosticados com SMD após tratamento com eltrombopag, e nos dois estudos em curso (ELT116826 e ELT116643), 1/28 (4%) e 1/62 (2%) dos doentes foram diagnosticados com SMD ou LMA em cada estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a contagem das plaquetas poderá aumentar excessivamente e resultar em complicações trombóticas/tromboembólicas. Em caso de sobredosagem, deve considerar-se a administração oral de uma formulação contendo um catião metálico como o cálcio, alumínio ou magnésio, para quesar o eltrombopag e assim limitar a sua absorção. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada com precaução. O tratamento com eltrombopag deve ser reiniciado de acordo com as recomendações de posologia e administração (ver secção 4.2).

Nos estudos clínicos, houve uma notificação de sobredosagem em que o doente ingeriu 5000 mg de eltrombopag. As reações adversas notificadas incluíram erupção cutânea ligeira, bradicardia transitória, elevação da ALT e da AST e fadiga. A medição das enzimas hepáticas entre o 2º e o 18º Dia após a ingestão, mostrou um pico de 1,6 vezes o LSN da AST, 3,9 vezes o LSN na ALT, e 2,4 vezes o LSN da bilirrubina total. A contagem de plaquetas foi 672 000/ μ l no 18º Dia após a ingestão e a contagem de plaquetas máxima foi de 929 000/ μ l. Todos os efeitos foram resolvidos sem sequelas após o tratamento.

Uma vez que o eltrombopag não é significativamente excretado por via renal e tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, não será de prever que a hemodiálise seja um método eficaz para aumentar a eliminação de eltrombopag.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX 05.

Mecanismo de ação

A TPO é a principal citocina envolvida na regulação da megacariópoiese e na produção de plaquetas, e é o ligando endógeno para o R-TPO. O eltrombopag interage com o domínio transmembranar do R-TPO humano e inicia uma cascata de sinalização semelhante, mas não idêntica, à da trombopoietina endógena (TPO), induzindo a proliferação e a diferenciação a partir das células progenitoras da medula óssea.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos em trombocitopenia imune (PTI) (primária)

A segurança e eficácia do eltrombopag foram avaliadas em dois estudos de fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, RAISE (TRA102537) e TRA100773B e dois estudos abertos, REPEAT (TRA108057) e EXTEND (TRA105325), em doentes adultos com PTI previamente tratados. Globalmente, o eltrombopag foi administrado a 277 doentes com PTI durante pelo menos 6 meses e a 202 doentes por pelo menos 1 ano. O estudo de fase II e de grupo único TAPER (CETB115J2411) avaliou a segurança e eficácia do eltrombopag e a sua capacidade para induzir resposta sustentada após descontinuação do tratamento em 105 doentes adultos com PTI que recidivaram ou não responderam ao tratamento de primeira linha com corticosteroides.

Estudos em dupla-ocultação controlados com placebo

RAISE:

197 doentes com PTI foram aleatorizados numa proporção de 2:1, eltrombopag (n=135) ou placebo (n=62), e a aleatorização foi estratificada com base na esplenectomização, uso de medicamentos PTI na linha de base e contagem de plaquetas na linha de base. O ajuste da dose de eltrombopag durante o período de tratamento de 6 meses foi feito com base nos valores individuais de contagem de plaquetas. Todos os doentes iniciaram o tratamento com 50 mg de eltrombopag. Após o Dia 29 e até ao fim do tratamento, 15 a 28% dos doentes tratados com eltrombopag foram mantidos com uma dose \leq 25 mg e 29 a 53% receberam 75 mg.

Adicionalmente, os doentes podiam interromper a terapêutica PTI concomitante e receber tratamento de resgate, de acordo com os padrões locais. Mais de metade dos doentes tratados em cada grupo de tratamento fizeram \geq 3 terapêuticas PTI prévias e 36% eram esplenectomizados.

A mediana da contagem de plaquetas na linha de base era 16 000/ μ l para ambos os grupos de tratamento, e no grupo de tratamento com eltrombopag a contagem foi mantida acima de 50 000/ μ l durante todas as consultas a partir do Dia 15; em contraste, a mediana da contagem de plaquetas dos doentes no grupo placebo manteve-se <30 000/ μ l durante o estudo.

Durante o período de 6 meses de tratamento a contagem de plaquetas entre 50 000-400 000/ μ l na ausência de tratamento de resgate foi atingida por significativamente mais doentes no grupo de tratamento com eltrombopag, $p <0,001$ (Tabela 7). Cinquenta e quatro por cento dos doentes tratados com eltrombopag e 13% dos doentes com placebo atingiram esse intervalo de resposta após 6 semanas de tratamento. Uma resposta similar foi mantida ao longo do estudo com 52% e 16% dos doentes a responder ao fim do período de tratamento de 6 meses.

Tabela 7 Resultados de eficácia secundária do RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Objetivos de eficácia chave secundários		
Número cumulativo de semanas com contagem de plaquetas $\geq 50\,000\text{-}400\,000/\mu\text{l}$, Média (DP)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Doentes com $\geq 75\%$ de avaliações no intervalo alvo (50 000 a 400 000/ μ l), n (%) <i>valor de p^a</i>	51 (38) $<0,001$	4 (7)
Doentes com hemorragias (Graus da OMS 1 - 4) em qualquer altura durante os 6 meses de tratamento, n (%) <i>valor de p^a</i>	106 (79) 0,012	56 (93)
Doentes com hemorragias (Graus da OMS 2 - 4) em qualquer altura durante os 6 meses de tratamento, n (%) <i>valor de p^a</i>	44 (33) 0,002	32 (53)
Necessária terapêutica de resgate, n (%) <i>valor de p^a</i>	24 (18) 0,001	25 (40)
Doentes a receber terapêutica PTI na linha de base (n)	63	31
Doentes que tentaram reduzir ou descontinuar a terapêutica usada na linha de base, n (%) ^b <i>valor de p^a</i>	37 (59) 0,016	10 (32)

^a Modelo de regressão logística, ajustado às variáveis de estratificação da aleatorização.
^b 21 em 63 doentes (33%) tratados com eltrombopag que estavam a tomar medicamentos para a PTI na linha de base, descontinuaram permanentemente todos os medicamentos para a PTI na linha de base.

Na linha de base, mais de 70% dos doentes com PTI em cada grupo de tratamento notificaram alguma hemorragia (Graus da OMS 1-4) e mais de 20% notificaram hemorragia clinicamente significativa (Graus da OMS 2-4), respetivamente. A proporção de doentes tratados com eltrombopag com qualquer hemorragia (Graus 1-4) e hemorragia clinicamente significativa (Graus 2-4), foi reduzida desde a minha de base em cerca de 50% do Dia 15 até ao fim do período de tratamento de 6 meses.

TRA100773B:

O objetivo de eficácia primário foi a proporção de respondedores, definidas como doentes com PTI que tiveram um aumento da contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ao Dia 43 desde a linha de base de <30 000/ μ l; os doentes que foram retirados do estudo prematuramente devido a uma contagem de plaquetas >200 000/ μ l foram considerados como respondedores, aqueles que descontinuaram por qualquer outra razão foram considerados como não-respondedores, independentemente da contagem de plaquetas. Um total de 114 doentes com tratamento para PTI prévio foram aleatorizados numa proporção de 2:1, eltrombopag (n=76) ou placebo (n=38) (Tabela 8).

Tabela 8 Resultados de eficácia do TRA100773B

	Eltrombopag N=76	Placebo N=38
Objetivos de eficácia chave primários		
Elegíveis para análise de eficácia, n	73	37
Doentes com contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ após até 42 dias de tratamento (comparativamente à contagem na linha de base de $<30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
		<0,001
<i>valor de p^a</i>		
Objetivos de eficácia chave secundários		
Doentes com avaliação de hemorragia no Dia 43, n	51	30
Hemorragia (Graus da OMS 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
		0,029
<i>valor de p^a</i>		

^a Modelo de regressão logística, ajustado às variáveis de estratificação da aleatorização.

Em ambos os estudos, RAISE e TRA100773B, a resposta ao eltrombopag em relação ao placebo foi semelhante, independentemente do uso de medicamentos PTI, esplenectomia e contagem de plaquetas na linha de base ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) na aleatorização.

Nos estudos RAISE e TRA100773B, no subgrupo dos doentes com PTI com contagem de plaquetas $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na linha de base, os valores médios de contagem de plaquetas não atingiram os níveis alvo ($> 50\,000/\mu\text{l}$) apesar de em ambos os estudos 43% destes doentes tratados com eltrombopag terem respondido após 6 semanas de tratamento. Adicionalmente, no estudo RAISE, 42% dos doentes com uma contagem de plaquetas $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na linha de base, tratados com eltrombopag, responderam ao fim do período de 6 meses de tratamento. Quarenta e dois a 60% dos doentes tratados com eltrombopag no estudo RAISE, receberam 75 mg desde o Dia 29 até ao fim do tratamento.

Estudos abertos não controlados

REPEAT (TRA108057):

Este estudo aberto, de dose repetida (3 ciclos de 6 semanas de tratamento, seguido por 4 semanas sem tratamento) mostrou que o uso episódico de vários ciclos de tratamento com eltrombopag não provocou perda de resposta.

EXTEND (TRA105325):

O eltrombopag foi administrado a 302 doentes com PTI neste estudo aberto de extensão, 218 doentes completaram 1 ano, 180 completaram 2 anos, 107 completaram 3 anos, 75 competaram 4 anos, 34 completaram 5 anos e 18 completaram 6 anos. A mediana da contagem de plaquetas na linha de base antes da administração de eltrombopag foi de $19\,000/\mu\text{l}$. A mediana da contagem de plaquetas aos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 anos do estudo foi $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ e $76\,000/\mu\text{l}$, respetivamente.

TAPER (CETB115J2411):

Este foi um estudo de fase II de grupo único que incluiu doentes com PTI tratados com eltrombopag após falência de tratamento com corticosteroides em primeira linha, independentemente do tempo desde o diagnóstico. Um total de 105 doentes foram incluídos no estudo e começaram o tratamento com eltrombopag 50 mg uma vez por dia (25 mg uma vez por dia para os doentes com ascendência do Leste/Sudeste Asiático). A dose de eltrombopag foi ajustada durante o período de tratamento com base nas contagens individuais de plaquetas com o objetivo de atingir uma contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Dos 105 doentes que estavam incluídos no estudo e que receberam pelo menos uma dose de eltrombopag, 69 doentes (65,7%) completaram o tratamento e 36 doentes (34,3%) descontinuaram o tratamento precocemente.

Análise de resposta sustentada sem tratamento

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com resposta sustentada sem tratamento até ao Mês 12. Os doentes que atingiram uma contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ e mantiveram uma contagem de plaquetas de cerca de $100\,000/\mu\text{l}$ durante 2 meses (sem contagens abaixo de $70\,000/\mu\text{l}$) foram elegíveis para redução gradual de eltrombopag e descontinuação do tratamento. Para ser considerado como tendo atingido uma resposta sustentada após tratamento, o doente tinha que manter a contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, ausência de acontecimentos hemorrágicos ou de utilização de terapêutica de resgate, tanto durante o período de redução do tratamento como após a descontinuação do tratamento até ao Mês 12.

A duração da redução foi individualizada dependendo da dose inicial e da resposta do doente. O esquema de redução recomendava reduções de dose de 25 mg a cada 2 semanas se a contagem de plaquetas fosse estável. Após a dose diária ter sido reduzida para 25 mg durante 2 semanas, a dose de 25 mg foi depois apenas administrada em dias alternados durante 2 semanas até descontinuação do tratamento. A redução foi feita em decréscimos menores de 12,5 mg a cada segunda semana em doentes de ascendência do Leste/Sudeste Asiático. Em caso de recidiva (definida como contagem de plaquetas $< 30\,000/\mu\text{l}$), os doentes receberam um novo ciclo de eltrobopag na dose inicial adequada.

Oitenta e nove doentes (84,8%) atingiram resposta completa (contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (Passo 1, Tabela 9) e 65 doentes (61,9%) mantiveram resposta completa durante pelo menos 2 meses sem contagem de plaquetas abaixo de $70\,000/\mu\text{l}$ (Passo 2, Tabela 9). Quarenta e quatro doentes (41,9%) conseguiram reduzir eltrombopag até descontinuação do tratamento mantendo contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate (Passo 3, Tabela 9).

O estudo atingiu o parâmetro de avaliação primário demonstrando que eltrombopag conseguiu induzir resposta sustentada sem tratamento, na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate, ao Mês 12 em 32 dos 105 doentes incluídos no estudo (30,5%; $p < 0,0001$; IC 95%: 21,9; 40,2) (Passo 4, Tabela 9). Ao Mês 24, 20 dos 105 doentes incluídos no estudo (19,0%; IC 95%: 12,0; 27,9) mantiveram resposta sustentada sem tratamento na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou da utilização de terapêutica de resgate (Passo 5, Tabela 9).

A duração mediana de resposta sustentada após descontinuação de tratamento até Mês 12 foi de 33,3 semanas (min-max: 4-51) e a duração mediana de resposta sustentada após descontinuação de tratamento até Mês 24 foi de 88,6 semanas (min-max: 57-107).

Após redução e descontinuação do tratamento de eltrombopag, 12 doentes perderam resposta, 8 dos quais reiniciaram eltrombopag e 7 tiveram recuperação da resposta.

Durante os 2 anos de acompanhamento, 6 dos 105 doentes (5,7%) tiveram acontecimentos tromboembólicos, dos quais 3 doentes (2,9%) tiveram trombose venosa profunda, 1 doente (1,0%) teve trombose venosa superficial, 1 doente (1,0%) teve trombose do seio cavernoso, 1 doente (1,0%) teve acidente vascular cerebral e 1 doente (1,0%) teve embolia pulmonar. Dos 6 doentes, 4 doentes tiveram acontecimentos tromboembólicos que foram notificados como Grau 3 ou superior e 4 doentes tiveram acontecimentos tromboembólicos que foram notificados como graves. Não foram notificados casos fatais.

Vinte dos 105 doentes (19,0%) tiveram acontecimentos hemorrágicos ligeiros a graves no tratamento antes do início da redução. Cinco dos 65 doentes (7,7%) que iniciaram a redução tiveram acontecimentos hemorrágicos ligeiros a moderados durante a redução. Não ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves durante a redução. Dois dos 44 doentes (4,5%) que reduziram e descontinuaram o tratamento com eltrombopag tiveram acontecimentos hemorrágicos ligeiros a moderados após descontinuação do tratamento até ao Mês 12. Não ocorreu nenhum acontecimento hemorrágico durante este período. Nenhum dos doentes que descontinuou eltrombopag e que entrou no segundo ano de acompanhamento teve um acontecimento hemorrágico durante o segundo ano. Foram notificados dois acontecimentos hemorrágicos intracranianos durante o segundo ano de

acompanhamento durante os dois anos de acompanhamento. Ambos os acontecimentos ocorreram em tratamento e não no contexto de redução. Os acontecimentos não foram considerados relacionados com o tratamento do estudo.

A análise geral de segurança é consistente com os dados notificados anteriormente e a avaliação do risco-benefício permaneceu inalterada para o uso de eltrombopag em doentes com PTI.

Tabela 9 Proporção de doentes com resposta sustentada sem tratamento ao Mês 12 e ao Mês 24 (conjunto de análise completo) no TAPER

	Todos os doentes N=105		Hipótese de teste	
	n (%)	IC 95%	Valor-p	Rejeitar H0
Passo 1: Doentes que atingiram contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Passo 2: Doentes que mantiveram uma contagem de plaquetas estável durante 2 meses após atingirem $100\,000/\mu\text{l}$ (sem contagens $< 70\,000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Passo 3: Doentes que conseguiram reduzir eltrombopag até à descontinuação do tratamento, mantendo uma contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, ausência de acontecimentos hemorrágicos ou uso de terapêutica de resgate	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Passo 4: Doentes com resposta sustentada sem tratamento até ao Mês 12, com contagem de plaquetas mantida $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001*	Sim
Passo 5: Doentes com resposta sustentada sem tratamento desde o Mês 12 ao Mês 24, mantendo uma contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: O número total de doentes no grupo de tratamento. Este é o denominador para o cálculo da percentagem (%).

n: Número de doentes na categoria correspondente.

O IC 95% para a distribuição da frequência foi calculado usando o método exato de Clopper-Pearson. O teste de Clopper-Pearson foi usado para testar se a proporção de respondentes foi >15%. O IC e os valores-p são notificados.

* Indica o significado estatístico (unilateral) ao nível 0,05.

Resultados da resposta na análise do tratamento por tempo desde o diagnóstico de PTI

Foi realizada uma análise *ad-hoc* por tempo desde o diagnóstico de PTI nos n=105 doentes para avaliar a resposta ao eltrombopag em quatro categorias por tempo desde o diagnóstico de PTI diferentes (PTI recentemente diagnosticada <3 meses, PTI persistente 3 a <12 meses, PTI persistente 6 a ≤ 12 meses, e PTI crónica >12 meses). 49% dos doentes (n=51) tinham um diagnóstico de PTI <3 meses, 20% (n=21) de 3 a <6 meses, 17% (n=18) de 6 a ≤ 12 meses e 14% (n=15) >12 meses.

Até à data de *cut-off* dos dados (22-Out-2021), os doentes foram expostos ao eltrombopag numa duração mediana (Q1-Q3) de 6,2 meses (2,3-12,0 meses). A contagem de plaquetas mediana (Q1-Q3) inicial foi $16\,000/\mu\text{l}$ ($7\,800$ - $28\,000/\mu\text{l}$).

A resposta da contagem de plaquetas definida como uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez até à Semana 9 sem terapêutica de resgate foi atingida em 84% (IC 95%: 71% a 93%) dos doentes com PTI recentemente diagnosticada, 91% (IC 95%: 70% a 99%) e 94% (IC 95%: 73% a 100%) dos doentes com PTI persistente (i.e. com diagnóstico de PTI há 3 a <6 meses e há 6 a ≤ 12 meses, respetivamente), e em 87% (IC 95%: 60% a 98%) dos doentes com PTI crónica.

A taxa de resposta completa, definida como contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez até à Semana 9 sem terapêutica de resgate, foi 75% (IC 95%: 60% a 86%) nos doentes com PTI recentemente diagnosticada, 76% (IC 95%: 53% a 92%) e 72% (IC 95%: 47% a 90%) nos doentes com PTI persistente (com diagnóstico de PTI há 3 a <6 meses e há 6 a ≤ 12 meses, respetivamente), e 87% (IC 95%: 60% a 98%) nos doentes com PTI crónica.

A taxa de resposta sustentada, definida como uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ em pelo menos 6 das 8 avaliações consecutivas sem terapêutica de resgate durante os primeiros 6 meses em estudo, foi 71% (IC 95%: 56% a 83%) nos doentes com PTI recentemente diagnosticada, 81% (IC 95%: 58% a 95%) e 72% (IC 95%: 47% a 90,3%) nos doentes com PTI persistente (com diagnóstico de PTI há 3 a <6 meses e há 6 a ≤ 12 meses, respectivamente), e 80% (IC 95%: 52% a 96%) nos doentes com PTI crônica.

De acordo com a avaliação da Escala de Hemorragia da OMS, a proporção de doentes com PTI recentemente diagnosticada e com PTI persistente sem hemorragia à Semana 4 variou de 88% a 95% em comparação com 37% a 57% no início. Para os doentes com PTI crônica foi 93% em comparação com 73% no início.

A segurança de eltrombopag foi consistente em todas as categorias de PTI e de acordo com o perfil de segurança conhecido.

Não foram realizados estudos clínicos comparando eltrombopag com outras opções de tratamento (por ex. esplenectomia). A segurança a longo prazo de eltrombopag deve ser considerada antes de iniciar a terapêutica.

População pediátrica (1 a 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia de eltrombopag em doentes pediátricos foi investigada em dois estudos.

TRA115450 (PETIT2):

O objetivo primário foi uma resposta sustentada, definida como a proporção de doentes a receber eltrombopag, comparativamente com placebo, atingindo contagens de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ durante pelo menos 6 de 8 semanas (sem terapêutica de resgate), entre as semanas 5 a 12 durante o período duplamente oculto aleatorizado. Estes doentes diagnosticados com PTI crônica há pelo menos 1 ano eram refratários ou estavam em recidiva a pelo menos uma terapêutica para PTI anterior ou incapazes de continuar outros tratamentos para a PTI por questões médicas e tinham contagem de plaquetas $<30\,000/\mu\text{l}$. Foram aleatorizados noventa e dois doentes em três grupos por coorte de idade (2:1) para eltrombopag (n=63) ou placebo (n=29). A dose de eltrombopag pode ser ajustada com base nas contagens individuais de plaquetas.

Globalmente, uma proporção significativamente maior de doentes em eltrombopag (40%) comparativamente com os doentes em placebo (3%) atingiram o objetivo primário (Taxa de probabilidade: 18,0 [95% IC: 2,3; 140,9] p <0,001) que foi semelhante nos três coorte de idade (Tabela 10).

Tabela 10 Taxas de resposta plaquetária sustentada, por coorte de idade, em doentes pediátricos com PTI crônica

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

Estatisticamente menos doentes sob eltrombopag necessitaram tratamento de resgate durante o período aleatorizado comparativamente com os doentes sob placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p=0,032).

No início do estudo, 71% dos doentes no grupo de eltrombopag e 69% no grupo de placebo notificaram qualquer hemorragia (Graus da OMS 1-4). À Semana 12, a proporção de doentes sob

eltrombopag notificando qualquer hemorragia reduziu para metade do valor inicial (36%). Em comparação, à Semana 12, 55% dos doentes sob placebo notificaram qualquer hemorragia.

Era permitido reduzir ou descontinuar a terapêutica inicial para PTI apenas durante a fase aberta do estudo e 53% (8/15) dos doentes puderam reduzir (n=1) ou descontinuar (n=7) a terapêutica inicial para PTI, sobretudo corticosteroides, sem necessitar de terapêutica de resgate.

TRA108062 (PETIT):

O objetivo primário foi a proporção de doentes a atingir contagens de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez entre as semanas 1 e 6 do período aleatorizado. Estes doentes tinham diagnóstico de PTI há pelo menos 6 meses e eram refratários ou estavam em recidiva a pelo menos uma terapêutica anterior para PTI com uma contagem de plaquetas $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). Durante o período aleatorizado de estudo, os doentes foram aleatorizados em três grupos de coorte por idade (2:1) para eltrombopag (n=45) ou placebo (n=22). A dose de eltrombopag pode ser ajustada com base nas contagens individuais de plaquetas.

Globalmente, uma proporção significativamente maior de doentes sob eltrombopag (62%) comparativamente com doentes sob placebo (32%) atingiram o objetivo primário (Taxa de probabilidade: 4,3 [95% IC: 1,4; 13,3] p=0,011).

Observou-se uma resposta sustentada em 50% dos respondedores iniciais durante 20 das 24 semanas no estudo PETIT 2 e em 15 das 24 semanas no estudo PETIT.

Hepatite C crónica associada com estudos de trombocitopenia

A segurança e a eficácia de eltrombopag para o tratamento da trombocitopenia em doentes com infecção pelo VHC foram avaliadas em dois estudos, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo. ENABLE 1 utilizou peginterferão alfa-2a mais ribavirina para o tratamento antiviral e o ENABLE 2 utilizou peginterferão alfa-2b mais ribavirina. Os doentes não receberam agentes antivíricos de ação direta. Em ambos os estudos, os doentes com uma contagem de plaquetas de $< 75\ 000/\mu\text{l}$ foram incluídos e estratificados por contagem de plaquetas ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ e $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ a $< 75\ 000/\mu\text{l}$), triagem VHC ARN ($< 800\ 000\ \text{UI/ml}$ e $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$), e genótipo de VHC (genótipo 2/3 e genótipo 1/4/6).

As características da doença na linha de base eram semelhantes em ambos os estudos e foram consistentes com a população de doentes com VHC cirrótico compensado. A maioria dos doentes era de genótipo de VHC 1 (64%) e tinham fibrose/cirrose em ponte. Trinta e um por cento dos doentes havia sido tratado com terapêuticas para VHC anteriores, principalmente interferão peguilado mais ribavirina. A mediana da contagem de plaquetas na linha de base foi de $59\ 500/\mu\text{l}$ em ambos os grupos de tratamento: 0,8%, 28% e 72% dos doentes recrutados tinham contagem de plaquetas $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ e $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Os estudos foram constituídos por duas fases – uma fase de tratamento pré-antiviral e uma fase de tratamento antiviral. Na fase de tratamento pré-antiviral, os doentes receberam eltrombopag sem ocultação para aumentar a contagem de plaquetas para $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ para o ENABLE 1 e $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ para o ENABLE 2. O tempo mediano para atingir o valor alvo da contagem de plaquetas de $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ou $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) foi de 2 semanas.

O objetivo de eficácia primário para ambos os estudos foi a resposta virológica sustentada (RVS), definida como a percentagem de doentes sem VHC-ARN detetável nas 24 semanas após a conclusão do período de tratamento planeado.

Em ambos os estudos de VHC, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com eltrombopag (n=201, 21%) atingiu uma RVM comparada com aqueles tratados com placebo (n=65, 13%) (ver Tabela 11). A melhoria na proporção de doentes que atingiram a RVM foi consistente ao longo de todos os subgrupos nos estratos de aleatorização (contagens de plaquetas na linha de base ($< 50\ 000$ vs. $> 50\ 000$), carga viral ($< 800\ 000\ \text{UI/ml}$ vs. $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) e genótipo 2/3 vs. 1/4/6).

Tabela 11 Resposta virológica nos doentes com VHC no ENABLE 1 e no ENABLE 2

	Dados agrupados		ENABLE 1^a		ENABLE 2^b	
Doentes que atingiram a contagens de plaquetas alvo e iniciaram a terapêutica antiviral ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Número total de doentes que entraram na fase de tratamento antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
% de doentes que atingiram a resposta virológica						
RVM global^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genótipo de VHC ARN</i>						
Genótipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genótipo 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Níveis de albumina^f</i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>Pontuação MELD^f</i>						
≥10	18	10				
≤10	23	17				

^a Eltrombopag administrado em associação com peginterferão alfa-2a (180 µg uma vez por semana durante 48 semanas para os genótipos 1/4/6; 24 semanas para o genótipo 2/3) mais ribavirina (800 a 1200 mg por dia em 2 doses divididas por via oral)

^b Eltrombopag administrado em associação com peginterferão alfa-2b (1,5 µg/kg uma vez por semana durante 48 semanas para os genótipos 1/4/6; 24 semanas para o genótipo 2/3) mais ribavirina (800 a 1400 mg por dia em 2 doses divididas por via oral)

^c A contagem de plaquetas alvo era de ≥90 000/µl para o ENABLE 1 e ≥100 000/µl para o ENABLE 2. Para o ENABLE 1, 682 doentes foram aleatorizados para a fase de tratamento antiviral; contudo 2 doentes retiraram então o consentimento antes de receberem a terapêutica antiviral.

^d Valor de $p < 0,05$ para eltrombopag *versus* placebo

^e 64% dos doentes que participaram no ENABLE 1 e no ENABLE 2 eram do genótipo 1

^f Análise subsequente

Outras descobertas secundárias dos estudos incluíram as seguintes: significativamente menos doentes tratados com eltrombopag descontinuaram prematuramente a terapêutica antiviral quando comparado com o placebo (45% vs. 60%, $p < 0,0001$). Uma grande proporção de doentes no eltrombopag não necessitou de qualquer redução na dose do antivírico quando comparado com o placebo (45% vs. 27%). O tratamento com eltrombopag atrasou e diminuiu o número de reduções na dose do peginterferão.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com eltrombopag em todos os subgrupos da população pediátrica em trombocitopenia secundária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Anemia aplástica grave

Eltrombopag foi estudado num estudo aberto, de centro único e de grupo único com 43 doentes com AAG e trombocitopenia refratária após pelo menos uma terapêutica imunossupressora (TIS) com uma contagem de plaquetas ≤30 000/µl.

A maioria dos doentes, 33 (77%), foi considerada como tendo “doença refratária primária”, definida como não tendo resposta adequada anterior a terapêutica imunossupressora (TIS) em qualquer linhagem. Os restantes 10 doentes registaram resposta plaquetária insuficiente a terapêuticas anteriores. Todos os 10 tinham sido previamente tratados com pelo menos 2 regimes de TIS e 50% tinham sido tratados com pelo menos 3 regimes anteriores de TIS. Os doentes com diagnóstico de anemia de Fanconi, casos de infecção sem resposta terapêutica adequada, dimensão do clone dos neutrófilos na Hemoglobina Paroxística Noturna (HPN) $\geq 50\%$, foram excluídos de participar.

No início do estudo a mediana de contagem de plaquetas foi 20 000/ μ l, de hemoglobina foi 8,4 g/dl, de contagem absoluta de neutrófilos foi $0,58 \times 10^9/l$ e a contagem de reticulócitos absoluta foi $24,3 \times 10^9/l$. Oitenta e seis por cento dos doentes eram dependentes de transfusão de concentrado eritrocitário (CE) e 91% eram dependentes de transfusão de plaquetas. A maioria dos doentes (84%) tinha sido previamente tratada com pelo menos 2 terapêuticas imunosupressoras. Três doentes tinham anomalias citogenéticas no início do estudo.

O objetivo primário foi resposta hematológica avaliada após 12 semanas de tratamento com eltrombopag. A resposta hematológica foi definida como cumprindo um ou mais dos seguintes critérios: 1) a contagem de plaquetas aumenta para 20 000/ μ l acima do valor inicial ou a contagem de plaquetas se mantém estável com independência transfusional durante um mínimo de 8 semanas; 2) aumento de hemoglobina em $>1,5$ g/dl, ou uma redução transfusional em ≥ 4 unidades CE durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) em 100% ou um aumento de CAN $>0,5 \times 10^9/l$.

A taxa de resposta hematológica foi 40% (17/43 doentes; 95% IC 25, 56), a maioria foram respostas unilinhagem (13/17, 76%) 3 respostas foram bilinhagem e 1 resposta trilinhagem na semana 12. Eltrombopag foi descontinuado após 16 semanas na ausência de resposta hematológica ou registo de independência transfusional. Os doentes que responderam continuaram a terapêutica numa fase de extensão do estudo. Entraram na fase de extensão do estudo um total de 14 doentes. Nove desses doentes atingiram resposta multilinhagem, 4 dos 9 permanecem em tratamento e 5 reduziram o tratamento com eltrombopag e mantiveram resposta (mediana de seguimento: 20,6 meses, intervalo: 5,7 a 22,5 meses). Os restantes 5 doentes descontinuaram terapêutica, três devido a recidiva na visita de extensão do mês 3.

Durante o tratamento com eltrombopag 59% (23/39) tornou-se independente de transfusão plaquetária (28 dias sem transfusão de plaquetas) e 27% (10/37) tornou-se independente de transfusão de CE (56 dias sem transfusão de CE). O período mais longo livre de transfusão de plaquetas em não respondentes foi de 27 dias (mediana). O período mais longo livre de transfusão de plaquetas em respondentes foi de 287 dias (mediana). O período mais longo livre de transfusão de CE em não respondentes foi de 29 dias (mediana). O período mais longo livre de transfusão de CE em respondentes foi de 266 dias (mediana).

Mais de 50% dos respondentes que eram dependentes de transfusão no início do tratamento, manifestaram uma redução $>80\%$ na necessidade transfusional de plaquetas bem como de CE comparativamente ao início do estudo.

Os resultados preliminares de um estudo de suporte, em curso, (Estudo ELT116826), aberto, de grupo único, de fase II, não aleatorizado em doentes refratários AAG, apresentaram resultados consistentes. Os dados são limitados a 21 dos 60 doentes planeados com respostas hematológicas notificadas por 52% dos doentes aos 6 meses. Foram notificadas respostas multilinhagem em 45% dos doentes.

População pediátrica

A eficácia de eltrombopag oral em doentes pediátricos com 2 a 17 anos de idade com AAG refratária/recidivante (coorte A; n=14) ou sem tratamento prévio (coorte B; n=37) é avaliada num estudo em curso de escalonamento de dose intra-doente, não controlado, em regime aberto (total N=51) (estudo CETB115E2201) (ver também secção 4.2). A coorte A consistiu em 14 doentes com AAG refratária (6 doentes) ou recidivante (8 doentes). Estes 14 doentes receberam um de dois regimes

de tratamento: 1) eltrombopag mais globulina antitimócito de cavalo (hATG)/ciclosporina A (CsA) ou 2) eltrombopag mais CsA. Na coorte B, 37 doentes com AAG TIS-naive foram tratados com hATG e CsA além de eltrombopag. A duração do tratamento foi 26 semanas com um período de seguimento adicional de 52 semanas.

As doses iniciais de eltrombopag foram 25 mg por dia em doentes com 1 a <6 anos de idade e 50 mg por dia em doentes com 6 a <18 anos de idade, independentemente da etnia. Foram permitidos escalonamentos de dose intra-doente a cada 2 semanas até o doente ter atingido o objetivo da contagem de plaquetas ou ter atingido a dose máxima (150 mg), o que quer que tenha ocorrido primeiro.

O parâmetro de avaliação primário foi caracterizar a farmacocinética de eltrombopag no estado estacionário da dose máxima individual (ver secção 5.2). Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários foram avaliar a taxa de resposta global (TRG) e a taxa de resposta das plaquetas (TRP), e avaliar a independência das transfusões de glóbulos vermelhos e de plaquetas.

A TRG foi definida como a proporção de doentes que tiveram uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP). A RC foi definida como satisfazendo os critérios de independência de transfusão de plaquetas e glóbulos vermelhos, hemoglobina ajustada à idade normal, contagem de plaquetas $>100 \times 10^9/l$ e contagem absoluta de neutrófilos $>1,5 \times 10^9/l$. A RP foi definida como satisfazendo pelo menos dois ou mais dos seguintes critérios: contagem absoluta de reticulócitos $>30 \times 10^9/l$, contagem de plaquetas $>30 \times 10^9/l$, contagem absoluta de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/l$ acima do valor inicial com independência transfusional durante pelo menos 28 dias para transfusão de plaquetas e 56 dias para transfusão de glóbulos vermelhos. A TRP também foi definida como a proporção de doentes que tiveram uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP). RC foi definida como satisfazendo o critério de contagem de plaquetas $>100 \times 10^9/l$. RP foi definida como satisfazendo o critério de contagem de plaquetas $>30 \times 10^9/l$.

A mediana de idade da população global foi 10 anos de idade (intervalo: 2 a 17 anos), 54,9% dos doentes eram do sexo masculino, e 58,8% dos doentes eram Caucasianos. A mediana do índice de massa corporal (IMC) foi $17,9 \text{ kg/m}^2$. Havia 12 doentes com <6 anos de idade e 39 doentes com 6 a <18 anos de idade.

A TRG foi 19,6% na Semana 12, 52,9% na Semana 26, 45,1% na Semana 52, e 45,1% na Semana 78 para todos os doentes. A TRG foi geralmente superior na Coorte A do que na Coorte B (p. ex. 71,4% vs. 45,9% na Semana 26). A TRP foi 47,1% na Semana 12, 56,9% na Semana 26, 51,0% na Semana 52 e 49,0% na Semana 78.

Vinte e oito (7 doentes na Coorte A e 21 doentes na Coorte B) dos 42 doentes que eram dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos no início do estudo atingiram independência transfusional durante pelo menos 56 dias durante o estudo. À data de corte dos dados (22-abril-2022), a mediana do período livre de transfusão de glóbulos vermelhos mais longo foi 264 dias para 34 doentes (intervalo: 58 a 1074), 321 dias (intervalo: 185 a 860 dias) na Coorte A, e 259 dias (intervalo: 58 a 1074 dias) na Coorte B. Trinta e três (8 doentes na Coorte A e 25 doentes na Coorte B) dos 43 doentes que eram dependentes de transfusão de plaquetas no início do estudo atingiram independência transfusional durante pelo menos 28 dias durante o estudo. À data de corte dos dados, a mediana do período livre de transfusão de plaquetas mais longo foi 263 dias (intervalo: 34 a 1067 dias) para 40 doentes, 268 dias (intervalo: 36 a 860 dias) na Coorte A, e 250 dias (intervalo: 34 a 1067 dias) na Coorte B.

Os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de eltrombopag (ver secção 4.8).

Os resultados de eficácia não foram suficientes para concluir sobre a eficácia de eltrombopag em doentes pediátricos com AAG.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Os dados da concentração-tempo de eltrombopag plasmático recolhidos em 88 doentes com PTI nos estudos TRA100773A e TRA100773B, foram combinados com dados de 111 adultos saudáveis numa análise farmacocinética populacional. São apresentadas as estimativas da $AUC_{(0-\tau)}$ e da C_{max} de eltrombopag plasmático para os doentes com PTI (Tabela 12).

Tabela 12 Média geométrica (intervalo de confiança de 95%) dos parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático, em estado estacionário, em adultos com PTI

Dose de eltrombopag, uma vez dia	N	$AUC_{(0-\tau)}$, $\mu\text{g.h/ml}$	C_{max} , $\mu\text{g/ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

^a $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} baseados em estimativas farmacocinéticas populacionais subsequentes.

Os dados da concentração-tempo de eltrombopag plasmático recolhidos em 590 doentes com VHC incluídos nos estudos de fase III TPL103922/ENABLE 1 e TPL108390/ENABLE 2 foram combinados com dados de doentes com VHC incluídos no estudo de fase II TPL102357 e indivíduos adultos saudáveis numa análise PK populacional. As estimativas da C_{max} e da $AUC_{(0-\tau)}$ do eltrombopag plasmático para os doentes adultos com VHC incluídos nos estudos de fase III são apresentadas para cada dose estudada na Tabela 13.

Tabela 13 Média geométrica (IC 95%) dos parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag no plasma, em estado estacionário, em doentes com VHC crónica.

Dose de Eltrombopag (uma vez por dia)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

$AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} baseados em estimativas farmacocinéticas populacionais subsequentes na dose mais elevada nos dados para cada doente

Absorção e biodisponibilidade

O eltrombopag é absorvido com um pico de concentração 2 a 6 horas após administração oral. A administração de eltrombopag concomitantemente com antiácidos e outros produtos contendo catiões polivalentes como lacticínios e suplementos minerais, reduz significativamente a exposição do eltrombopag (ver secção 4.2). Num estudo de biodisponibilidade relativa em adultos, o eltrombopag pó para suspensão oral produziu uma $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática 22% maior do que a formulação em comprimido revestido por película. Não foi estabelecida a biodisponibilidade oral absoluta do eltrombopag após administração a seres humanos. Com base na excreção urinária e nos metabolitos eliminados nas fezes, a absorção oral de material relacionado com o fármaco após administração de uma dose única de 75 mg de eltrombopag em solução, estimou-se ser de pelo menos 52%.

Distribuição

O eltrombopag liga-se em grande extensão às proteínas plasmáticas (>99,9%), predominantemente à albumina. O eltrombopag é um substrato para BCRP, mas não é um substrato da glicoproteína P ou OATP1B1.

Biotransformação

O eltrombopag é metabolizado principalmente por hidrólise, oxidação e conjugação com ácido glucurónico, glutationa, ou cisteína. Num estudo em seres humanos com marcadores radioativos, o eltrombopag representou cerca de 64% da AUC_{0-∞} do radiocarbono plasmático. Foram também detetados metabolitos menores obtidos por glucuronidação e oxidação. Os estudos *in vitro* sugerem que o CYP1A2 e CYP2C8 são responsáveis pelo metabolismo oxidativo do eltrombopag. A uridina difosfoglucuronil transferase UGT1A1 e UGT1A3 são responsáveis pela glucuronidação, e as bactérias do trato gastrointestinal inferior podem ser responsáveis pela hidrólise.

Eliminação

O eltrombopag absorvido é extensivamente metabolizado. O modo predominante de excreção de eltrombopag é através das fezes (59%), com 31% da dose encontrada na urina como metabolitos. O composto original inalterado (eltrombopag) não é detetado na urina. O eltrombopag inalterado excretado nas fezes representa cerca de 20% da dose. A semivida plasmática do eltrombopag é de aproximadamente 21-32 horas.

Interações farmacocinéticas

Com base num estudo com eltrombopag marcado radioactivamente em humanos, a glucuronidação desempenha um papel secundário no metabolismo do eltrombopag. Estudos em microssomas hepáticos humanos identificaram UGT1A1 e UGT1A3 como as enzimas responsáveis pela glucuronidação do eltrombopag. O eltrombopag foi um inibidor de várias enzimas UGT *in vitro*. Não são previstas interações medicamentosas clinicamente significativas envolvendo a glucuronidação, devido à limitada contribuição das enzimas UGT individuais na glucuronidação do eltrombopag.

Cerca de 21% de uma dose de eltrombopag pode sofrer metabolismo oxidativo. Estudos em microssomas hepáticos humanos identificaram CYP1A2 e CYP2C8 como as enzimas responsáveis pela oxidação do eltrombopag. Com base em dados *in vitro* e *in vivo*, o eltrombopag não inibe ou induz as enzimas CYP (ver secção 4.5).

Estudos *in vitro* demonstraram que o eltrombopag é um inibidor do transportador OATP1B1 e BCRP, e que o eltrombopag aumentou a exposição do substrato OATP1B1 e BCRP, rosuvastatina, num estudo clínico de interação medicamentosa (ver secção 4.5). Nos estudos clínicos com eltrombopag, foi recomendada uma redução de 50% da dose de estatinas.

O eltrombopag forma quelatos com catiões polivalentes, tais como ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco (ver secção 4.2 e 4.5).

Estudos *in vitro* demonstraram que o eltrombopag não é um substrato para o polipéptido transportador de anião orgânico, OATP1B1, mas é um inibidor deste transportador (valor de IC₅₀ de 2,7 µM [1,2 µg/ml]). Estudos *in vitro* também demonstraram que o eltrombopag é substrato e inibidor da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) (valor de IC₅₀ de 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Populações especiais de doentes

Insuficiência renal

A farmacocinética do eltrombopag foi estudada após administração de eltrombopag a doentes adultos com insuficiência renal. Após administração de uma dose única de 50 mg, a $AUC_{0-\infty}$ do eltrombopag foi 32 a 36% menor em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, e 60% menor em doentes com insuficiência renal grave, comparativamente a voluntários saudáveis. Houve uma variabilidade substancial e sobreposição significativa da exposição dos doentes com insuficiência renal e dos voluntários saudáveis. Não foram medidas as concentrações de eltrombopag não ligado às proteínas (ativo). Os doentes com insuficiência renal devem usar o eltrombopag com precaução e ser monitorizados cuidadosamente, por exemplo por avaliação da creatinina sérica e/ou análise à urina (ver secção 4.2). A segurança e a eficácia de eltrombopag não foram estabelecidas em doentes com insuficiência renal moderada a grave e insuficiência hepática.

Insuficiência hepática

A farmacocinética do eltrombopag foi estudada após administração de eltrombopag a doentes adultos com insuficiência hepática. Após administração de uma dose única de 50 mg, a $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag foi 41% superior em doentes com insuficiência hepática ligeira e 80% a 93% superior em doentes com insuficiência hepática moderada a grave, em comparação com voluntários saudáveis. Houve uma variabilidade substancial e sobreposição significativa da exposição dos doentes com insuficiência hepática e dos voluntários saudáveis. Não foram medidas as concentrações de eltrombopag não ligado às proteínas (ativo).

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética de eltrombopag após administração repetida foi avaliada utilizando uma análise de farmacocinética populacional em 28 adultos saudáveis e 714 doentes com insuficiência hepática (673 doentes com VHC e 41 doentes com doença hepática crónica de outra etiologia). Dos 714 doentes, 642 tinham insuficiência hepática ligeira, 67 tinham insuficiência hepática moderada e 2 tinham insuficiência hepática grave. Comparando com voluntários saudáveis, os doentes com insuficiência hepática ligeira tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag aproximadamente 111% (IC 95%: 45% a 283%) superiores e os doentes com insuficiência hepática moderada tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag aproximadamente 183% (IC 95%: 90% a 459%) superiores.

Por esse motivo, o eltrombopag não deverá ser utilizado em doentes com PTI com insuficiência hepática (pontuação ≥ 5 na escala de Child-Pugh) a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose da veia porta (ver secções 4.2 e 4.4). Para os doentes com VHC, iniciar o eltrombopag com uma administração de 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

Raça

A influência da etnicidade Leste asiática sobre a farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 111 adultos saudáveis (31 do Leste da Ásia) e 88 doentes com PTI (18 do Leste da Ásia). Com base nas estimativas da análise farmacocinética populacional, os doentes do Leste da Ásia com PTI, tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag aproximadamente 49% superiores, em comparação com doentes não asiáticos de Leste, que eram predominantemente caucasianos (ver secção 4.2).

A influência da etnicidade Leste/Sudeste asiática na farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 635 doentes com VHC (145 do Leste da Ásia e 69 do Sudeste da Ásia). Com base nas estimativas da análise farmacocinética populacional, os doentes do Leste/Sudeste da Ásia tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-t)}$ de eltrombopag aproximadamente 55% superiores quando comparados com doentes de outras raças que eram predominantemente Caucasianos (ver secção 4.2).

Sexo

A influência do sexo sobre a farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 111 adultos saudáveis (14 mulheres) e 88 doentes com PTI (57 mulheres). Com base nas estimativas da análise farmacocinética populacional as doentes do sexo feminino com PTI tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 23% superiores, em comparação aos doentes do sexo masculino, sem ajuste para diferenças de peso corporal.

A influência do sexo na farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 635 doentes com VHC (260 do sexo feminino). Com base no modelo de estimativa, os doentes com VHC do sexo feminino tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 41% superiores, em comparação com os doentes do sexo masculino.

Idade

A influência da idade na farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 28 indivíduos saudáveis, 673 doentes com VHC e 41 doentes com doença hepática crónica de outra etiologia com idades compreendidas entre os 19 e os 74 anos. Não existem dados de PK sobre o uso de eltrombopag em doentes ≥ 75 anos. Com base no modelo de estimativa, os doentes idosos (≥ 65 anos) tiveram uma $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag no plasma 41% superior quando comparados com os doentes mais jovens (ver secção 4.2).

População pediátrica (1 a 17 anos)

A farmacocinética de eltrombopag administrado uma vez por dia foi avaliada em 168 doentes pediátricos PTI em dois estudos, TRA108062/PETIT e TRA115450/PETIT-2. A depuração plasmática aparente de eltrombopag após administração oral (CL/F) aumentou com o aumento do peso corporal. Os efeitos da raça e sexo nas estimativas de CL/F plasmática de eltrombopag foram consistentes entre os doentes pediátricos e os adultos. Os doentes pediátricos com PTI oriundos do Leste/Sudeste da Ásia tinham valores plasmáticos $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 43% mais elevadas comparativamente com doentes não Asiáticos. Os doentes pediátricos com PTI do sexo feminino tiveram valores plasmáticos $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 25% mais elevados comparativamente com doentes do sexo masculino.

Os parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag em doentes pediátricos com PTI encontram-se enumerados na Tabela 14.

Tabela 14 Média geométrica (95% IC) dos parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático em estado estacionário em doentes pediátricos com PTI (regime de dose 50 mg uma vez por dia)

Idade	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.hr/ml}$)
12 a 17 anos (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 a 11 anos (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137, 170)
1 a 5 anos (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139, 187)

Dados apresentados como a média geométrica (95%IC). $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} baseados em estimativas farmacocinéticas populacionais subsequentes.

Os dados farmacocinéticos de eltrombopag plasmático recolhidos com a dose individual mais elevada no estado estacionário de 38 doentes pediátricos com AAG de primeira linha (coorte B) ou de segunda

linha (coorte A) incluídos no estudo CETB115E2201 são apresentados após ajuste para uma dose comum de 50 mg na Tabela 15. Globalmente, a depuração do eltrombopag foi inferior e a exposição plasmática do eltrombopag foi superior em doentes com idades compreendidas entre 2 a <6 anos comparativamente com doentes com idades compreendidas entre 6 a <18 anos.

Tabela 15 Parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag em estado estacionário no CETB115E2201, ajustados para uma dose de 50 mg, na dose individual mais elevada (Semana 12 ou posterior) por coorte e grupo etário

Tratamento	Grupo etário	Estatística	AUC _(0-τ) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Coorte A (N=11)	2 a <6 anos	n	1	1
		Média-geo	272	16,1
		CV-geo%		
	6 a <18 anos	n	5	7
		Média-geo	306	14,5
		CV-geo%	63,8	58,2
Coorte B (N=27)	2 a <6 anos	n	6	8
		Média-geo	502	27,1
		CV-geo%	65,6	40,6
	6 a <18 anos	n	10	15
		Média-geo	275	15,6
		CV-geo%	52,6	47,2
Total de doentes (N=38)	2 a <6 anos	n	7	9
		Média-geo	460	25,6
		CV-geo%	64,9	42,2
	6 a < 18 anos	n	15	22
		Média-geo	285	15,2
		CV-geo%	54,2	49,5

Coorte A: eltrombopag administrado como tratamento de segunda linha, Cohort B: eltrombopag administrado como tratamento de primeira linha

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Segurança farmacológica e toxicidade de dose repetida

O eltrombopag não estimula a produção de plaquetas no ratinho, rato ou cão, devido à especificidade única do recetor TPO. Portanto, os dados destes modelos animais não representam na totalidade os potenciais efeitos adversos relacionados com a farmacologia de eltrombopag no ser humano, incluindo nos estudos de reprodução e carcinogenicidade.

Foram detetadas cataratas relacionadas com o tratamento em roedores, de carácter dose e tempo-dependentes. A uma exposição clínica ≥ 6 vezes superior à humana em doentes adultos com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes superior à exposição clínica humana nos doentes adultos com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC foram observadas cataratas no ratinho após 6 semanas de tratamento e no rato após 28 semanas de tratamento. A uma exposição clínica ≥ 4 vezes superior à humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes superior à exposição humana nos doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC, foram observadas cataratas no ratinho após 13 semanas e no rato após 39 semanas de tratamento. Com doses não toleradas em ratos jovens pré –desmame tratados dos dias 4 a 32 (aproximadamente correspondente a um ser humano com 2 anos de idade no final do período de tratamento), foram observadas opacidades oculares (histologia não efetuada) a 9 vezes a exposição clínica máxima no ser humano em doentes pediátricos com PTI com 75 mg/dia, com base na AUC. Contudo, não se observaram cataratas em ratos jovens que receberam doses toleradas a 5 vezes a exposição clínica em doentes pediátricos com PTI, com base na AUC. Não foram observadas cataratas em cães adultos após 52 semanas de administração com 2 vezes a exposição clínica humana em

doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e o equivalente à exposição clínica humana nos doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Foi observada toxicidade tubular renal em estudos de até 14 dias de duração no ratinho e no rato, com exposições que foram geralmente associadas a morbidade e mortalidade. Também foi observada toxicidade tubular num estudo de carcinogenicidade de 2 anos no ratinho com doses de 25, 75 e 150 mg/kg/dia por via oral. Os efeitos foram menos graves com doses baixas e foram caracterizados por um espectro de mudanças regenerativas. A exposição à dose mais baixa foi de 1,2 ou 0,8 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 0,6 vezes superior à exposição humana nos doentes com VHC com 100 mg /dia, com base na AUC. Não foram observados efeitos renais em ratos após 28 semanas ou em cães após 52 semanas de administração com 4 e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos com PTI e 3 e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes pediátricos com 75 mg/dia e 2 vezes e o equivalente à exposição clínica humana nos doentes com VHC com 100 mg /dia, com base na AUC.

A degeneração e/ou necrose de hepatócitos, frequentemente acompanhada de aumento das enzimas hepáticas, foi observada no ratinho, rato e cão com doses que foram associadas a morbidade e mortalidade ou que foram mal toleradas. Não foram observados efeitos hepáticos após administração crónica em ratos (28 semanas) e em cães (52 semanas) com 4 e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos com PTI e 3 ou 2 vezes a exposição clínica humana em doentes pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes ou equivalente à exposição clínica humana nos doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Em estudos de curto prazo, com doses mal toleradas em ratos e cães (>10 ou 7 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e >4 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC) foi observada diminuição da contagem de reticulócitos e hiperplasia eritroide regenerativa da medula óssea (apenas em ratos). Não se verificaram efeitos sobre a massa de glóbulos vermelhos ou as contagens de reticulócitos após administração até 28 semanas em ratos, 52 semanas em cães e 2 anos no ratinho e no rato, às doses máximas toleradas, que foram de 2 a 4 vezes superiores à exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e ≤2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Foi observada hiperostose endosteal num estudo de toxicidade de 28 semanas em ratos com uma dose não tolerada de 60 mg/kg/dia (6 vezes ou 4 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). Não foram observadas alterações ósseas no ratinho ou no rato após exposição durante toda a vida (2 anos) a 4 vezes ou 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O eltrombopag não foi carcinogénico no ratinho com doses até 75 mg/kg/dia ou no rato com doses até 40 mg/kg/dia (exposições até 4 ou 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). O eltrombopag não foi mutagénico ou clastogénico num ensaio de mutação bacteriana, ou em dois ensaios *in vivo* em ratos (teste do micronúcleo e de síntese não programada de ADN, 10 vezes ou 8 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 7 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na C_{max}). No ensaio de linfoma de ratinho *in vitro*, o eltrombopag foi marginalmente positivo (aumento de <3 vezes na frequência de mutação). Estes resultados *in vitro* e *in vivo* sugerem que o eltrombopag não representa um risco genotóxico para o ser humano.

Toxicidade reprodutiva

O eltrombopag não afetou a fertilidade feminina, o desenvolvimento embrionário precoce ou desenvolvimento embrionário e fetal no rato com doses até 20 mg/kg/dia (2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou adolescentes (12-17 anos de idade) com PTI com 75 mg/dia e o equivalente à exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). Também não ocorreu efeito sobre o desenvolvimento embrionário e fetal em coelhos com doses até 150 mg/kg/dia, com a dose testada mais elevada (0,3 a 0,5 vezes a exposição clínica humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). No entanto, numa dose tóxica materna de 60 mg/kg/dia (6 vezes a exposição clínica humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC) em ratos, o tratamento com eltrombopag foi associado a letalidade do embrião (aumento da perda pré e pós-implante), redução do peso corporal fetal e do peso do útero gravídico no estudo de fertilidade feminina, e uma baixa incidência de costelas cervicais, e redução do peso fetal corporal no estudo do desenvolvimento embrionário e fetal. O eltrombopag deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto (ver secção 4.6). O eltrombopag não afetou a fertilidade masculina em ratos em doses até 40 mg/kg/dia, a dose testada mais elevada (3 vezes a exposição clínica humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). No estudo do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, não houve efeitos indesejáveis na gestação, parto ou aleitamento dos ratos fêmea F0 com doses maternas não-tóxicas (10 e 20 mg/kg/dia) e não se verificou nenhum efeito sobre o crescimento, desenvolvimento neurocomportamental ou função reprodutiva da prole (F1). O eltrombopag foi detetado no plasma de todas as crias de ratos F1 durante todo o período de amostragem de 22 horas após a administração do medicamento às mães F0, sugerindo que a exposição das crias ao eltrombopag foi provavelmente através da lactação.

Fototoxicidade

Estudos *in vitro* com eltrombopag sugerem um risco potencial de fototoxicidade; no entanto, em roedores não existiu nenhuma evidência de fototoxicidade cutânea (10 ou 7 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 5 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC) ou fototoxicidade ocular (≥ 4 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). Além disso, um estudo de farmacologia clínica em 36 indivíduos não mostrou nenhuma evidência de aumento da fotossensibilidade após administração de 75 mg de eltrombopag. Este parâmetro foi medido pelo índice fototóxico retardado. No entanto, o risco potencial de fotossensibilidade não pode ser excluído uma vez que nenhum estudo pré-clínico específico pôde ser realizado.

Estudos em animais jovens

Foram observadas opacidades oculares com doses não toleradas em ratos antes do desmame. Não foram observadas opacidades oculares com doses toleradas (ver a subsecção acima ‘Segurança farmacológica e toxicidade de dose repetida’). Em forma de conclusão, tendo em conta as margens de exposição baseadas na AUC, não se pode excluir o risco de cataratas relacionadas com o eltrombopag em doentes pediátricos. Não existem dados em ratos jovens que sugiram um maior risco de toxicidade com tratamento com eltrombopag em doentes pediátricos vs. doentes adultos com PTI.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Esterato de magnésio
Manitol (E421)
Celulose microcristalina
Povidona
Carboximetilamido sódico

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Polissorbato 80 (E433)
Dióxido de titânio (E171)

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Esterato de magnésio
Manitol (E421)
Celulose microcristalina
Povidona
Carboximetilamido sódico

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Polissorbato 80 (E433)
Dióxido de titânio (E171)

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Esterato de magnésio
Manitol (E421)
Celulose microcristalina
Povidona
Carboximetilamido sódico

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol 400 (E1521)
Dióxido de titânio (E171)

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Esterato de magnésio
Manitol (E421)
Celulose microcristalina
Povidona
Carboximetilamido sódico

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Macrogol 400 (E1521)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio (PA/Alu/PVC/Alu) em embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/612/010
EU/1/10/612/011
EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/612/001
EU/1/10/612/002
EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/612/004
EU/1/10/612/005
EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/612/007
EU/1/10/612/008
EU/1/10/612/009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de março de 2010
Data da última renovação: 15 de janeiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 25 mg pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral

Pó castanho-avermelhado a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revolade é indicado para o tratamento de doentes adultos com trombocitopenia imune (PTI) primária que são refratários a outros tratamentos (por ex. corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

Revolade é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano com trombocitopenia imune (PTI) primária com duração de 6 meses ou mais após o diagnóstico e que são refratários a outros tratamentos (por ex. corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

Revolade é indicado em doentes adultos com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica para o tratamento de trombocitopenia, em que o grau de trombocitopenia é o principal fator a prevenir o início ou a limitar a capacidade de manutenção da terapêutica ótima baseada na utilização de interferão (ver secções 4.5 e 5.1).

Revolade é indicado em doentes adultos com anemia aplástica grave (AAG) adquirida, com doença refratária a terapêutica imunossupressora prévia ou muito tratada e não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com eltrombopag deverá ser iniciado por e mantido sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas ou na gestão da hepatite C crónica e das suas complicações.

Posologia

A posologia de eltrombopag deverá ser individualizada com base na contagem de plaquetas do doente. O objetivo do tratamento com eltrombopag não deverá ser o de normalizar o nível da contagem de plaquetas.

O pó para suspensão oral pode conduzir a exposição mais elevada a eltrombopag do que a formulação em comprimidos (ver secção 5.2). Quando da mudança entre as formulações de comprimido e pó para suspensão oral, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada semanalmente durante 2 semanas.

Trombocitopenia imune (primária)

Deve ser utilizada a dose mais baixa de eltrombopag para atingir e manter uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Os ajustes posológicos baseiam-se na resposta na contagem de plaquetas. Eltrombopag não deve ser utilizado para normalizar a contagem de plaquetas. Nos estudos clínicos, a contagem de plaquetas normalmente aumentou passadas 1 a 2 semanas após o início de eltrombopag e diminuiu 1 a 2 semanas após a sua interrupção.

Adultos e população pediátrica de 6 a 17 anos de idade

A dose inicial recomendada de eltrombopag é 50 mg uma vez por dia. Nos doentes com ascendência do Leste/Sudeste asiático, o eltrombopag deverá ser iniciado numa dose reduzida de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

População pediátrica de 1 a 5 anos de idade

A dose inicial recomendada de eltrombopag é 25 mg uma vez por dia.

Monitorização e ajuste da dose

Após início do tratamento com eltrombopag, a dose deverá ser ajustada conforme necessário para se atingir e manter uma contagem de plaquetas estável $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, para reduzir o risco de hemorragia. Uma dose diária de 75 mg não deve ser excedida.

Durante o tratamento com eltrombopag deverão monitorizar-se regularmente a hematologia clínica e os testes hepáticos e alterar-se a posologia com base na contagem de plaquetas conforme descrito na Tabela 1. Durante o tratamento com eltrombopag deverá avaliar-se semanalmente o hemograma completo incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico, até se atingir uma contagem de plaquetas estável ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ durante pelo menos 4 semanas). Daí em diante deve ser realizado mensalmente o hemograma, incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico.

Tabela 1 – Ajuste da dose de eltrombopag em doentes com PTI

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
<50 000/ μl após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 25 mg até um máximo de 75 mg/dia*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ a $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Utilizar a menor dose de eltrombopag e/ou medicação PTI concomitante para a manutenção da contagem de plaquetas que evite ou reduza o risco de hemorragia.
$>150\,000/\mu\text{l}$ a $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Diminuir a dose diária em 25 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar o efeito e eventual necessidade de ajuste de dose subsequente♦.
$>250\,000/\mu\text{l}$	Parar o tratamento com eltrombopag; aumentar a frequência de monitorização das plaquetas para duas vezes por semana. Assim que a contagem de plaquetas seja $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 25 mg.

* Para doentes a tomar 25 mg de eltrombopag uma vez em dias alternados, aumentar a dose para 25 mg uma vez por dia.

♦ Para doentes a tomar 25 mg de eltrombopag uma vez por dia, pode considerar-se a dose de 12,5 mg uma vez por dia ou alternativamente uma dose de 25 mg uma vez em dias alternados.

O eltrombopag pode ser administrado em associação a outros medicamentos para a PTI. O regime posológico da medicação PTI concomitante deve ser modificado como apropriado, por forma a evitar um aumento excessivo da contagem de plaquetas durante o tratamento com eltrombopag.

É necessário aguardar pelo menos 2 semanas para verificar o efeito de qualquer ajuste de dose na resposta do doente à contagem de plaquetas, antes de se considerar outro ajuste de dose.

O ajuste de dose padrão de eltrombopag, aumento ou redução, deverá ser de 25 mg diários.

Descontinuação do tratamento

O tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado se após 4 semanas de terapêutica com 75 mg, uma vez por dia, a contagem de plaquetas não aumentar para um nível suficiente para evitar uma hemorragia clinicamente significativa.

Os doentes devem ser avaliados clinicamente de forma periódica e a continuação do tratamento deve ser decidida individualmente pelo médico. Em doentes não esplenectomizados esta deve incluir avaliação relativa a esplenectomia. É possível a recorrência da trombocitopenia após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Trombocitopenia associada com Hepatite C crónica (VHC)

Quando eltrombopag é administrado em associação com antivirais, deve fazer-se referência ao resumo das características do medicamento completo dos respetivos medicamentos coadministrados no que diz respeito a detalhes comprehensivos da informação de segurança relevante ou contraindicações.

Nos estudos clínicos, a contagem de plaquetas normalmente começa a aumentar uma semana após o início de eltrombopag. O objetivo do tratamento com eltrombopag deve ser o de atingir o nível mínimo de contagem de plaquetas necessário para iniciar a terapêutica antiviral, na adesão às recomendações da prática clínica. Durante a terapêutica antiviral, o objetivo do tratamento deve ser o de manter a contagem de plaquetas num nível que previna o risco de complicações hemorrágicas, normalmente à volta de 50 000–75 000/ μ l. Deve evitarse contagens de plaquetas >75 000/ μ l. Deve ser utilizada a dose mais baixa necessária de eltrombopag para atingir os objetivos. Os ajustes posológicos baseiam-se na resposta da contagem de plaquetas.

Regime posológico inicial

O eltrombopag deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez por dia. Não é necessário nenhum ajuste posológico para os doentes com VHC com ascendência do Leste/Sudeste asiático ou doentes com insuficiência hepática ligeira (ver secção 5.2).

Monitorização e ajuste da dose

A dose de eltrombopag deve ser ajustada em incrementos de 25 mg a cada 2 semanas conforme o necessário para atingir o valor alvo na contagem de plaquetas necessário para iniciar a terapêutica antiviral. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada todas as semanas antes de iniciar a terapêutica antiviral. Quando do início da terapêutica antiviral, a contagem das plaquetas pode diminuir, logo devem ser evitados ajustes imediatos da dose de eltrombopag (ver Tabela 2).

Durante a terapêutica antiviral, a dose de eltrombopag deve ser ajustada conforme o necessário para evitar reduções da dose de peginterferão devido à diminuição da contagem de plaquetas, o que pode colocar os doentes em risco de hemorragia (ver Tabela 2). A contagem de plaquetas deve ser monitorizada semanalmente durante a terapêutica antiviral até que seja atingida uma contagem de plaquetas estável, normalmente valores próximos de 50 000-75 000/ μ l. Daí em diante deve ser realizado mensalmente o hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico. Devem considerar-se reduções de 25 mg na dose diária se a contagem das plaquetas exceder o valor alvo requerido. Recomenda-se aguardar 2 semanas para avaliar o efeito e eventual necessidade de ajuste de dose subsequente.

Não deve ser excedida uma dose de 100 mg de eltrombopag uma vez por dia.

Tabela 2 Ajuste da dose de eltrombopag em doentes com VHC durante a terapêutica antiviral

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
<50 000/ μ l após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 25 mg até um máximo de 100 mg/dia.
\geq 50 000/ μ l a \leq 100 000/ μ l	Utilizar a dose mais baixa de eltrombopag conforme o necessário para evitar reduções da dose de peginterferão
>100 000/ μ l a \leq 150 000/ μ l	Diminuir a dose diária em 25 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta diminuição e eventual necessidade de ajustes de dose subsequentes*.
>150 000/ μ l	Parar o tratamento com eltrombopag; aumentar a frequência de monitorização das plaquetas para duas vezes por semana. Assim que a contagem de plaquetas seja \leq 100 000/ μ l, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 25 mg*.

* Para os doentes a tomar 25 mg de eltrombopag uma vez por dia, deve considerar-se o reinício da administração com 25 mg em dias alternados.

♦ Aquando do início da terapêutica antiviral, a contagem de plaquetas pode diminuir, logo devem ser evitadas reduções imediatas da dose de eltrombopag.

Descontinuação do tratamento

Se após 2 semanas de terapêutica com eltrombopag na dosagem de 100 mg o nível de plaquetas necessário para iniciar a terapêutica antiviral não for atingido, deve descontinuar-se o eltrombopag.

O tratamento com eltrombopag deve ser concluído quando a terapêutica antiviral é descontinuada a não ser que se justifique manter o eltrombopag por outra razão. Respostas com contagem de plaquetas excessiva ou anomalias importantes nos testes hepáticos também necessitam de descontinuação.

Anemia aplásica grave

Regime posológico inicial

O eltrombopag deve ser iniciado com uma dose de 50 mg uma vez por dia. Nos doentes com ascendência do Leste/Sudeste asiático o eltrombopag deve ser iniciado com uma dose reduzida de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2). O tratamento não deve ser iniciado se o doente apresentar anomalias citogenéticas no cromossoma 7.

Monitorização e ajuste da dose

A resposta hematológica requer ajuste da dose, geralmente até 150 mg, e pode levar até 16 semanas após o início de eltrombopag (ver secção 5.1). A dose de eltrombopag deve ser ajustada em incrementos de 50 mg de 2 em 2 semanas conforme necessário para atingir o objetivo da contagem de plaquetas \geq 50 000/ μ l. Nos doentes a tomar 25 mg uma vez por dia, a dose deve ser aumentada para 50 mg uma vez por dia antes de introduzir incrementos de dose de 50 mg. A dose de 150 mg uma vez por dia não deve ser excedida. A hematologia clínica e a função hepática devem ser monitorizados regularmente durante a terapêutica com eltrombopag e o regime de dose de eltrombopag deve ser alterado com base na contagem de plaquetas conforme indicado na Tabela 3.

Tabela 3 Ajustes de dose de eltrombopag em doentes com anemia aplástica grave

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
<50 000/ μ l após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 50 mg até um máximo de 150 mg/dia. Para os doentes a tomar 25 mg uma vez por dia, aumentar a dose para 50 mg uma vez por dia antes de aumentar a dose em 50 mg.
\geq 50 000/ μ l a \leq 150 000/ μ l	Utilizar a dose mais baixa de eltrombopag para manter a contagem de plaquetas.
$>$ 150 000/ μ l a \leq 250 000/ μ l	Diminuir a dose diária em 50 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta diminuição e quaisquer ajustes de dose subsequentes.
$>$ 250 000/ μ l	Parar o tratamento com eltrombopag; durante pelo menos uma semana. Assim que a contagem de plaquetas seja \leq 100 000/ μ l, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 50 mg.

Redução para respondedores das três linhagens celulares (trilinhagem: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas)

Para os doentes que atingem resposta trilinhagem, incluindo independência de transfusão, com duração de pelo menos 8 semanas: a dose de eltrombopag pode ser reduzida em 50%.

Se a contagem permanecer estável após 8 semanas na dose reduzida, o eltrombopag deve ser interrompido e o hemograma monitorizado. Se a contagem de plaquetas diminuir para $<$ 30 000/ μ l, a hemoglobina diminuir para $<$ 9 g/dl ou a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) para $<$ 0,5 x 10^9 /l, pode reiniciar-se o eltrombopag na dose anterior eficaz.

Descontinuação

Se não houver resposta hematológica após 16 semanas de terapêutica com eltrombopag, a terapêutica deve ser descontinuada. Se forem detetadas novas anomalias citogenéticas, deve avaliar-se se a descontinuação de eltrombopag é apropriada (ver secções 4.4 e 4.8). Uma resposta excessiva na contagem de plaquetas (conforme indicado na Tabela 3) ou anomalias nos testes de função hepática também necessitam de descontinuação do eltrombopag (ver secção 4.8).

Populações especiais

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com insuficiência renal. É recomendada precaução e monitorização cuidada em doentes com insuficiência renal, por exemplo pelo teste da creatinina sérica e/ou realização de análises à urina (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

O eltrombopag não deverá ser utilizado em doentes com PTI com insuficiência hepática (pontuação \geq 5 na escala de Child-Pugh) a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose da veia porta (ver secção 4.4).

Se o uso de eltrombopag for considerado necessário em doentes com PTI com insuficiência hepática, a dose inicial deverá ser de 25 mg uma vez por dia. Após o início da dose de eltrombopag em doentes com insuficiência hepática, deve ser observado um intervalo de 3 semanas antes de aumentar a dose.

Não é necessário ajustar a dose em doentes trombocitopénicos com VHC crónico e insuficiência hepática ligeira (pontuação \leq 6 na escala de Child-Pugh). Os doentes com VHC crónico e os doentes

com AAG devem iniciar eltrombopag na dosagem de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2). Após o início da dose de eltrombopag em doentes com insuficiência hepática, deve ser observado um intervalo de 2 semanas antes de aumentar a dose.

Existe um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo descompensação hepática e eventos trombembólicos (ETE) em doentes com trombocitopenia com doença hepática crónica avançada tratados com eltrombopag, quer na preparação para procedimentos invasivos ou em doentes com VHC submetidos a terapêutica antiviral (ver secções 4.4 e 4.8).

Idosos

A informação existente sobre o uso de eltrombopag em doentes com PTI, com idade igual ou superior a 65 anos é limitada e não existe experiência clínica nos doentes com PTI com mais de 85 anos de idade. Em geral, nos estudos clínicos de eltrombopag, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na segurança de eltrombopag entre os doentes com pelo menos 65 anos e doentes mais jovens. Noutra experiência clínica relatada não foram identificadas diferenças nas respostas de idosos e de doentes mais jovens, mas a maior sensibilidade de alguns idosos não pode ser excluída (ver secção 5.2).

Existem dados limitados sobre o uso de eltrombopag em doentes com VHC e AAG com mais de 75 anos de idade. Devem tomar-se precauções nestes doentes (ver secção 4.4).

Doentes do Leste/Sudeste Asiático

Para doentes adultos e pediátricos com ascendência do Leste/Sudeste asiático (tais como chineses, japoneses, taiwaneses, coreanos ou tailandeses), incluindo doentes com insuficiência hepática, devem iniciar o eltrombopag numa dose de 25 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

A contagem de plaquetas do doente deverá continuar a ser monitorizada, bem como seguidos os critérios padrão para posteriores ajustes de dose.

População pediátrica

Revolade não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 1 ano com PTI devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

A segurança e eficácia de eltrombopag não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (<18 anos de idade) com trombocitopenia relacionada com hepatite crónica (HCV). Não existem dados disponíveis.

A segurança e eficácia de eltrombopag não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (<18 anos) com AAG. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração (ver secção 6.6)

Via oral.

A suspensão deverá ser tomada pelo menos duas horas antes ou quatro horas após a toma de outros produtos contendo catiões polivalentes (por ex. ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco), como antiácidos, lacticínios (ou outros produtos alimentares contendo cálcio) ou suplementos minerais (ver secções 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao eltrombopag ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Existe um aumento do risco de reações adversas, incluindo descompensação hepática potencialmente fatal e eventos trombembólicos, em doentes com VHC trombocitopénicos com doença hepática crónica avançada, definida por níveis de albumina baixos $\leq 35\text{ g/l}$ ou pontuação do Modelo para a Doença Hepática de Fase Final (MELD) ≥ 10 , quando tratados com eltrombopag em associação com terapêutica com base no interferão. Além disso, os benefícios do tratamento em termos de proporção para atingir a resposta virológica sustentada (RVS) comparados com o placebo foram modestos nestes doentes (especialmente naqueles com uma albumina na linha de base $\leq 35\text{ g/l}$) comparados com o grupo global. O tratamento com eltrombopag nestes doentes deve ser iniciado apenas por um médico com experiência na gestão de VHC avançado, e apenas quando os riscos de trombocitopenia ou descontinuação da terapêutica antiviral necessitem de intervenção. Se o tratamento for considerado clinicamente indicado, é necessário proceder a monitorização cuidada destes doentes.

Associação com medicamentos antivirais de ação direta

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em associações com medicamentos antivirais de ação direta aprovados para o tratamento da infecção da hepatite C crónica.

Risco de hepatotoxicidade

A administração de eltrombopag pode causar alterações da função hepática e hepatotoxicidade grave, suscetível de pôr a vida em risco (ver secção 4.8).

Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina devem ser avaliados antes do início do tratamento com eltrombopag, a cada duas semanas durante o período de ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. O eltrombopag inibe o UGT1A1 e o OATP1B1, o que pode levar a hiperbilirrubinemia indireta. Se a bilirrubina estiver aumentada deverá ser feito fracionamento. Os testes séricos hepáticos alterados deverão ser reavaliados após 3 – 5 dias. Se as alterações se confirmarem, os testes séricos hepáticos deverão ser monitorizados até que as alterações se resolvam, estabilizem ou regressem aos valores iniciais. O tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado se os níveis de ALT aumentarem (≥ 3 vezes o limite superior normal [x o LSN] em doentes com função hepática normal, ou ≥ 3 x o valor inicial ou > 5 x o LSN, o que for mais baixo, em doentes com aumentos pré-tratamento nas transaminases) e forem:

- progressivos, ou
- persistentes por ≥ 4 semanas, ou
- acompanhados por um aumento da bilirrubina direta, ou
- acompanhados por sintomas clínicos de dano hepático ou evidência de descompensação hepática.

Devem tomar-se precauções ao administrar eltrombopag a doentes com doença hepática. Em doentes com PTI e AAG deve ser usada uma dose inicial inferior de eltrombopag. É necessário monitorizar de perto ao administrar a doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2).

Descompensação hepática (utilização com interferão)

Descompensação hepática em doentes com hepatite C crónica: É necessário monitorizar os doentes com níveis baixos de albumina ($\leq 35\text{ g/l}$) ou com pontuação do MELD ≥ 10 na linha de base.

Os doentes com VHC crónico com cirrose hepática podem estar em risco de descompensação hepática quando recebem terapêutica com interferão alfa. Em dois estudos clínicos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC, ocorreu descompensação hepática (ascites, encefalopatia hepática, hemorragia de varizes, peritonite bacteriana espontânea) mais frequentemente no grupo do eltrombopag (11%) do que no grupo do placebo (6%). Em doentes com níveis de albumina baixos ($\leq 35\text{ g/l}$) ou com pontuação MELD ≥ 10 na linha de base, existiu um risco 3-vezes superior de descompensação hepática e um aumento no risco de acontecimento adverso fatal comparado com os

doentes com doença hepática menos avançada. Além disso, os benefícios do tratamento, em termos de proporção, para atingir a RVM foram modestos quando comparados com o placebo nestes doentes (especialmente naqueles com albumina na linha de base ≤ 35 g/l) comparados com o grupo global. Eltrombopag só deve ser administrado a esses doentes após a consideração cuidada dos benefícios esperados em comparação com os riscos. Os doentes com estas características devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de descompensação hepática. Deve consultar-se o resumo das características do medicamento do respetivo interferão para critérios de descontinuação. A terapêutica com eltrombopag deve ser concluída quando a terapêutica antiviral é descontinuada devido a descompensação hepática.

Complicações trombóticas/tromboembólicas

Em estudos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC a receber terapêutica com base na utilização do interferão (n=1439), 38 dos 955 doentes (4%) tratados com eltrombopag e 6 dos 484 doentes (1%) no grupo do placebo sofreram ETE. As complicações trombóticas/ tromboembólicas notificadas incluíram episódios venosos e arteriais. A maioria dos ETE não foram graves e resolveram-se no final do estudo. Trombose da veia porta foi o ETE mais frequente em ambos os grupos de tratamento (2% nos doentes tratados com eltrombopag *versus* <1% para placebo). Não foram observadas relações temporais específicas entre o início do tratamento e o acontecimento de ETE. Os doentes com níveis de albumina baixos (≤ 35 g/l) ou MELD ≥ 10 tiveram um risco 2- vezes superior de ETE do que os com níveis de albumina mais elevados; os doentes com idade ≥ 60 anos tiveram um risco 2-vezes superior de ETE comparados com os doentes mais jovens. Eltrombopag só deve ser administrado a esses doentes após a consideração cuidada dos benefícios esperados em comparação com os riscos. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para sinais e sintomas de ETE.

Verificou-se um aumento do risco de ETE em doentes com doença hepática crónica (DHC) tratados com 75 mg de eltrombopag uma vez por dia durante 2 semanas, na preparação para procedimentos invasivos. Dos 143 doentes adultos com DHC que receberam eltrombopag, seis (4%) sofreram ETE (todos no sistema da veia porta) e dois (1%) dos 145 doentes do grupo placebo sofreram ETE (um no sistema veia porta e outro enfarte do miocárdio). Cinco dos 6 doentes tratados com eltrombopag sofreram complicações trombóticas com contagem de plaquetas $>200\,000/\mu l$ nos 30 dias seguintes, após a última dose de eltrombopag. O eltrombopag não é indicado para o tratamento de trombocitopenia nos doentes com doença hepática crónica na preparação de procedimentos invasivos.

Nos estudos clínicos do eltrombopag na PTI, foram observados eventos trombembólicos com contagens de plaquetas normais e baixas. Devem tomar-se precauções quando se administra eltrombopag a doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo incluídos mas não limitados a fatores de risco adquiridos (por ex., deficiência em ATIII, síndrome antifosfolipídica) ou hereditários (fator V de Leiden), idade avançada, doentes com períodos prolongados de imobilização, doenças malignas, contracetivos e terapêutica hormonal de substituição, cirurgia/ trauma, obesidade e tabagismo. A contagem de plaquetas deverá ser monitorizada cuidadosamente e deverá considerar-se redução da dose ou descontinuação do tratamento com eltrombopag se a contagem de plaquetas exceder os níveis alvo (ver secção 4.2). Deverá considerar-se a relação risco-benefício em doentes com risco de ETE de qualquer etiologia.

Não foi identificado qualquer caso de ETE num estudo clínico em AAG refratária, no entanto o risco destes eventos não pode ser excluído nesta população de doentes devido ao número limitado de doentes expostos. Uma vez que a dose mais elevada autorizada está indicada para doentes com AAG (150 mg/dia) e tendo em conta a natureza da reação, podem-se esperar ETE nesta população de doentes.

Eltrombopag não deverá ser utilizado em doentes com PTI com insuficiência hepática (pontuação ≥ 5 na escala de Child-Pugh) a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose da veia porta. Quando o tratamento é considerado apropriado, devem tomar-se precauções ao administrar eltrombopag a doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.2 e 4.8).

Hemorragia após descontinuação de eltrombopag

É provável que haja recorrência da trombocitopenia em doentes com PTI após a descontinuação do tratamento com eltrombopag. Os valores da contagem de plaquetas regressam aos valores da linha de base em cerca de 2 semanas após a descontinuação de eltrombopag, na maioria dos doentes, o que aumenta o risco de hemorragia podendo, nalguns casos, precipitar hemorragia. Este risco é aumentado se o tratamento com eltrombopag for descontinuado na presença de anticoagulantes ou antiplaquetários. No caso de se descontinuar o tratamento com eltrombopag, recomenda-se que se reinicie o tratamento da PTI de acordo com as normas orientadoras atuais de tratamento. Uma decisão médica adicional pode incluir a cessação da terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária, reversão da anticoagulação ou suporte plaquetário. A contagem de plaquetas deverá ser monitorizada semanalmente por 4 semanas após a descontinuação de eltrombopag.

Nos estudos clínicos de VHC, foi notificada uma maior incidência de hemorragia gastrointestinal, incluindo casos graves e fatais, após a descontinuação do peginterferão, da ribavirina e do eltrombopag. Após a descontinuação da terapêutica, os doentes devem ser monitorizados para sinais ou sintomas de hemorragia gastrointestinal.

Formação de reticulina da medula óssea e risco de fibrose da medula óssea

O eltrombopag pode aumentar o risco de desenvolvimento ou progressão de fibras de reticulina da medula óssea. A relevância deste dado, tal como para outros agonistas do recetor da trombopoietina (R-TPO), não está ainda estabelecida.

Antes do início do tratamento com eltrombopag, deverá examinar-se cuidadosamente o esfregaço de sangue periférico por forma a estabelecer um nível de base de alterações morfológicas celulares. Após a identificação de uma dose estável de eltrombopag deverá fazer-se mensalmente o hemograma completo com contagem diferencial de glóbulos brancos. Se forem observadas células imaturas ou displásicas, o esfregaço de sangue periférico deverá ser examinado quanto ao aparecimento de novas alterações morfológicas ou o seu agravamento (por ex. eritrócitos nucleados ou em forma de lágrima, glóbulos brancos imaturos ou citopenia(s)). Se o doente desenvolver novas anomalias morfológicas, o seu agravamento ou citopenia, o tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado e deverá considerar-se uma biópsia da medula óssea, incluindo coloração para a fibrose.

Progressão de síndrome mielodisplásica (SMD) existente

Existe uma preocupação teórica de que os agonistas R-TPO possam estimular a progressão de patologias hematológicas pré-existentes tais como a SMD. Os agonistas R-TPO são fatores de crescimento que levam à expansão das células progenitoras da trombopoiese, à sua diferenciação e à produção de plaquetas. O R-TPO é predominantemente expresso na superfície das células da linhagem mielóide.

Em estudos clínicos com agonistas R-TPO em doentes com SMD foram observados casos de aumentos transitórios na contagem de células blásticas e foram reportados casos de progressão de SMD para leucemia mielóide aguda (LMA).

O diagnóstico de PTI ou AAG em doentes adultos e idosos deve ser confirmado pela exclusão de outras entidades clínicas que apresentam trombocitopenia, devendo ser excluído, em particular, o diagnóstico de SMD. Ao longo da evolução da doença e do tratamento, deve ser considerada a realização de aspirado e biópsia da medula óssea, especialmente em doentes com idade superior a 60 anos, em doentes com sintomas sistémicos ou com sinais anómicos, tais como aumento das células blásticas periféricas.

A eficácia e segurança de Revolade não foram ainda estabelecidas para o tratamento da trombocitopenia devida a SMD. Fora do contexto dos estudos clínicos, o Revolade não deve ser utilizado no tratamento de trombocitopenia devida a SMD.

Anomalias citogenéticas e progressão para SMD/LMA em doentes com AAG

Sabe-se que ocorrem anomalias citogenéticas em doentes com AAG. Desconhece-se se o eltrombopag aumenta o risco de anomalias citogenéticas em doentes com AAG. No estudo clínico de fase II em doentes com AAG refratária tratados com eltrombopag com uma dose inicial de 50 mg/dia (escalada a cada 2 semanas até um máximo de 150 mg/dia) (ELT112523), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 17,1% dos doentes adultos [7/41 (4 dos quais tinham alterações no cromossoma 7)]. A mediana de tempo no estudo até uma anomalia citogenética foi 2,9 meses.

No estudo de fase II de AAG refratária com eltrombopag numa dose de 150 mg/dia (com modificações relacionadas com a raça ou idade tal como indicado) (ELT116826), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 22,6% dos doentes adultos [7/31 (em que 3 deles apresentaram alterações no cromossoma 7)]. Todos os 7 doentes apresentaram uma citogenética normal na linha de base. Seis doentes apresentaram anomalia citogenética no Mês 3 da terapêutica com eltrombopag e um doente apresentou anomalia citogenética no Mês 6.

Em estudos clínicos com eltrombopag em AAG, 4% dos doentes (5/133) foram diagnosticados com SMD. A mediana de tempo até ao diagnóstico foi 3 meses após o início do tratamento com eltrombopag.

Para doentes com AAG refratária a ou muito tratada com terapêutica imunossupressora prévia, recomenda-se aspiração da medula óssea para avaliação citogenética antes de iniciar eltrombopag, aos 3 meses de tratamento e em intervalos de 6 meses a partir daí. Se forem detetadas novas anomalias citogenéticas, deve ponderar-se se a continuação de eltrombopag é adequada.

Alterações oculares

Foram observadas cataratas em estudos toxicológicos com eltrombopag em roedores (ver secção 5.3). Em estudos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC a receber terapêutica com interferão (n=1439), foi notificada progressão da(s) catarata(s) pré-existente(s) na linha de base ou incidente de cataratas em 8% no grupo do eltrombopag e em 5% no grupo do placebo. Foram notificadas hemorragias retinianas, principalmente de Grau 1 ou 2, em doentes com VHC a receber interferão, ribavirina e eltrombopag (2% no grupo de eltrombopag e 2% no grupo de placebo). As hemorragias ocorreram na superfície da retina (pré-retiniana), por baixo da retina (sub-retiniana) ou no interior do tecido da retina. Recomenda-se a monitorização oftálmica de rotina dos doentes.

Prolongamento do intervalo QT/QTc

Um estudo do intervalo QTc em voluntários saudáveis com a posologia de 150 mg de eltrombopag por dia não revelou um efeito clinicamente significativo na repolarização cardíaca. Foi notificado prolongamento do intervalo QTc em estudos clínicos de doentes com PTI e doentes trombocitopénicos com VHC. Desconhece-se qual o significado clínico destes acontecimentos de prolongamento do intervalo QTc.

Perda de resposta ao eltrombopag

Uma perda de resposta ou falência na manutenção da resposta plaquetária com o tratamento com eltrombopag no intervalo de doses recomendado, deve desencadear a pesquisa imediata de fatores causais, incluindo aumento da reticulina da medula óssea.

População pediátrica

As advertências e precauções acima mencionadas para PTI também são aplicáveis à população pediátrica.

Interferência com testes laboratoriais

Eltrombopag é muito colorido pelo que tem o potencial de interferir em alguns testes laboratoriais. Foi notificada descoloração do soro e interferência nos testes de bilirrubina total e creatinina em doentes a tomar Revolade. Se os resultados laboratoriais e as observações clínicas forem inconsistentes, a repetição do teste utilizando outro método pode ajudar a determinar a validade do resultado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do eltrombopag noutros medicamentos

Inibidores da HMG CoA redutase

A administração de 75 mg de eltrombopag uma vez por dia durante 5 dias, com uma dose única de 10 mg de rosuvastatina, substrato do OATP1B e BCRP, a 39 adultos saudáveis levou ao aumento dos valores plasmáticos de rosuvastatina C_{max} 103% (intervalo de confiança [IC] 90%: 82%, 126%) e $AUC_{0-\infty}$ 55% (IC 90%: 42%, 69%). Prevêem-se também interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina. Deverá considerar-se uma redução da dose das estatinas quando administradas concomitantemente com eltrombopag, com cuidadosa monitorização das suas reações adversas (ver secção 5.2).

Substratos OATP1B1 e BCRP

A administração concomitante de eltrombopag e substratos OATP1B1 (por ex. metotrexato) e BCRP (por ex. topotecano e metotrexato) deve ser realizada com precaução (ver secção 5.2).

Substratos do citocromo P450

Em estudos utilizando microssomas hepáticos humanos, o eltrombopag (até 100 μ M) não mostrou inibição *in vitro* das enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 e 4A9/11 e foi inibidor do CYP2C8 e CYP2C9, medido utilizando paclitaxel e diclofenac como substratos sonda. A administração durante 7 dias de 75 mg uma vez por dia de eltrombopag a 24 homens saudáveis não inibiu ou induziu o metabolismo dos substratos sonda para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno), ou 3A4 (midazolam) nos humanos. Não se esperam interações clinicamente significativas com a administração concomitante de eltrombopag e substratos CYP450 (ver secção 5.2).

Inibidores da protease do VHC

Não é necessário ajustar a dose quando a administração de eltrombopag é concomitante com telaprevir ou boceprevir. A administração concomitante de uma dose única de 200 mg de eltrombopag com 750 mg de telaprevir a cada 8 horas não alterou a exposição plasmática do telaprevir.

A coadministração de uma dose única de 200 mg de eltrombopag com 800 mg de boceprevir a cada 8 horas não alterou os valores plasmáticos de $AUC_{(0-t)}$ do boceprevir, mas aumentou 20% os valores da C_{max} , e diminuiu 32% os valores da C_{min} . Não foi estabelecido o significado clínico da diminuição da C_{min} , é recomendado um aumento da monitorização clínica e laboratorial para a supressão de VHC.

Efeito de outros medicamentos no eltrombopag

Ciclosporina

Observou-se uma redução na exposição a eltrombopag com a administração concomitante de 200 mg e 600 mg de ciclosporina (um inibidor da BCRP). A co-administração de 200 mg de ciclosporina diminuiu a C_{max} e a $AUC_{0-\infty}$ do eltrombopag em 25% e 18%, respectivamente. A co-administração de 600 mg de ciclosporina diminuiu a C_{max} e a $AUC_{0-\infty}$ do eltrombopag em 39% e 24%, respectivamente.

O ajuste de dose de eltrombopag é permitido durante o tratamento com base na contagem de plaquetas do doente (ver secção 4.2). A contagem de plaquetas deve ser monitorizada pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas quando o eltrombopag é administrado com ciclosporina. A dose de eltrombopag pode ter de ser aumentada com base nestas contagens de plaquetas.

Catiões polivalentes (quelação)

O eltrombopag forma quelatos com catiões polivalentes como o ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco. A administração de uma dose única de 75 mg de eltrombopag com um antiácido contendo um catião polivalente (1524 mg de hidróxido de alumínio e 1425 mg de carbonato de magnésio) diminuiu os valores plasmáticos de eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ em 70% (IC 90%: 64%, 76%) e C_{max} em 70% (IC 90%: 62%, 76%). Eltrombopag deve ser tomado pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da ingestão de produtos tais como antiácidos, lacticínios ou suplementos minerais contendo catiões polivalentes para evitar uma redução significativa da absorção do eltrombopag devido a quelação (ver secções 4.2 e 5.2).

Lopinavir/ritonavir

A administração concomitante de eltrombopag com lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) pode causar uma diminuição na concentração do eltrombopag. Um estudo em 40 voluntários saudáveis mostrou que a administração concomitante de uma dose única de 100 mg de eltrombopag com doses repetidas de 400/ 100 mg de lopinavir/ritonavir duas vezes por dia resultou numa redução da $AUC_{0-\infty}$ plasmática do eltrombopag em 17% (IC 90%: 6,6%, 26,6%). Por este motivo, a administração concomitante de eltrombopag com lopinavir/ritonavir deverá fazer-se com precaução. A contagem de plaquetas deverá monitorizar-se cuidadosamente por forma a assegurar uma gestão adequada da dose de eltrombopag, quando a terapêutica LPV/RTV é iniciada ou descontinuada.

Inibidores e indutores do CYP1A2 e CYP2C8

O eltrombopag é metabolizado através de várias vias incluindo o CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, e UGT1A3 (ver secção 5.2). É pouco provável que os medicamentos que inibem ou induzem uma única enzima afetem significativamente as concentrações plasmáticas de eltrombopag; enquanto os medicamentos que inibem ou induzem múltiplas enzimas têm o potencial para aumentar (por ex. fluvoxamina) ou diminuir (por ex. rifampicina) as concentrações de eltrombopag.

Inibidores da protease do VHC

Os resultados de um estudo de interação farmacocinética (PK) fármaco-fármaco mostram que a coadministração de doses repetidas de 800 mg de boceprevir a cada 8 horas ou 750 mg de telaprevir a cada 8 horas com uma dose única de 200 mg de eltrombopag não alterou a exposição plasmática do eltrombopag numa extensão clinicamente significativa.

Medicamentos para tratamento da PTI

Nos estudos clínicos realizados, os medicamentos utilizados no tratamento da PTI em associação a eltrombopag incluíram corticosteroides, danazol, e/ou azatioprina, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e imunoglobulina anti-D. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada quando o eltrombopag é associado a outros medicamentos para o tratamento da PTI, de modo a evitar contagens de plaquetas fora do intervalo de referência recomendado (ver secção 4.2).

Interação com alimentos

A administração de eltrombopag na forma de comprimidos ou pó para suspensão oral com uma refeição rica em cálcio (por ex. uma refeição incluindo lacticínios) reduziu significativamente a $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} plasmática de eltrombopag. Contrariamente, a administração de eltrombopag 2 horas antes ou 4 horas depois de uma refeição rica em cálcio ou com alimentos com pouco cálcio [<50 mg de cálcio]

não alterou a exposição plasmática de eltrombopag de forma clinicamente significativa (ver secção 4.2).

A administração de uma dose única de 50 mg de eltrombopag, em forma de comprimido, com um pequeno-almoço rico em calorias, com muita gordura incluindo lacticínios, reduziu os valores plasmáticos $AUC_{0-\infty}$ média de eltrombopag em 59% e C_{max} média em 65%.

A administração de uma dose única de 25 mg de eltrombopag, em forma de pó para suspensão oral, com uma refeição rica em cálcio, com teores de gordura e calorias moderados reduziu os valores plasmáticos de eltrombopag de $AUC_{0-\infty}$ média em 75% e C_{max} média em 79%. Esta redução foi atenuada quando uma dose única de 25 mg de eltrombopag pó para suspensão oral foi administrada 2 horas antes de uma refeição rica em cálcio (a $AUC_{0-\infty}$ média foi reduzida em 20% e a C_{max} média em 14%).

Alimentos com baixo teor de cálcio (<50 mg de cálcio) incluindo fruta, fiambre magro, carne de vaca e sumo de fruta sem suplementos (sem aditivos de cálcio, magnésio ou ferro), leite de soja sem suplementos e cereais sem suplementos não tiveram impacto significativo na exposição plasmática de eltrombopag, independentemente do seu teor em calorias e gordura (ver secções 4.2 e 4.5).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do eltrombopag em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Revolade não é recomendado durante a gravidez.

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

Revolade não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar, que não usem contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o eltrombopag/ metabolitos são excretados no leite materno. Estudos em animais mostraram que é provável que haja excreção de eltrombopag no leite materno (ver secção 5.3); como tal, não se pode excluir o risco para o lactente. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Revolade tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A fertilidade não foi afetada nos ratos do sexo masculino ou feminino em exposições que foram comparáveis às dos humanos. Contudo, não se pode excluir um risco para os humanos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de eltrombopag sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Deve ter-se em consideração o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de eltrombopag, incluindo tonturas e falta de concentração quando se avalia a capacidade do doente para realizar tarefas que necessitam de julgamento, capacidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Trombocitopenia imune em doentes adultos e pediátricos

O perfil de segurança de Revolade foi avaliado em doentes adultos (N=763) através de estudos conjuntos duplamente cegos, controlados com placebo TRA100773A e B, TRA102537 (RAISE) e TRA113765, nos quais 403 doentes foram expostos a Revolade e 179 a placebo, adicionalmente a dados dos estudos abertos já finalizados (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) e TRA112940 (ver secção 5.1). Os doentes receberam a medicação do estudo até 8 anos (no EXTEND). As reações adversas graves mais importantes foram hepatotoxicidade e eventos trombembólicos/trombóticos. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes incluíram náuseas, diarreia, aumento da alanina aminotransferase e dorsalgia.

A segurança do Revolade em doentes pediátricos (1 a 17 anos de idade) com PTI previamente tratada foi demonstrada em dois estudos (N=171) (ver secção 5.1). O PETIT2 (TRA115450) foi um estudo com duas partes, duplamente cego e aberto, aleatorizado e controlado com placebo. Os doentes foram aleatorizados 2:1 e receberam Revolade (n=63) ou placebo (n=29) até 13 semanas no período aleatorizado do estudo. O PETIT (TRA108062) foi um estudo com três partes, coorte sequencial, aberto e duplamente cego, aleatorizado e controlado com placebo. Os doentes foram aleatorizados 2:1 e receberam Revolade (n=44) ou placebo (n=21), até 7 semanas. O perfil de reações adversas foi comparável ao observado em adultos com algumas reações adversas adicionais, assinaladas ♦ na tabela abaixo. As reações adversas mais frequentes em doentes pediátricos com PTI com 1 ano de idade e mais (\geq % e mais do que placebo) foram infecção do aparelho respiratório superior, nasofaringite, tosse, pirexia, dor abdominal, dor orofaríngea, dor de dentes e rinorreia.

Trombocitopenia com infecção VHC em doentes adultos

O ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 tratados com eltrombopag) e ENABLE 2 (TPL108390 n=805) foram estudos multicéntricos aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, para avaliar a eficácia e segurança de Revolade em doentes trombocitopénicos com infecção VHC que eram elegíveis para iniciarem terapêutica antiviral. Nos estudos VHC a população de segurança consistia em todos os doentes aleatorizados que receberam medicamento experimental com dupla ocultação durante a Parte 2 do ENABLE 1 (tratamento com Revolade n=450, tratamento com placebo n=232) e ENABLE 2 (tratamento com Revolade n=506, tratamento com placebo n=252). Os doentes são analisados de acordo com o tratamento que receberam (população total de segurança com dupla ocultação, Revolade n=955 e placebo n=484). As reacções adversas graves mais importantes identificadas foram hepatotoxicidade e eventos trombembólicos/trombóticos. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes incluíram: dor de cabeça, anemia, diminuição do apetite, tosse, náuseas, diarreia, hiperbilirrubinemia, alopecia, prurido, mialgia, pirexia, fadiga, estado gripal, astenia, arrepios e edema.

Anemia aplástica grave em doentes adultos

A segurança de Revolade em doentes adultos com AAG foi avaliada num estudo aberto de grupo único (N=43) no qual 11 doentes (26%) foram tratados durante > 6 meses e 7 doentes (16%) foram tratados durante >1 ano (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes incluíram: dor de cabeça, tonturas, tosse, dor orofaríngea, rinorreia, náuseas, diarreia, dor abdominal, aumento das transaminases, artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, fadiga e pirexia.

Anemia aplástica grave na população pediátrica

A segurança de Revolade em doentes pediátricos com AAG refratária/recidivante (coorte A; n=14) ou sem tratamento prévio (coorte B; n=37) é avaliada num estudo em curso de escalonamento de dose intra-doente, em regime aberto, não controlado (total N=51) (ver também secção 5.1 para detalhes do estudo). Acontecimentos adversos com especial interesse, incluindo lesão renal aguda, hepatotoxicidade, acontecimentos tromboembólicos e evolução clonal ou anomalia citogenética, foram notificados em 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%), e 1 (2,0%) doentes, respetivamente. Em geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas observadas para eltrombopag em doentes pediátricos com AAG foram consistentes com as observadas em doentes adultos com AAG.

Lista das reações adversas

As reações adversas nos estudos em adultos com PTI (N=763), nos estudos pediátricos com PTI (N=171), nos estudos em VHC (N=1520), no estudo em adultos com AAG (N=43), no estudo em AAG pediátrica (N=51) e notificações após comercialização estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA e por frequência (Tabelas 4, 5 e 6). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, encontrando-se primeiro as mais frequentes. As categorias de frequência correspondentes são definidas utilizando a seguinte convenção (CIOMS III) para cada reação adversa: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 Reações adversas na população do estudo de PTI

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringite*, infeção do trato respiratório superior*
	Frequentes	Faringite, gripe, herpes oral, pneumonia, sinusite, amigdalite, infeção do trato respiratório, gengivite
	Pouco frequentes	Infeção da pele
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polípos)	Pouco frequentes	Cancro rectossigmóide
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, eosinofilia, leucocitose, trombocitopenia, redução da hemoglobina, redução da contagem de glóbulos brancos
	Pouco frequentes	Anisocitose, anemia hemolítica, mielocitose, aumento da contagem de neutrófilos em banda, presença de mielócitos, aumento da contagem de plaquetas, aumento da hemoglobina
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocaliemia, redução do apetite, aumento do ácido úrico no sangue
	Pouco frequentes	Anorexia, gota, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbação do sono, depressão
	Pouco frequentes	Apatia, humor modificado, crises de choro
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Parestesias, hipoestesia, sonolência, enxaqueca
	Pouco frequentes	Tremores, perturbações do equilíbrio, disestesia, hemiparesia, enxaqueca com aura, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, deficiência da fala, neuropatia tóxica, cefaleia vascular

Afeções oculares	Frequentes	Olho seco, visão turva, dor ocular, acuidade visual diminuída
	Pouco frequentes	Opacidades do cristalino, astigmatismo, catarata cortical, hipersecreção lacrimal, hemorragia retiniana, epiliopatia do pigmento da retina, insuficiência visual, provas de acuidade visual anormais, blefarite e queratoconjuntivite seca
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Dor de ouvidos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	Taquicardia, enfarte do miocárdio agudo, perturbação cardiovascular, cianose, taquicardia sinusal, intervalo QT prolongado (ECG)
Vasculopatias	Frequentes	Trombose venosa profunda, hematoma, rubor quente
	Pouco frequentes	Embolia, tromboflebite superficial, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse *
	Frequentes	Dor orofaríngea*, rinorreia*
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar, enfarte pulmonar, desconforto nasal, formação de vesículas orofaríngeas, afeção sinusitica, síndrome de apneia do sono
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia
	Frequentes	Úlceras na boca, dor de dentes*, vômitos, dor abdominal*, hemorragia bucal, flatulência * Muito frequente em PTI pediátrica
	Pouco frequentes	Boca seca, glossodinia, hipersensibilidade dolorosa do abdômen, fezes descoradas, intoxicação alimentar, evacuações frequentes, hematemesse, mal-estar bucal
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada†
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada†, hiperbilirrubinemia, função hepática anormal
	Pouco frequentes	Colestase, lesão hepática, hepatite, lesão hepática induzida por fármacos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, alopecia, hiperidrose, prurido generalizado, petequias
	Pouco frequentes	Urticária, dermatose, suores frios, eritema, melanose, alteração da pigmentação, descoloração da pele, exfoliação cutânea
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dorsalgia
	Frequentes	Mialgia, espasmo muscular, dor musculosquelética, dor óssea
	Pouco frequentes	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Proteinúria, creatininemia aumentada, microangiopatia trombótica com insuficiência renal‡
	Pouco frequentes	Insuficiência renal, leucocitúria, nefrite de lúpus, noctúria, ureia no sangue aumentada, razão de proteína/creatinina na urina aumentada
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Menorragia

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Pirexia*, dor no peito, astenia *Muito frequente em PTI pediátrica
	Pouco frequentes	Sensação de calor, hemorragia no local da punção do vaso sanguíneo, sensação de nervosismo, inflamação de ferida, mal-estar geral, sensação de corpo estranho
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Fosfatase alcalina no sangue aumentada
	Pouco frequentes	Albuminemia aumentada, proteínas totais aumentadas, albuminemia diminuída, pH da urina aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Queimadura solar
<p>♦ Reações adversas adicionais observadas nos estudos pediátricos (1 a 17 anos de idade).</p> <p>† O aumento da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase pode ocorrer em simultâneo, embora com uma menor frequência.</p> <p>‡ Termo agrupado com termos preferenciais lesão renal aguda e insuficiência renal.</p>		

Tabela 5 Reações adversas na população do estudo de VHC (em associação com terapêutica antiviral com interferão e ribavirina)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, bronquite, nasofaringite, gripe, herpes oral
	Pouco Frequentes	Gastroenterite, faringite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polípos)	Frequentes	Neoplasia hepática maligna
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
	Frequentes	Linfopenia
	Pouco frequentes	Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Hiperglicemia, perda anormal de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Depressão, ansiedade, perturbação do sono
	Pouco frequentes	Estado confusional, agitação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas, distúrbios na atenção, disgeusia, encefalopatia hepática, letargia, comprometimento da memória, parestesia
Afeções oculares	Frequentes	Cataratas, exsudados retinianos, olho seco, icterícia ocular, hemorragia retiniana
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia, dor orofaríngea, dispneia de esforço, tosse produtiva

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia
	Frequentes	Vómitos, ascites, dor abdominal, dor abdominal alta, dispepsia, boca seca, obstipação, distensão abdominal, dor de dentes, estomatite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, mal-estar abdominal, varizes esofágicas
	Pouco frequentes	Hemorragia de varizes esofágicas, gastrite, estomatite aftosa
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia, icterícia, lesão hepática induzida por fármacos
	Pouco frequentes	Trombose da veia porta, insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Prurido
	Frequentes	Erupção cutânea, pele seca, eczema, eritema, hiperidrose, prurido generalizado, alopecia
	Pouco frequentes	Lesão da pele, descoloração da pele, hiperpigmentação da pele, suores noturnos
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia
	Pouco frequentes	Artralgia, espasmos musculares, dorsalgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor óssea
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Microangiopatia trombótica com insuficiência renal aguda [†] , disúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia, fadiga, estado gripal, astenia, arrepios
	Frequentes	Irritabilidade, dor, mal-estar geral, reação no local da injeção, dor torácica não cardíaca, edema, edema periférico
	Pouco frequentes	Prurido no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, mal-estar torácico
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Bilirrubina aumentada, peso diminuído, contagem dos glóbulos brancos diminuída, concentração de hemoglobina diminuída, número de neutrófilos diminuído, relação normalizada internacional aumentada, tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado, glicemia aumentada, albuminemia aumentada
	Pouco frequentes	Intervalo QT prolongado (ECG)

[†] Termo agrupado com termos preferenciais oligúria, falência renal e disfunção renal.

Tabela 6 Reações adversas na população do estudo de AAG

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Neutropenia, enfarte esplénico
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Sobrecarga de ferro, diminuição do apetite, hipoglicemia, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade, depressão
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia, tonturas
	Frequentes	Síncope

Afeções oculares	Frequentes	Secura ocular, catarata, icterícia ocular, visão turva, diminuição da visão, flocos vítreos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse, dor orofaríngea, rinorreia
	Frequentes	Epistaxe
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, dor abdominal
	Frequentes	Formação de vesículas na mucosa oral, dor oral, vômitos, desconforto abdominal, obstipação, hemorragia gengival, distensão abdominal, disfagia, descoloração das fezes, edema da língua, distúrbio da motilidade intestinal, flatulência
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Aumento das transaminases
	Frequentes	Aumento da bilirrubina sanguínea (hiperbilirubinemia), icterícia
	Desconhecido	Lesão hepática induzida por fármacos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Petéquias, erupção cutânea, prurido, urticária, lesões cutâneas, erupção macular
	Desconhecido	Descoloração da pele, hiperpigmentação da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares
	Frequentes	Dor nas costas, mialgia, dor óssea
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Cromatúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, pirexia, arrepios
	Frequentes	Astenia, edema periférico, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea

Descrição das reações adversas selecionadas

Eventos trombembólicos/trombóticos (ETE)

Em 3 ensaios clínicos controlados e 2 não controlados em doentes adultos com PTI, a receber eltrombopag (n=446), 17 doentes sofreram um total de 19 ETE, que incluíram (em ordem decrescente de ocorrência) trombose venosa profunda (n=6), embolismo pulmonar (n=6), enfarte do miocárdio agudo (n=2), enfarte cerebral (n=2), embolismo (n=1) (ver secção 4.4).

Num estudo controlado com placebo (n=288, População de Segurança), após 2 semanas de tratamento para preparação de procedimentos invasivos, 6 dos 143 (4%) doentes adultos com doença hepática crónica que receberam eltrombopag, sofreram 7 ETE no sistema da veia porta e 2 dos 145 (1%) doentes no grupo placebo sofreram 3 ETE. Cinco dos 6 doentes tratados com eltrombopag sofreram ETE com contagem de plaquetas >200 000/ μ l

Não foram identificados fatores de risco específicos nos doentes que sofreram ETE com a exceção da contagem de plaquetas \geq 200 000/ μ l (ver secção 4.4).

Em estudos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC (n=1439), 38 dos 955 doentes (4%) tratados com eltrombopag experimentaram um ETE e 6 dos 484 doentes (1%) no grupo do placebo verificaram ETE. Trombose da veia porta foi o ETE mais frequente em ambos os grupos de tratamento (2% nos doentes tratados com eltrombopag *versus* <1% para placebo) (ver secção 4.4). Os doentes com níveis de albumina baixos (\leq 35 g/l) ou MELD \geq 10 tiveram um risco 2-vezes superior de ETE do que os com níveis de albumina mais elevados; os doentes com idade \geq 60 anos tiveram um risco 2-vezes superior de ETE comparados com os doentes mais jovens.

Descompensação hepática (utilização com interferão)

Os doentes com VHC crónico com cirrose podem estar em risco de descompensação hepática quando recebem terapêutica com interferão alfa. Em 2 estudos clínicos controlados em doentes trombocitopénicos com VHC, foi notificada descompensação hepática (ascites, encefalopatia hepática, hemorragia de varizes, peritonite bacteriana espontânea) mais frequentemente no grupo do eltrombopag (11%) do que no grupo do placebo (6%). Em doentes com níveis de albumina baixos (≤ 35 g/l) ou com pontuação do MELD ≥ 10 na linha de base, existiu um risco 3-vezes superior de descompensação hepática e um aumento no risco de acontecimento adverso fatal comparado com os doentes com doença hepática menos avançada. Eltrombopag só deve ser administrado a esses doentes após a consideração cuidada dos benefícios esperados em comparação com os riscos. Os doentes com estas características devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de descompensação hepática (ver secção 4.4).

Hepatoxicidade

Nos estudos clínicos controlados na PTI crónica com eltrombopag, foram observados aumentos séricos da ALT, AST e da bilirrubina (ver secção 4.4).

Estes aumentos foram geralmente ligeiros (Grau 1-2), reversíveis e não acompanhados por sintomas clinicamente significativos que pudessem indicar insuficiência hepática. Nos 3 estudos controlados com placebo em adultos com PTI crónica, 1 doente no grupo de placebo e 1 doente no grupo com eltrombopag tiveram uma alteração de Grau 4 no teste de anomalias hepáticas. Em dois estudos controlados com placebo em doentes pediátricos (de 1 a 17 anos de idade) com PTI crónica, foi notificada ALT ≥ 3 x LSN em 4,7% e 0% dos grupos de eltrombopag e placebo, respetivamente.

Em 2 estudos clínicos controlados em doentes com VHC, foi notificada ALT ou AST ≥ 3 x LSN em 34% e 38% dos grupos de eltrombopag e placebo, respetivamente. A maioria dos doentes a receber eltrombopag em associação com terapêutica com peginterferão / ribavirina irão apresentar hiperbilirrubinemia indireta. No geral, foi notificada bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN em 76% e 50% nos grupos de eltrombopag e placebo, respetivamente.

Num estudo na AAG refratária, em monoterapia, de fase II, aberto e de grupo único, foram notificadas ALT ou AST > 3 x LSN juntamente com bilirrubina total (indireta) $> 1,5$ x LSN em 5% dos doentes. Observou-se bilirrubina total $> 1,5$ x LSN em 14% dos doentes.

Trombocitopenia após descontinuação do tratamento

Nos 3 estudos clínicos controlados de PTI foram observadas diminuições transitórias na contagem de plaquetas abaixo dos níveis basais após descontinuação do tratamento, em 8% do grupo com eltrombopag e 8% do grupo placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

Aumento da reticulina da medula óssea

Em todo o programa, nenhum doente teve evidência de alterações da medula óssea clinicamente relevantes ou resultados clínicos que pudessem indicar disfunção da medula óssea. Num pequeno número de doentes com PTI, o tratamento com eltrombopag foi descontinuado devido a reticulina da medula óssea (ver secção 4.4).

Anomalias citogenéticas

No estudo clínico de fase II na AAG refratária com eltrombopag com uma dose incial de 50 mg/dia (escalada a cada 2 semanas até um máximo de 150 mg/dia) (ELT112523), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 17,1% dos doentes adultos [7/41 (em que 4 deles apresentavam alterações no cromossoma 7)]. O tempo médio no estudo para o aparecimento de uma anomalia citogenética foi de 2,9 meses.

No estudo clínico de fase II na AAG refratária com eltrombopag numa dose de 150 mg/dia (com modificações relacionadas com a raça ou idade como referido) (ELT116826), a incidência de novas anomalias citogenéticas foi observada em 22,6% dos doentes adultos [7/31 (em que 3 deles apresentavam alterações no cromossoma 7)]. Todos os 7 doentes tinham uma citogenética normal na linha de base. Seis doentes tinham anomalia citogenética no Mês 3 da terapêutica com eltrombopag e um doente tinha anomalia citogenética ao Mês 6.

Neoplasias hematológicas

No estudo aberto, de grupo único em AAG, três (7%) doentes foram diagnosticados com SMD após tratamento com eltrombopag, e nos dois estudos em curso (ELT116826 e ELT116643), 1/28 (4%) e 1/62 (2%) dos doentes foram diagnosticados com SMD ou LMA em cada estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através ~~do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.~~

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a contagem das plaquetas poderá aumentar excessivamente e resultar em complicações trombóticas/tromboembólicas. Em caso de sobredosagem, deve considerar-se a administração oral de uma formulação contendo um catião metálico como o cálcio, alumínio ou magnésio, para quelar o eltrombopag e assim limitar a sua absorção. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada com precaução. O tratamento com eltrombopag deve ser reiniciado de acordo com as recomendações de posologia e administração (ver secção 4.2).

Nos estudos clínicos, houve uma notificação de sobredosagem em que o doente ingeriu 5000 mg de eltrombopag. As reações adversas notificadas incluíram erupção cutânea ligeira, bradicardia transitória, elevação da ALT e da AST e fadiga. A medição das enzimas hepáticas entre o 2º e o 18º Dia após a ingestão, mostrou um pico de 1,6 vezes o LSN da AST, 3,9 vezes o LSN na ALT, e 2,4 vezes o LSN da bilirrubina total. A contagem de plaquetas foi 672 000/µl no 18º Dia após a ingestão e a contagem de plaquetas máxima foi de 929 000/µl. Todos os efeitos foram resolvidos sem sequelas após o tratamento.

Uma vez que o eltrombopag não é significativamente excretado por via renal e tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, não será de prever que a hemodiálise seja um método eficaz para aumentar a eliminação de eltrombopag.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX 05.

Mecanismo de ação

A TPO é a principal citocina envolvida na regulação da megacariópoiese e na produção de plaquetas, e é o ligando endógeno para o R-TPO. O eltrombopag interage com o domínio transmembranar do R-TPO humano e inicia uma cascata de sinalização semelhante, mas não idêntica, à da trombopoietina

endógena (TPO), induzindo a proliferação e a diferenciação a partir das células progenitoras da medula óssea.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos em trombocitopenia imune (PTI) (primária)

A segurança e eficácia do eltrombopag foram avaliadas em dois estudos de fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, RAISE (TRA102537) e TRA100773B e dois estudos abertos, REPEAT (TRA108057) e EXTEND (TRA105325), em doentes adultos com PTI previamente tratados. Globalmente, o eltrombopag foi administrado a 277 doentes com PTI durante pelo menos 6 meses e a 202 doentes por pelo menos 1 ano. O estudo de fase II e de grupo único TAPER (CETB115J2411) avaliou a segurança e eficácia do eltrombopag e a sua capacidade para induzir resposta sustentada após descontinuação do tratamento em 105 doentes adultos com PTI que recidivaram ou não responderam ao tratamento de primeira linha com corticosteroides.

Estudos em dupla-ocultação controlados com placebo

RAISE:

197 doentes com PTI foram aleatorizados numa proporção de 2:1, eltrombopag (n=135) ou placebo (n=62), e a aleatorização foi estratificada com base na esplenectomização, uso de medicamentos PTI na linha de base e contagem de plaquetas na linha de base. O ajuste da dose de eltrombopag durante o período de tratamento de 6 meses foi feito com base nos valores individuais de contagem de plaquetas. Todos os doentes iniciaram o tratamento com 50 mg de eltrombopag. Após o Dia 29 e até ao fim do tratamento, 15 a 28% dos doentes tratados com eltrombopag foram mantidos com uma dose ≤ 25 mg e 29 a 53% receberam 75 mg.

Adicionalmente, os doentes podiam interromper a terapêutica PTI concomitante e receber tratamento de resgate, de acordo com os padrões locais. Mais de metade dos doentes tratados em cada grupo de tratamento fizeram ≥ 3 terapêuticas PTI prévias e 36% eram esplenectomizados.

A mediana da contagem de plaquetas na linha de base era 16 000/ μ l para ambos os grupos de tratamento, e no grupo de tratamento com eltrombopag a contagem foi mantida acima de 50 000/ μ l durante todas as consultas a partir do Dia 15; em contraste, a mediana da contagem de plaquetas dos doentes no grupo placebo manteve-se < 30 000/ μ l durante o estudo.

Durante o período de 6 meses de tratamento a contagem de plaquetas entre 50 000-400 000/ μ l na ausência de tratamento de resgate foi atingida por significativamente mais doentes no grupo de tratamento com eltrombopag, $p < 0,001$ (Tabela 7). Cinquenta e quatro por cento dos doentes tratados com eltrombopag e 13% dos doentes com placebo atingiram esse intervalo de resposta após 6 semanas de tratamento. Uma resposta similar foi mantida ao longo do estudo com 52% e 16% dos doentes a responder ao fim do período de tratamento de 6 meses.

Tabela 7 Resultados de eficácia secundária do RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Objetivos de eficácia chave secundários		
Número cumulativo de semanas com contagem de plaquetas $\geq 50\ 000\text{--}400\ 000/\mu\text{l}$, Média (DP)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Doentes com $\geq 75\%$ de avaliações no intervalo alvo (50 000 a 400 000/ μl), n (%) <i>valor de p^a</i>	51 (38)	4 (7) <i><0,001</i>
Doentes com hemorragias (Graus da OMS 1-4) em qualquer altura durante os 6 meses de tratamento, n (%) <i>valor de p^a</i>	106 (79)	56 (93) <i>0,012</i>
Doentes com hemorragias (Graus da OMS 2-4) em qualquer altura durante os 6 meses de tratamento, n (%) <i>valor de p^a</i>	44 (33)	32 (53) <i>0,002</i>
Necessária terapêutica de resgate, n (%) <i>valor de p^a</i>	24 (18)	25 (40) <i>0,001</i>
Doentes a receber terapêutica PTI na linha de base (n)	63	31
Doentes que tentaram reduzir ou descontinuar a terapêutica usada na linha de base, n (%) ^b <i>valor de p^a</i>	37 (59)	10 (32) <i>0,016</i>

^a Modelo de regressão logística, ajustado às variáveis de estratificação da aleatorização.

^b 21 em 63 doentes (33%) tratados com eltrombopag que estavam a tomar medicamentos para a PTI na linha de base, descontinuaram permanentemente todos os medicamentos PTI na linha de base.

Na linha de base, mais de 70% dos doentes com PTI em cada grupo de tratamento notificaram alguma hemorragia (Graus da OMS 1-4) e mais de 20% notificaram hemorragia clinicamente significativa (Graus da OMS 2-4), respetivamente. A proporção de doentes tratados com eltrombopag com qualquer hemorragia (Graus 1-4) e hemorragia clinicamente significativa (Graus 2-4), foi reduzida desde a minha de base em cerca de 50% do Dia 15 até ao fim do período de tratamento de 6 meses.

TRA100773B:

O objetivo de eficácia primário foi a proporção de respondedores, definidas como doentes com PTI que tiveram um aumento da contagem de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ao Dia 43 desde a linha de base de $<30\ 000/\mu\text{l}$; os doentes que foram retirados do estudo prematuramente devido a uma contagem de plaquetas $>200\ 000/\mu\text{l}$ foram considerados como respondedores, aqueles que descontinuaram por qualquer outra razão foram considerados como não-respondedores, independentemente da contagem de plaquetas. Um total de 114 doentes com tratamento para PTI prévio foram aleatorizados numa proporção de 2:1, eltrombopag (n=76) ou placebo (n=38) (Tabela 8).

Tabela 8 Resultados de eficácia do TRA100773B

	Eltrombopag N=76	Placebo N=38
Objetivos de eficácia chave primários		
Elegíveis para análise de eficácia, n	73	37
Doentes com contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ após até 42 dias de tratamento (comparativamente à contagem na linha de base de $<30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
		<0,001
<i>valor de p^a</i>		
Objetivos de eficácia chave secundários		
Doentes com avaliação de hemorragia no Dia 43, n	51	30
Hemorragia (Graus da OMS 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
		0,029
<i>valor de p^a</i>		

^a Modelo de regressão logística, ajustado às variáveis de estratificação da aleatorização.

Em ambos os estudos, RAISE e TRA100773B, a resposta ao eltrombopag em relação ao placebo foi semelhante, independentemente do uso de medicamentos PTI, esplenectomia e contagem de plaquetas na linha de base ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) na aleatorização.

Nos estudos RAISE e TRA100773B, no subgrupo dos doentes com PTI com contagem de plaquetas $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na linha de base, os valores médios de contagem de plaquetas não atingiram os níveis alvo ($> 50\,000/\mu\text{l}$) apesar de em ambos os estudos 43% destes doentes tratados com eltrombopag terem respondido após 6 semanas de tratamento. Adicionalmente, no estudo RAISE, 42% dos doentes com uma contagem de plaquetas $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na linha de base, tratados com eltrombopag, responderam ao fim do período de 6 meses de tratamento. Quarenta e dois a 60% dos doentes tratados com eltrombopag no estudo RAISE, receberam 75 mg desde o Dia 29 até ao fim do tratamento.

Estudos abertos não controlados

REPEAT (TRA108057):

Este estudo aberto, de dose repetida (3 ciclos de 6 semanas de tratamento, seguido por 4 semanas sem tratamento) mostrou que o uso episódico de vários ciclos de tratamento com eltrombopag não provocou perda de resposta.

EXTEND (TRA105325):

O eltrombopag foi administrado a 302 doentes com PTI neste estudo aberto de extensão, 218 doentes completaram 1 ano, 180 completaram 2 anos, 107 completaram 3 anos, 75 competaram 4 anos, 34 completaram 5 anos e 18 completaram 6 anos. A mediana da contagem de plaquetas na linha de base antes da administração de eltrombopag foi de $19\,000/\mu\text{l}$. A mediana da contagem de plaquetas aos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 anos do estudo foi $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ e $76\,000/\mu\text{l}$ respetivamente.

TAPER (CETB115J2411):

Este foi um estudo de fase II de grupo único que incluiu doentes com PTI tratados com eltrombopag após falência de tratamento com corticosteroides em primeira linha, independentemente do tempo desde o diagnóstico. Um total de 105 doentes foram incluídos no estudo e começaram o tratamento com eltrombopag 50 mg uma vez por dia (25 mg uma vez por dia para os doentes com ascendência do Leste/Sudeste Asiático). A dose de eltrombopag foi ajustada durante o período de tratamento com base nas contagens individuais de plaquetas com o objetivo de atingir uma contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Dos 105 doentes que estavam incluídos no estudo e que receberam pelo menos uma dose de eltrombopag, 69 doentes (65,7%) completaram o tratamento e 36 doentes (34,3%) descontinuaram o tratamento precocemente.

Análise de resposta sustentada sem tratamento

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com resposta sustentada sem tratamento até ao Mês 12. Os doentes que atingiram uma contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ e mantiveram uma contagem de plaquetas de cerca de $100\,000/\mu\text{l}$ durante 2 meses (sem contagens abaixo de $70\,000/\mu\text{l}$) foram elegíveis para redução gradual de eltrombopag e descontinuação do tratamento. Para ser considerado como tendo atingido uma resposta sustentada após tratamento, o doente tinha que manter a contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, ausência de acontecimentos hemorrágicos ou de utilização de terapêutica de resgate, tanto durante o período de redução do tratamento como após a descontinuação do tratamento até ao Mês 12.

A duração da redução foi individualizada dependendo da dose inicial e da resposta do doente. O esquema de redução recomendava reduções de dose de 25 mg a cada 2 semanas se a contagem de plaquetas fosse estável. Após a dose diária ter sido reduzida para 25 mg durante 2 semanas, a dose de 25 mg foi depois apenas administrada em dias alternados durante 2 semanas até descontinuação do tratamento. A redução foi feita em decréscimos menores de 12,5 mg a cada segunda semana em doentes de ascendência do Leste/Sudeste Asiático. Em caso de recidiva (definida como contagem de plaquetas $< 30\,000/\mu\text{l}$), os doentes receberam um novo ciclo de eltrobopag na dose inicial adequada.

Oitenta e nove doentes (84,8%) atingiram resposta completa (contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (Passo 1, Tabela 9) e 65 doentes (61,9%) mantiveram resposta completa durante pelo menos 2 meses sem contagem de plaquetas abaixo de $70\,000/\mu\text{l}$ (Passo 2, Tabela 9). Quarenta e quatro doentes (41,9%) conseguiram reduzir eltrombopag até descontinuação do tratamento mantendo contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate (Passo 3, Tabela 9).

O estudo atingiu o parâmetro de avaliação primário demonstrando que eltrombopag conseguiu induzir resposta sustentada sem tratamento, na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate, ao Mês 12 em 32 dos 105 doentes incluídos no estudo (30,5%; $p < 0,0001$; IC 95%: 21,9; 40,2) (Passo 4, Tabela 9). Ao Mês 24, 20 dos 105 doentes incluídos no estudo (19,0%; IC 95%: 12,0; 27,9) mantiveram resposta sustentada sem tratamento na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou da utilização de terapêutica de resgate (Passo 5, Tabela 9).

A duração mediana de resposta sustentada após descontinuação de tratamento até Mês 12 foi de 33,3 semanas (min-max: 4-51) e a duração mediana de resposta sustentada após descontinuação de tratamento até Mês 24 foi de 88,6 semanas (min-max: 57-107).

Após redução e descontinuação do tratamento de eltrombopag, 12 doentes perderam resposta, 8 dos quais reiniciaram eltrombopag e 7 tiveram recuperação da resposta.

Durante os 2 anos de acompanhamento, 6 dos 105 doentes (5,7%) tiveram acontecimentos tromboembólicos, dos quais 3 doentes (2,9%) tiveram trombose venosa profunda, 1 doente (1,0%) teve trombose venosa superficial, 1 doente (1,0%) teve trombose do seio cavernoso, 1 doente (1,0%) teve acidente vascular cerebral e 1 doente (1,0%) teve embolia pulmonar. Dos 6 doentes, 4 doentes tiveram acontecimentos tromboembólicos que foram notificados como Grau 3 ou superior e 4 doentes tiveram acontecimentos tromboembólicos que foram notificados como graves. Não foram notificados casos fatais.

Vinte dos 105 doentes (19,0%) tiveram acontecimentos hemorrágicos ligeiros a graves no tratamento antes do início da redução. Cinco dos 65 doentes (7,7%) que iniciaram a redução tiveram acontecimentos hemorrágicos ligeiros a moderados durante a redução. Não ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves durante a redução. Dois dos 44 doentes (4,5%) que reduziram e descontinuaram o tratamento com eltrombopag tiveram acontecimentos hemorrágicos ligeiros a moderados após descontinuação do tratamento até ao Mês 12. Não ocorreu nenhum acontecimento hemorrágico durante este período. Nenhum dos doentes que descontinuou eltrombopag e que entrou no segundo ano de acompanhamento teve um acontecimento hemorrágico durante o segundo ano. Foram notificados dois acontecimentos hemorrágicos intracranianos durante o segundo ano de

acompanhamento durante os dois anos de acompanhamento. Ambos os acontecimentos ocorreram em tratamento e não no contexto de redução. Os acontecimentos não foram considerados relacionados com o tratamento do estudo.

A análise geral de segurança é consistente com os dados notificados anteriormente e a avaliação do risco-benefício permaneceu inalterada para o uso de eltrombopag em doentes com PTI.

Tabela 9 Proporção de doentes com resposta sustentada sem tratamento ao Mês 12 e ao Mês 24 (conjunto de análise completo) no TAPER

	Todos os doentes N=105		Hipótese de teste	
	n (%)	IC 95%	Valor-p	Rejeitar H0
Passo 1: Doentes que atingiram contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Passo 2: Doentes que mantiveram uma contagem de plaquetas estável durante 2 meses após atingirem $100\,000/\mu\text{l}$ (sem contagens $< 70\,000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Passo 3: Doentes que conseguiram reduzir eltrombopag até à descontinuação do tratamento, mantendo uma contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, ausência de acontecimentos hemorrágicos ou uso de terapêutica de resgate	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Passo 4: Doentes com resposta sustentada sem tratamento até ao Mês 12, com contagem de plaquetas mantida $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001*	Sim
Passo 5: Doentes com resposta sustentada sem tratamento desde o Mês 12 ao Mês 24, mantendo uma contagem de plaquetas $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ na ausência de acontecimentos hemorrágicos ou utilização de terapêutica de resgate	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: O número total de doentes no grupo de tratamento. Este é o denominador para o cálculo da percentagem (%).

n: Número de doentes na categoria correspondente.

O IC 95% para a distribuição da frequência foi calculado usando o método exato de Clopper-Pearson. O teste de Clopper-Pearson foi usado para testar se a proporção de respondentes foi >15%. O IC e os valores-p são notificados.

* Indica o significado estatístico (unilateral) ao nível 0,05.

Resultados da resposta na análise do tratamento por tempo desde o diagnóstico de PTI

Foi realizada uma análise *ad-hoc* por tempo desde o diagnóstico de PTI nos n=105 doentes para avaliar a resposta ao eltrombopag em quatro categorias por tempo desde o diagnóstico de PTI diferentes (PTI recentemente diagnosticada <3 meses, PTI persistente 3 a <12 meses, PTI persistente 6 a ≤ 12 meses, e PTI crónica >12 meses). 49% dos doentes (n=51) tinham um diagnóstico de PTI <3 meses, 20% (n=21) de 3 a <6 meses, 17% (n=18) de 6 a ≤ 12 meses e 14% (n=15) >12 meses.

Até à data de *cut-off* dos dados (22-Out-2021), os doentes foram expostos ao eltrombopag numa duração mediana (Q1-Q3) de 6,2 meses (2,3-12,0 meses). A contagem de plaquetas mediana (Q1-Q3) inicial foi $16\,000/\mu\text{l}$ ($7\,800$ - $28\,000/\mu\text{l}$).

A resposta da contagem de plaquetas, definida como uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez até à Semana 9 sem terapêutica de resgate foi atingida em 84% (IC 95%: 71% a 93%) dos doentes com PTI recentemente diagnosticada, 91% (IC 95%: 70% a 99%) e 94% (IC 95%: 73% a 100%) dos doentes com PTI persistente (i.e. com diagnóstico de PTI há 3 a <6 meses e há 6 a ≤ 12 meses, respetivamente), e em 87% (IC 95%: 60% a 98%) dos doentes com PTI crónica.

A taxa de resposta completa, definida como contagem de plaquetas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez até à Semana 9 sem terapêutica de resgate, foi 75% (IC 95%: 60% a 86%) nos doentes com PTI recentemente diagnosticada, 76% (IC 95%: 53% a 92%) e 72% (IC 95%: 47% a 90%) nos doentes com PTI persistente (com diagnóstico de PTI há 3 a <6 meses e há 6 a ≤ 12 meses, respetivamente), e 87% (IC 95%: 60% a 98%) nos doentes com PTI crónica.

A taxa de resposta sustentada, definida como uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ em pelo menos 6 das 8 avaliações consecutivas sem terapêutica de resgate durante os primeiros 6 meses em estudo, foi 71% (IC 95%: 56% a 83%) nos doentes com PTI recentemente diagnosticada, 81% (IC 95%: 58% a 95%) e 72% (IC 95%: 47% a 90,3%) nos doentes com PTI persistente (com diagnóstico de PTI há 3 a <6 meses e há 6 a ≤ 12 meses, respectivamente), e 80% (IC 95%: 52% a 96%) nos doentes com PTI crônica.

De acordo com a avaliação da Escala de Hemorragia da OMS, a proporção de doentes com PTI recentemente diagnosticada e com PTI persistente sem hemorragia à Semana 4 variou de 88% a 95% em comparação com 37% a 57% no início. Para os doentes com PTI crônica foi 93% em comparação com 73% no início.

A segurança de eltrombopag foi consistente em todas as categorias de PTI e de acordo com o perfil de segurança conhecido.

Não foram realizados estudos clínicos comparando eltrombopag com outras opções de tratamento (por ex. esplenectomia). A segurança a longo prazo de eltrombopag deve ser considerada antes de iniciar a terapêutica.

População pediátrica (1 a 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia de eltrombopag em doentes pediátricos foi investigada em dois estudos.

TRA115450 (PETIT2):

O objetivo primário foi uma resposta sustentada, definida como a proporção de doentes a receber eltrombopag, comparativamente com placebo, atingindo contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ durante pelo menos 6 de 8 semanas (sem terapêutica de resgate), entre as semanas 5 a 12 durante o período duplamente oculto aleatorizado. Estes doentes diagnosticados com PTI crônica há pelo menos 1 ano eram refratários ou estavam em recidiva a pelo menos uma terapêutica para PTI anterior ou incapazes de continuar outros tratamentos para a PTI por questões médicas e com contagem de plaquetas $<30\,000/\mu\text{l}$. Foram aleatorizados noventa e dois doentes em três grupos por coorte de idade (2:1) para eltrombopag (n=63) ou placebo (n=29). A dose de eltrombopag pode ser ajustada com base nas contagens individuais de plaquetas.

Globalmente, uma proporção significativamente maior de doentes sob eltrombopag (40%) comparativamente com os doentes sob placebo (3%) atingiram o objetivo primário (Taxa de probabilidade: 18,0 [95% IC: 2,3; 140,9] p <0,001) que foi semelhante nos três coortes de idade (Tabela 10).

Tabela 10: Taxas de resposta plaquetária sustentada, por coorte de idade, em doentes pediátricos com PTI crônica

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

Estatisticamente menos doentes sob eltrombopag necessitaram tratamento de resgate durante o período aleatorizado comparativamente com os doentes em placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p=0,032).

No início do estudo, 71% dos doentes no grupo de eltrombopag e 69% no grupo de placebo notificaram qualquer hemorragia (Graus da OMS 1-4). À Semana 12, a proporção de doentes sob

eltrombopag notificando qualquer hemorragia reduziu para metade do valor inicial (36%). Em comparação, à Semana 12, 55% dos doentes sob placebo notificaram qualquer hemorragia.

Era permitido reduzir ou descontinuar a terapêutica inicial para PTI apenas durante a fase aberta do estudo e 53% (8/15) dos doentes puderam reduzir (n=1) ou descontinuar (n=7) a terapêutica inicial para PTI, sobretudo corticosteroides, sem necessitar de terapêutica de resgate.

TRA108062 (PETIT):

O objetivo primário foi a proporção de doentes a atingir contagens de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pelo menos uma vez entre as semanas 1 e 6 do período aleatorizado. Estes doentes tinham diagnóstico de PTI há pelo menos 6 meses e eram refratários ou estavam em recidiva a pelo menos uma terapêutica anterior para PTI com uma contagem de plaquetas $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). Durante o período aleatorizado de estudo, os doentes foram aleatorizados em três grupos de coorte por idade (2:1) para eltrombopag (n=45) ou placebo (n=22). A dose de eltrombopag pode ser ajustada com base nas contagens individuais de plaquetas.

Globalmente, uma proporção significativamente maior de doentes sob eltrombopag (62%) comparativamente com doentes sob placebo (32%) atingiram o objetivo primário (Taxa de probabilidade: 4,3 [95% IC: 1,4; 13,3] p=0,011).

Observou-se uma resposta sustentada em 50% dos respondedores iniciais durante 20 das 24 semanas no estudo PETIT 2 e em 15 das 24 semanas no estudo PETIT.

Hepatite C crónica associada com estudos de trombocitopenia

A segurança e a eficácia de eltrombopag para o tratamento da trombocitopenia em doentes com infecção pelo VHC foram avaliadas em dois estudos, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo. ENABLE 1 utilizou peginterferão alfa-2a mais ribavirina para o tratamento antiviral e o ENABLE 2 utilizou peginterferão alfa-2b mais ribavirina. Os doentes não receberam agentes antivíricos de ação direta. Em ambos os estudos, os doentes com uma contagem de plaquetas de $< 75\ 000/\mu\text{l}$ foram incluídos e estratificados por contagem de plaquetas ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ e $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ a $< 75\ 000/\mu\text{l}$), triagem VHC ARN ($< 800\ 000\ \text{UI/ml}$ e $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$), e genótipo de VHC (genótipo 2/3 e genótipo 1/4/6).

As características da doença na linha de base eram semelhantes em ambos os estudos e foram consistentes com a população de doentes com VHC cirrótico compensado. A maioria dos doentes era de genótipo de VHC 1 (64%) e tinham fibrose/cirrose em ponte. Trinta e um por cento dos doentes havia sido tratado com terapêuticas para VHC anteriores, principalmente interferão peguilado mais ribavirina. A mediana da contagem de plaquetas na linha de base foi de $59\ 500/\mu\text{l}$ em ambos os grupos de tratamento: 0,8%, 28% e 72% dos doentes recrutados tinham contagem de plaquetas $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ e $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Os estudos foram constituídos por duas fases – uma fase de tratamento pré-antiviral e uma fase de tratamento antiviral. Na fase de tratamento pré-antiviral, os doentes receberam eltrombopag sem ocultação para aumentar a contagem de plaquetas para $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ para o ENABLE 1 e $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ para o ENABLE 2. O tempo mediano para atingir o valor alvo da contagem de plaquetas de $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ou $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) foi de 2 semanas.

O objetivo de eficácia primário para ambos os estudos foi a resposta virológica sustentada (RVS), definida como a percentagem de doentes sem VHC-ARN detetável nas 24 semanas após a conclusão do período de tratamento planeado.

Em ambos os estudos de VHC, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com eltrombopag (n=201, 21%) atingiu uma RVM comparada com aqueles tratados com placebo (n=65, 13%) (ver Tabela 11). A melhoria na proporção de doentes que atingiram a RVM foi consistente ao longo de todos os subgrupos nos estratos de aleatorização (contagens de plaquetas na linha de base ($< 50\ 000$ vs. $> 50\ 000$), carga viral ($< 800\ 000\ \text{UI/ml}$ vs. $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) e genótipo 2/3 vs. 1/4/6)).

Tabela 11 Resposta virológica nos doentes com VHC no ENABLE 1 e no ENABLE 2

	Dados agrupados		ENABLE 1^a		ENABLE 2^b	
Doentes que atingiram a contagens de plaquetas alvo e iniciaram a terapêutica antiviral ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Número total de doentes que entraram na fase de tratamento antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
% de doentes que atingiram a resposta virológica						
RVM global^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genótipo de VHC ARN</i>						
Genótipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genótipo 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Níveis de albumina^f</i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>Pontuação MELD^f</i>						
≥10	18	10				
≤10	23	17				

^a Eltrombopag administrado em associação com peginterferão alfa-2a (180 µg uma vez por semana durante 48 semanas para os genótipos 1/4/6; 24 semanas para o genótipo 2/3) mais ribavirina (800 a 1200 mg por dia em 2 doses divididas por via oral)

^b Eltrombopag administrado em associação com peginterferão alfa-2b (1,5 µg/kg uma vez por semana durante 48 semanas para os genótipos 1/4/6; 24 semanas para o genótipo 2/3) mais ribavirina (800 a 1400 mg por dia em 2 doses divididas por via oral)

^c A contagem de plaquetas alvo era de ≥90 000/µl para o ENABLE 1 e ≥100 000/µl para o ENABLE 2. Para o ENABLE 1, 682 doentes foram aleatorizados para a fase de tratamento antiviral; contudo 2 doentes retiraram então o consentimento antes de receberem a terapêutica antiviral.

^d Valor de $p < 0,05$ para eltrombopag *versus* placebo

^e 64% dos doentes que participaram no ENABLE 1 e no ENABLE 2 eram do genótipo 1

^f Análise subsequente

Outras descobertas secundárias dos estudos incluíram as seguintes: significativamente menos doentes tratados com eltrombopag descontinuaram prematuramente a terapêutica antiviral quando comparado com o placebo (45% vs. 60%, $p < 0,0001$). Uma grande proporção de doentes no eltrombopag não necessitou de qualquer redução na dose do antivírico quando comparado com o placebo (45% vs. 27%). O tratamento com eltrombopag atrasou e diminuiu o número de reduções na dose do peginterferão.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com eltrombopag em todos os subgrupos da população pediátrica em trombocitopenia secundária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Anemia aplástica grave

Eltrombopag foi estudado num estudo aberto, de centro único e de grupo único com 43 doentes com AAG e trombocitopenia refratária após pelo menos uma terapêutica imunossupressora (TIS) com uma contagem de plaquetas ≤30 000/µl.

A maioria dos doentes, 33 (77%), foi considerada como tendo “doença refratária primária”, definida como não tendo resposta adequada anterior a terapêutica imunossupressora (TIS) em qualquer linhagem. Os restantes 10 doentes registaram resposta plaquetária insuficiente a terapêuticas anteriores. Todos os 10 tinham sido previamente tratados com pelo menos 2 regimes de TIS e 50% tinham sido tratados com pelo menos 3 regimes anteriores de TIS. Os doentes com diagnóstico de anemia de Fanconi, casos de infecção sem resposta terapêutica adequada, dimensão do clone dos neutrófilos na Hemoglobina Paroxística Noturna (HPN) $\geq 50\%$, foram excluídos de participar.

No início do estudo a mediana de contagem de plaquetas foi 20 000/ μ l, de hemoglobina foi 8,4 g/dl, de contagem absoluta de neutrófilos foi $0,58 \times 10^9/l$ e a contagem de reticulócitos absoluta foi $24,3 \times 10^9/l$. Oitenta e seis por cento dos doentes eram dependentes de transfusão de concentrado eritrocitário (CE) e 91% eram dependentes de transfusão de plaquetas. A maioria dos doentes (84%) tinha sido previamente tratada com pelo menos 2 terapêuticas imunosupressoras. Três doentes tinham anomalias citogenéticas no início do estudo.

O objetivo primário foi resposta hematológica avaliada após 12 semanas de tratamento com eltrombopag. A resposta hematológica foi definida como cumprindo um ou mais dos seguintes critérios: 1) a contagem de plaquetas aumenta para 20 000/ μ l acima do valor inicial ou a contagem de plaquetas se mantém estável com independência transfusional durante um mínimo de 8 semanas; 2) aumento de hemoglobina em $>1,5$ g/dl, ou uma redução transfusional em ≥ 4 unidades CE durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) em 100% ou um aumento de CAN $>0,5 \times 10^9/l$.

A taxa de resposta hematológica foi 40% (17/43 doentes; 95% IC 25, 56), a maioria foram respostas unilinhagem (13/17, 76%) 3 respostas foram bilinhagem e 1 resposta trilinhagem na semana 12. Eltrombopag foi descontinuado após 16 semanas na ausência de resposta hematológica ou registo de independência transfusional. Os doentes que responderam continuaram a terapêutica numa fase de extensão do estudo. Entraram na fase de extensão do estudo um total de 14 doentes. Nove desses doentes atingiram resposta multilinhagem, 4 dos 9 permanecem em tratamento e 5 reduziram o tratamento com eltrombopag e mantiveram resposta (mediana de seguimento: 20,6 meses, intervalo: 5,7 a 22,5 meses). Os restantes 5 doentes descontinuaram terapêutica, três devido a recidiva na visita de extensão do mês 3.

Durante o tratamento com eltrombopag 59% (23/39) tornou-se independente de transfusão plaquetária (28 dias sem transfusão de plaquetas) e 27% (10/37) tornou-se independente de transfusão de CE (56 dias sem transfusão de CE). O período mais longo livre de transfusão de plaquetas em não respondentes foi de 27 dias (mediana). O período mais longo livre de transfusão de plaquetas em respondentes foi de 287 dias (mediana). O período mais longo livre de transfusão de CE em não respondentes foi de 29 dias (mediana). O período mais longo livre de transfusão de CE em respondentes foi de 266 dias (mediana).

Mais de 50% dos respondentes que eram dependentes de transfusão no início do tratamento, manifestaram uma redução $>80\%$ na necessidade transfusional de plaquetas bem como de CE comparativamente ao início do estudo.

Os resultados preliminares de um estudo de suporte, em curso, (Estudo ELT116826), aberto, de grupo único, de fase II, não aleatorizado em doentes refratários AAG, apresentaram resultados consistentes. Os dados são limitados a 21 dos 60 doentes planeados com respostas hematológicas notificadas por 52% dos doentes aos 6 meses. Foram notificadas respostas multilinhagem em 45% dos doentes.

População pediátrica

A eficácia de eltrombopag oral em doentes pediátricos com 2 a 17 anos de idade com AAG refratária/recidivante (coorte A; n=14) ou sem tratamento prévio (coorte B; n=37) é avaliada num estudo em curso de escalonamento de dose intra-doente, não controlado, em regime aberto (total N=51) (estudo CETB115E2201) (ver também secção 4.2). A coorte A consistiu em 14 doentes com AAG refratária (6 doentes) ou recidivante (8 doentes). Estes 14 doentes receberam um de dois regimes

de tratamento: 1) eltrombopag mais globulina antitimócito de cavalo (hATG)/ciclosporina A (CsA) ou 2) eltrombopag mais CsA. Na coorte B, 37 doentes com AAG TIS-naive foram tratados com hATG e CsA além de eltrombopag. A duração do tratamento foi 26 semanas com um período de seguimento adicional de 52 semanas.

As doses iniciais de eltrombopag foram 25 mg por dia em doentes com 1 a <6 anos de idade e 50 mg por dia em doentes com 6 a <18 anos de idade, independentemente da etnia. Foram permitidos escalonamentos de dose intra-doente a cada 2 semanas até o doente ter atingido o objetivo da contagem de plaquetas ou ter atingido a dose máxima (150 mg), o que quer que tenha ocorrido primeiro.

O parâmetro de avaliação primário foi caracterizar a farmacocinética de eltrombopag no estado estacionário da dose máxima individual (ver secção 5.2). Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários foram avaliar a taxa de resposta global (TRG) e a taxa de resposta das plaquetas (TRP), e avaliar a independência das transfusões de glóbulos vermelhos e de plaquetas.

A TRG foi definida como a proporção de doentes que tiveram uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP). A RC foi definida como satisfazendo os critérios de independência de transfusão de plaquetas e glóbulos vermelhos, hemoglobina ajustada à idade normal, contagem de plaquetas $>100 \times 10^9/l$ e contagem absoluta de neutrófilos $>1,5 \times 10^9/l$. A RP foi definida como satisfazendo pelo menos dois ou mais dos seguintes critérios: contagem absoluta de reticulócitos $>30 \times 10^9/l$, contagem de plaquetas $>30 \times 10^9/l$, contagem absoluta de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/l$ acima do valor inicial com independência transfusional durante pelo menos 28 dias para transfusão de plaquetas e 56 dias para transfusão de glóbulos vermelhos. A TRP também foi definida como a proporção de doentes que tiveram uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP). RC foi definida como satisfazendo o critério de contagem de plaquetas $>100 \times 10^9/l$. RP foi definida como satisfazendo o critério de contagem de plaquetas $>30 \times 10^9/l$.

A mediana de idade da população global foi 10 anos de idade (intervalo: 2 a 17 anos), 54,9% dos doentes eram do sexo masculino, e 58,8% dos doentes eram Caucasianos. A mediana do índice de massa corporal (IMC) foi $17,9 \text{ kg/m}^2$. Havia 12 doentes com <6 anos de idade e 39 doentes com 6 a <18 anos de idade.

A TRG foi 19,6% na Semana 12, 52,9% na Semana 26, 45,1% na Semana 52, e 45,1% na Semana 78 para todos os doentes. A TRG foi geralmente superior na Coorte A do que na Coorte B (p. ex. 71,4% vs. 45,9% na Semana 26). A TRP foi 47,1% na Semana 12, 56,9% na Semana 26, 51,0% na Semana 52 e 49,0% na Semana 78.

Vinte e oito (7 doentes na Coorte A e 21 doentes na Coorte B) dos 42 doentes que eram dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos no início do estudo atingiram independência transfusional durante pelo menos 56 dias durante o estudo. À data de corte dos dados (22-abril-2022), a mediana do período livre de transfusão de glóbulos vermelhos mais longo foi 264 dias para 34 doentes (intervalo: 58 a 1074), 321 dias (intervalo: 185 a 860 dias) na Coorte A, e 259 dias (intervalo: 58 a 1074 dias) na Coorte B. Trinta e três (8 doentes na Coorte A e 25 doentes na Coorte B) dos 43 doentes que eram dependentes de transfusão de plaquetas no início do estudo atingiram independência transfusional durante pelo menos 28 dias durante o estudo. À data de corte dos dados, a mediana do período livre de transfusão de plaquetas mais longo foi 263 dias (intervalo: 34 a 1067 dias) para 40 doentes, 268 dias (intervalo: 36 a 860 dias) na Coorte A, e 250 dias (intervalo: 34 a 1067 dias) na Coorte B.

Os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de eltrombopag (ver secção 4.8).

Os resultados de eficácia não foram suficientes para concluir sobre a eficácia de eltrombopag em doentes pediátricos com AAG.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Os dados da concentração -tempo de eltrombopag plasmático recolhidos em 88 doentes com PTI nos estudos TRA100773A e TRA100773B, foram combinados com dados de 111 adultos saudáveis numa análise farmacocinética populacional. São apresentadas as estimativas da $AUC_{(0-\tau)}$ e da C_{max} de eltrombopag plasmático para os doentes com PTI (Tabela 12).

Tabela 12 Média geométrica (intervalo de confiança de 95%) dos parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático, em estado estacionário, em adultos com PTI

Dose de eltrombopag, uma vez dia	N	$AUC(0-\tau)a$, $\mu\text{g.h/ml}$	$C_{max}a$, $\mu\text{g/ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

^a $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} baseados em estimativas farmacocinéticas populacionais subsequentes.

Os dados da concentração-tempo de eltrombopag plasmático recolhidos em 590 doentes com VHC incluídos nos estudos de fase III TPL103922/ENABLE 1 e TPL108390/ENABLE 2 foram combinados com dados de doentes com VHC incluídos no estudo de fase II TPL102357 e indivíduos adultos saudáveis numa análise PK populacional. As estimativas da C_{max} e da $AUC_{(0-\tau)}$ do eltrombopag plasmático para os doentes adultos com VHC incluídos nos estudos de fase III são apresentadas para cada dose estudada na Tabela 13.

Tabela 13 Média geométrica (IC 95%) dos parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag no plasma, em estado estacionário, em doentes com VHC crónica.

Dose de Eltrombopag (uma vez por dia)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

$AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} baseados em estimativas farmacocinéticas populacionais subsequentes na dose mais elevada nos dados para cada doente.

Absorção e biodisponibilidade

O eltrombopag é absorvido com um pico de concentração 2 a 6 horas após administração oral. A administração de eltrombopag concomitantemente com antiácidos e outros produtos contendo catiões polivalentes como lacticínios e suplementos minerais, reduz significativamente a exposição do eltrombopag (ver secção 4.2). Num estudo de biodisponibilidade relativa em adultos, o eltrombopag pó para suspensão oral produziu uma $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática 22% maior do que a formulação em comprimido revestido por película. Não foi estabelecida a biodisponibilidade oral absoluta do eltrombopag após administração a seres humanos. Com base na excreção urinária e nos metabolitos eliminados nas fezes, a absorção oral de material relacionado com o fármaco após administração de uma dose única de 75 mg de eltrombopag em solução, estimou-se ser de pelo menos 52%.

Distribuição

O eltrombopag liga-se em grande extensão às proteínas plasmáticas (>99,9%), predominantemente à albumina. O eltrombopag é um substrato para BCRP, mas não é um substrato da glicoproteína P ou OATP1B1.

Biotransformação

O eltrombopag é metabolizado principalmente por hidrólise, oxidação e conjugação com ácido glucurónico, glutationa, ou cisteína. Num estudo em seres humanos com marcadores radioativos, o eltrombopag representou cerca de 64% da AUC_{0-∞} do radiocarbono plasmático. Foram também detetados metabolitos menores obtidos por glucuronidação e oxidação. Os estudos *in vitro* sugerem que o CYP1A2 e CYP2C8 são responsáveis pelo metabolismo oxidativo do eltrombopag. A uridina difosfoglucuronil transferase UGT1A1 e UGT1A3 são responsáveis pela glucuronidação, e as bactérias do trato gastrointestinal inferior podem ser responsáveis pela hidrólise.

Eliminação

O eltrombopag absorvido é extensivamente metabolizado. O modo predominante de excreção de eltrombopag é através das fezes (59%), com 31% da dose encontrada na urina como metabolitos. O composto original inalterado (eltrombopag) não é detetado na urina. O eltrombopag inalterado excretado nas fezes representa cerca de 20% da dose. A semivida plasmática do eltrombopag é de aproximadamente 21-32 horas.

Interações farmacocinéticas

Com base num estudo com eltrombopag marcado radioactivamente em humanos, a glucuronidação desempenha um papel secundário no metabolismo do eltrombopag. Estudos em microssomas hepáticos humanos identificaram UGT1A1 e UGT1A3 como as enzimas responsáveis pela glucuronidação do eltrombopag. O eltrombopag foi um inibidor de várias enzimas UGT *in vitro*. Não são previstas interações medicamentosas clinicamente significativas envolvendo a glucuronidação, devido à limitada contribuição das enzimas UGT individuais na glucuronidação do eltrombopag.

Cerca de 21% de uma dose de eltrombopag pode sofrer metabolismo oxidativo. Estudos em microssomas hepáticos humanos identificaram CYP1A2 e CYP2C8 como as enzimas responsáveis pela oxidação do eltrombopag. Com base em dados *in vitro* e *in vivo*, o eltrombopag não inibe ou induz as enzimas CYP (ver secção 4.5).

Estudos *in vitro* demonstraram que o eltrombopag é um inibidor do transportador OATP1B1 e BCRP, e que o eltrombopag aumentou a exposição do substrato OATP1B1 e BCRP, rosuvastatina, num estudo clínico de interação medicamentosa (ver secção 4.5). Nos estudos clínicos com eltrombopag, foi recomendada uma redução de 50% da dose de estatinas.

O eltrombopag forma quelatos com catiões polivalentes, tais como ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco (ver secção 4.2 e 4.5).

Estudos *in vitro* demonstraram que o eltrombopag não é um substrato para o polipéptido transportador de anião orgânico, OATP1B1, mas é um inibidor deste transportador (valor de IC₅₀ de 2,7 µM [1,2 µg/ml]). Estudos *in vitro* também demonstraram que o eltrombopag é substrato e inibidor da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) (valor de IC₅₀ de 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Populações especiais de doentes

Insuficiência renal

A farmacocinética do eltrombopag foi estudada após administração de eltrombopag a doentes adultos com insuficiência renal. Após administração de uma dose única de 50 mg, a $AUC_{0-\infty}$ do eltrombopag foi 32 a 36% menor em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, e 60% menor em doentes com insuficiência renal grave, comparativamente a voluntários saudáveis. Houve uma variabilidade substancial e sobreposição significativa da exposição dos doentes com insuficiência renal e dos voluntários saudáveis. Não foram medidas as concentrações de eltrombopag não ligado às proteínas (ativo). Os doentes com insuficiência renal devem usar o eltrombopag com precaução e ser monitorizados cuidadosamente, por exemplo por avaliação da creatinina sérica e/ou análise à urina (ver secção 4.2). A segurança e a eficácia de eltrombopag não foram estabelecidas em doentes com insuficiência renal moderada a grave e insuficiência hepática.

Insuficiência hepática

A farmacocinética do eltrombopag foi estudada após administração de eltrombopag a doentes adultos com insuficiência hepática. Após administração de uma dose única de 50 mg, a $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag foi 41% superior em doentes com insuficiência hepática ligeira e 80% a 93% superior em doentes com insuficiência hepática moderada a grave, em comparação com voluntários saudáveis. Houve uma variabilidade substancial e sobreposição significativa da exposição dos doentes com insuficiência hepática e dos voluntários saudáveis. Não foram medidas as concentrações de eltrombopag não ligado às proteínas (ativo).

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética de eltrombopag após administração repetida foi avaliada utilizando uma análise de farmacocinética populacional em 28 adultos saudáveis e 714 doentes com insuficiência hepática (673 doentes com VHC e 41 doentes com doença hepática crónica de outra etiologia). Dos 714 doentes, 642 tinham insuficiência hepática ligeira, 67 tinham insuficiência hepática moderada e 2 tinham insuficiência hepática grave. Comparando com voluntários saudáveis, os doentes com insuficiência hepática ligeira tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 111% (IC 95%: 45% a 283%) superiores e os doentes com insuficiência hepática moderada tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 183% (IC 95%: 90% a 459%) superiores.

Por esse motivo, o eltrombopag não deverá ser utilizado em doentes com PTI com insuficiência hepática (pontuação ≥ 5 na escala de Child-Pugh) a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose da veia porta (ver secções 4.2 e 4.4). Para os doentes com VHC, iniciar o eltrombopag com uma administração de 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

Raça

A influência da etnicidade Leste asiática sobre a farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 111 adultos saudáveis (31 do Leste da Ásia) e 88 doentes com PTI (18 do Leste da Ásia). Com base nas estimativas da análise farmacocinética populacional, os doentes do Leste da Ásia com PTI, tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 49% superiores, em comparação com doentes não asiáticos de Leste, que eram predominantemente caucasianos (ver secção 4.2).

A influência da etnicidade Leste/Sudeste asiática na farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 635 doentes com VHC (145 do Leste da Ásia e 69 do Sudeste da Ásia). Com base nas estimativas da análise farmacocinética populacional, os doentes do Leste/Sudeste da Ásia tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 55% superiores quando comparados com doentes de outras raças que eram predominantemente Caucasianos (ver secção 4.2).

Sexo

A influência do sexo sobre a farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 111 adultos saudáveis (14 mulheres) e 88 doentes com PTI (57 mulheres). Com base nas estimativas da análise farmacocinética populacional as doentes do sexo feminino com PTI tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 23% superiores, em comparação aos doentes do sexo masculino, sem ajuste para diferenças de peso corporal.

A influência do sexo na farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 635 doentes com VHC (260 do sexo feminino). Com base no modelo de estimativa, os doentes com VHC do sexo feminino tinham valores plasmáticos de $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 41% superiores, em comparação com os doentes do sexo masculino.

Idade

A influência da idade na farmacocinética do eltrombopag foi avaliada utilizando uma análise farmacocinética populacional em 28 indivíduos saudáveis, 673 doentes com VHC e 41 doentes com doença hepática crónica de outra etiologia com idades compreendidas entre os 19 e os 74 anos. Não existem dados de PK sobre o uso de eltrombopag em doentes ≥ 75 anos. Com base no modelo de estimativa, os doentes idosos (≥ 65 anos) tiveram uma $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag no plasma 41% superior quando comparados com os doentes mais jovens (ver secção 4.2).

População pediátrica (1 a 17 anos)

A farmacocinética de eltrombopag administrado uma vez por dia foi avaliada em 168 doentes pediátricos PTI em dois estudos, TRA108062/PETIT e TRA115450/PETIT-2. A depuração plasmática aparente de eltrombopag após administração oral (CL/F) aumentou com o aumento do peso corporal. Os efeitos da raça e sexo nas estimativas de CL/F plasmática de eltrombopag foram consistentes entre os doentes pediátricos e os adultos. Os doentes pediátricos com PTI oriundos do Leste/Sudeste da Ásia tinham valores plasmáticos $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 43% mais elevadas comparativamente com doentes não Asiáticos. Os doentes pediátricos com PTI do sexo feminino tiveram valores plasmáticos $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag aproximadamente 25% mais elevados comparativamente com os valores plasmáticos $AUC_{(0-\tau)}$ de eltrombopag dos doentes do sexo masculino.

Os parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag em doentes pediátricos com PTI encontram-se enumerados na Tabela 14.

Tabela 14 Média geométrica (95% IC) dos parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag plasmático em estado estacionário em doentes pediátricos com PTI (regime de dose 50 mg uma vez por dia)

Idade	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.hr/ml}$)
12 a 17 anos (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 a 11 anos (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 a 5 anos (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Dados apresentados como a média geométrica (95%IC). $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} baseados em estimativas farmacocinéticas populacionais subsequentes.

Os dados farmacocinéticos de eltrombopag plasmático recolhidos com a dose individual mais elevada no estado estacionário de 38 doentes pediátricos com AAG de primeira linha (coorte B) ou de segunda linha (coorte A) incluídos no estudo CETB115E2201 são apresentados após ajuste para uma dose comum de 50 mg na Tabela 15. Globalmente, a depuração do eltrombopag foi inferior e a exposição plasmática do eltrombopag foi superior em doentes com idades compreendidas entre 2 a <6 anos comparativamente com doentes com idades compreendidas entre 6 a <18 anos.

Tabela 15 Parâmetros farmacocinéticos de eltrombopag em estado estacionário no CETB115E2201, ajustados para uma dose de 50 mg, na dose individual mais elevada (Semana 12 ou posterior) por coorte e grupo etário

Tratamento	Grupo etário	Estatística	AUC _(0-τ) ($\mu\text{g}.\text{hr}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Coorte A (N=11)	2 a <6 anos	n	1	1
		Média-geo	272	16,1
		CV-geo%		
	6 a <18 anos	n	5	7
		Média-geo	306	14,5
		CV-geo%	63,8	58,2
Coorte B (N=27)	2 a <6 anos	n	6	8
		Média-geo	502	27,1
		CV-geo%	65,6	40,6
	6 a <18 anos	n	10	15
		Média-geo	275	15,6
		CV-geo%	52,6	47,2
Total de doentes (N=38)	2 a <6 anos	n	7	9
		Média-geo	460	25,6
		CV-geo%	64,9	42,2
	6 a < 18 anos	n	15	22
		Média-geo	285	15,2
		CV-geo%	54,2	49,5
Coorte A: eltrombopag administrado como tratamento de segunda linha, Cohort B: eltrombopag administrado como tratamento de primeira linha				

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Segurança farmacológica e toxicidade de dose repetida

O eltrombopag não estimula a produção de plaquetas no ratinho, rato ou cão, devido à especificidade única do recetor TPO. Portanto, os dados destes modelos animais não representam na totalidade os potenciais efeitos adversos relacionados com a farmacologia de eltrombopag no ser humano, incluindo nos estudos de reprodução e carcinogenicidade.

Foram detetadas cataratas relacionadas com o tratamento em roedores, de carácter dose e tempo-dependentes. A uma exposição clínica ≥ 6 vezes superior à humana em doentes adultos com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes superior à exposição clínica humana nos doentes adultos com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC foram observadas cataratas no ratinho após 6 semanas de tratamento e no rato após 28 semanas de tratamento. A uma exposição clínica ≥ 4 vezes superior à humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes superior à exposição humana nos doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC, foram observadas cataratas no ratinho após 13 semanas e no rato após 39 semanas de tratamento. Com doses não toleradas em ratos jovens pré-desmame tratados dos dias 4 a 32 (aproximadamente correspondente a um ser humano com 2 anos de idade no final do período de tratamento), foram observadas opacidades oculares (histologia não efetuada) a 9 vezes a exposição clínica máxima no ser humano em doentes pediátricos com PTI com 75 mg/dia, com base na AUC. Contudo, não se observaram cataratas em ratos jovens que receberam doses toleradas a 5 vezes a exposição clínica em doentes pediátricos com PTI, com base na AUC. Não foram observadas cataratas

em cães adultos após 52 semanas de administração com 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e o equivalente à exposição clínica humana nos doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Foi observada toxicidade tubular renal em estudos de até 14 dias de duração no ratinho e no rato, com exposições que foram geralmente associadas a morbidade e mortalidade. Também foi observada toxicidade tubular num estudo de carcinogenicidade de 2 anos no ratinho com doses de 25, 75 e 150 mg/kg/dia por via oral. Os efeitos foram menos graves com doses baixas e foram caracterizados por um espectro de mudanças regenerativas. A exposição à dose mais baixa foi de 1,2 ou 0,8 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 0,6 vezes superior à exposição humana nos doentes com VHC com 100 mg /dia, com base na AUC. Não foram observados efeitos renais em ratos após 28 semanas ou em cães após 52 semanas de administração com 4 e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos com PTI e 3 e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes pediátricos com 75 mg/dia e 2 vezes e o equivalente à exposição clínica humana nos doentes com VHC com 100 mg /dia, com base na AUC.

A degeneração e/ou necrose de hepatócitos, frequentemente acompanhada de aumento das enzimas hepáticas, foi observada no ratinho, rato e cão com doses que foram associadas a morbidade e mortalidade ou que foram mal toleradas. Não foram observados efeitos hepáticos após administração crónica em ratos (28 semanas) e em cães (52 semanas) com 4 e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos com PTI e 3 ou 2 vezes a exposição clínica humana em doentes pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes ou equivalente à exposição clínica humana nos doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Em estudos de curto prazo, com doses mal toleradas em ratos e cães (>10 ou 7 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e >4 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC) foi observada diminuição da contagem de reticulócitos e hiperplasia eritroide regenerativa da medula óssea (apenas em ratos). Não se verificaram efeitos sobre a massa de glóbulos vermelhos ou as contagens de reticulócitos após administração até 28 semanas em ratos, 52 semanas em cães e 2 anos no ratinho e no rato, às doses máximas toleradas, que foram de 2 a 4 vezes superiores à exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e ≤2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Foi observada hiperostose endosteal num estudo de toxicidade de 28 semanas em ratos com uma dose não tolerada de 60 mg/kg/ dia (6 vezes ou 4 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). Não foram observadas alterações ósseas no ratinho ou no rato após exposição durante toda a vida (2 anos) a 4 vezes ou 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O eltrombopag não foi carcinogénico no ratinho com doses até 75 mg/kg/dia ou no rato com doses até 40 mg/kg/dia (exposições até 4 ou 2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). O eltrombopag não foi mutagénico ou clastogénico num ensaio de mutação bacteriana, ou em dois ensaios *in vivo* em ratos (teste do micronúcleo e de síntese não programada de ADN, 10 vezes ou 8 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 7 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na C_{max}). No ensaio de linfoma de ratinho *in vitro*, o eltrombopag foi marginalmente positivo (aumento de <3 vezes na frequência de mutação). Estes resultados *in vitro* e *in vivo* sugerem que o eltrombopag não representa um risco genotóxico para o ser humano.

Toxicidade reprodutiva

O eltrombopag não afetou a fertilidade feminina, o desenvolvimento embrionário precoce ou desenvolvimento embrionário e fetal no rato com doses até 20 mg/kg/dia (2 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou adolescentes (12-17 anos de idade) com PTI com 75 mg/dia e o equivalente à exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). Também não ocorreu efeito sobre o desenvolvimento embrionário e fetal em coelhos com doses até 150 mg/kg/dia, com a dose testada mais elevada (0,3 a 0,5 vezes a exposição clínica humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). No entanto, numa dose tóxica materna de 60 mg/kg/dia (6 vezes a exposição clínica humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC) em ratos, o tratamento com eltrombopag foi associado a letalidade do embrião (aumento da perda pré e pós-implante), redução do peso corporal fetal e do peso do útero gravídico no estudo de fertilidade feminina, e uma baixa incidência de costelas cervicais, e redução do peso fetal corporal no estudo do desenvolvimento embrionário e fetal. O eltrombopag deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto (ver secção 4.6). O eltrombopag não afetou a fertilidade masculina em ratos em doses até 40 mg/kg/dia, a dose testada mais elevada (3 vezes a exposição clínica humana em doentes com PTI com 75 mg/dia e 2 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). No estudo do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, não houve efeitos indesejáveis na gestação, parto ou aleitamento dos ratos fêmea F0 com doses maternas não-tóxicas (10 e 20 mg/kg/dia) e não se verificou nenhum efeito sobre o crescimento, desenvolvimento neurocomportamental ou função reprodutiva da prole (F1). O eltrombopag foi detetado no plasma de todas as crias de ratos F1 durante todo o período de amostragem de 22 horas após a administração do medicamento às mães F0, sugerindo que a exposição das crias ao eltrombopag foi provavelmente através da lactação.

Fototoxicidade

Estudos *in vitro* com eltrombopag sugerem um risco potencial de fototoxicidade; no entanto, em roedores não existiu nenhuma evidência de fototoxicidade cutânea (10 ou 7 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 5 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC) ou fototoxicidade ocular (≥ 4 vezes a exposição clínica humana em doentes adultos ou pediátricos com PTI com 75 mg/dia e 3 vezes a exposição clínica humana em doentes com VHC com 100 mg/dia, com base na AUC). Além disso, um estudo de farmacologia clínica em 36 indivíduos não mostrou nenhuma evidência de aumento da fotossensibilidade após administração de 75 mg de eltrombopag. Este parâmetro foi medido pelo índice fototóxico retardado. No entanto, o risco potencial de fotossensibilidade não pode ser excluído uma vez que nenhum estudo pré-clínico específico pôde ser realizado.

Estudos em animais jovens

Foram observadas opacidades oculares com doses não toleradas em ratos antes do desmame. Não foram observadas opacidades oculares com doses toleradas (ver a subsecção acima ‘Segurança farmacológica e toxicidade de dose repetida’). Em forma de conclusão, tendo em conta as margens de exposição baseadas na AUC, não se pode excluir o risco de cataratas relacionadas com o eltrombopag em doentes pediátricos. Não existem dados em ratos jovens que sugiram um maior risco de toxicidade com tratamento com eltrombopag em doentes pediátricos *vs.* doentes adultos com PTI.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Sucralose
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, o medicamento deve ser administrado imediatamente mas pode ser armazenado durante um período máximo de 30 minutos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Squetas de folhas laminadas seladas a quente. O material laminado é constituído por poliéster (PET) / poliamida orientada (OPA) / película de alumínio (AL) 9 µm / camada de polietileno de baixa densidade selada a quente (LDPE). O material em contacto com o medicamento é a camada de polietileno selada a quente. Asquetas são embaladas num *kit* com um frasco misturador de PEAD de 40 ml e 30 seringas de dose única para uso oral de 20 ml (polipropileno/borracha de silicone) com graduações de 1 ml. Contém ainda, um fecho de rosca (etileno acetato de vinilo / PEBD) com capacidade para guardar a seringa.

Embalagem contendo 30 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Instruções de utilização

Evitar o contacto direto com o medicamento. Lave qualquer área exposta imediatamente com água e sabão.

Preparação e administração do pó para suspensão oral:

- Administrar a suspensão oral imediatamente após a preparação. Elimine a suspensão se não for administrada no prazo de 30 minutos após a preparação.
- Prepare a suspensão apenas com água.
- Adicione 20 ml de água e o conteúdo do número prescrito de saquetas (dependendo da dose recomendada) no frasco misturador e agite suavemente.
- Administre a totalidade do conteúdo do frasco ao doente utilizando uma das seringas para uso oral fornecida juntamente.
- IMPORTANTE: Porque algum medicamento vai ficar no frasco misturador, siga os seguintes passos.
- Adicione 10 ml de água ao frasco de mistura e agite suavemente.
- Administre a totalidade do conteúdo do frasco ao doente utilizando a mesma seringa para uso oral.

Limpe o equipamento de mistura:

- Rejeite a seringa para uso oral utilizada.
- Lave o frasco misturador e a tampa de rosca, em água corrente. (O frasco misturador pode ficar manchado pelo medicamento. Isso é normal.)
- Deixe todos os componentes secar ao ar.
- Lave as mãos com água e sabão.

Para mais detalhes sobre a preparação e administração da suspensão ver “Instruções de Utilização” no folheto informativo.

Não reutilize a seringa para uso oral. Deve ser utilizada uma nova seringa de dose única para uso oral para preparar cada dose de Revolade para suspensão oral.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de março de 2010
Data da última renovação: 15 de janeiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg and 75 mg comprimidos revestidos por película:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Eslovénia

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Revolade 25 mg pó para suspensão oral:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE 12,5 mg - 14, 28, 84 (3 EMBALAGENS de 28) COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/010 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/011 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/012 84 comprimidos revestido por película (3 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NA CARTONAGEM INTERMÉDIA

Embalagens múltiplas de 84 (3 embalagens de 28 comprimidos revestidos por película) – sem blue box – 12,5 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 12,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE 25 mg - 14, 28, 84 (3 EMBALAGENS de 28) COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/001 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/002 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/003 84 comprimidos revestido por película (3 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NA CARTONAGEM INTERMÉDIA

Embalagens múltiplas de 84 (3 embalagens de 28 comprimidos revestidos por película) – sem *blue box* – 25 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE 50 mg - 14, 28, 84 (3 EMBALAGENS de 28) COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/004 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/005 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/006 84 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NA CARTONAGEM INTERMÉDIA

Embalagens múltiplas de 84 (3 embalagens de 28 comprimidos revestidos por película) – sem blue box – 50 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 50 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE 75 mg - 14, 28, 84 (3 EMBALAGENS de 28) COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/007 (14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/008 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/10/612/009 84 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NA CARTONAGEM INTERMÉDIA

Embalagens múltiplas de 84 (3 embalagens de 28 comprimidos revestidos por película) – sem *blue box* – 75 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 75 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem de 25 mg pó para suspensão oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 25 mg pó para suspensão oral

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 saquetas e 1 frasco misturador + 30 seringas de dose única para uso oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar no prazo de 30 minutos após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/013 (30 saquetas de pó para solução oral)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 25 mg saquetas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem de 25 mg pó para suspensão oral – sem *blue box* – 30 saquetas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revolade 25 mg pó para suspensão oral

eltrombopag

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 saquetas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar no prazo de 30 minutos após a reconstituição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/612/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

revolade 25 mg saquetas

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Revolade 25 mg pó para suspensão oral

eltrombopag

Via oral.

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Revolade 12,5 mg comprimidos revestidos por película
Revolade 25 mg comprimidos revestidos por película
Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película
Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película
eltrombopag

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- A informação neste folheto é para si ou para a sua criança – mas no folheto apenas se referirá a si.

O que contém este folheto:

1. O que é Revolade e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Revolade
3. Como tomar Revolade
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Revolade
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revolade e para que é utilizado

Revolade contém eltrombopag, que pertence a um grupo de medicamentos denominados agonistas dos receptores da trombopoietina. É utilizado para ajudar a aumentar o número de plaquetas no sangue. As plaquetas são células do sangue que ajudam a diminuir ou prevenir hemorragias.

- Revolade é usado no tratamento de uma doença hemorrágica chamada trombocitopenia imune (primária) (PTI), em doentes com 1 ano de idade ou mais após tratamento sem efeito com outros medicamentos (corticosteroides ou imunoglobulinas).

A PTI é causada por um baixo número de plaquetas (trombocitopenia). As pessoas com PTI têm um risco aumentado de hemorragia. Os sintomas que os doentes com PTI podem sentir incluem petéquias (pequenos pontos vermelhos na pele), formação de nódos negras, sangramento (hemorragias) do nariz e das gengivas, dificuldade em parar uma hemorragia no caso de corte ou lesão.

- Revolade também pode ser utilizado para tratar a contagem de plaquetas baixas (trombocitopenia) em adultos com infecções do vírus da hepatite C (VHC), se tiverem tido problemas com efeitos indesejáveis durante o tratamento baseado na utilização de interferão. Muitos doentes com hepatite C podem ter contagens de plaquetas mais baixas, não apenas como resultado da doença, mas também devido a alguns medicamentos antivirais que são utilizados para a tratar. Tomar Revolade pode tornar-lhe mais fácil completar um ciclo completo de medicamento antiviral (peginterferão e ribavirina).
- Revolade pode também ser utilizado para tratar doentes adultos com contagens sanguíneas baixas consequentes da anemia aplástica grave (AAG). A AAG é uma doença em que a medula óssea é danificada, provocando uma redução de glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos (leucopenia) e plaquetas (trombocitopenia).

2. O que precisa de saber antes de tomar Revolade

Não tome Revolade

- se tem **alergia** ao eltrombopag ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 ‘*Qual a composição de Revolade*’).
→ Consulte o seu médico se achar que isto se pode aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Revolade:

- se tem **problemas do fígado**. As pessoas com contagem de plaquetas baixas bem como doença hepática crónica (de longa duração) avançada, têm maior risco de efeitos indesejáveis, incluindo danos do fígado com risco de vida e coágulos sanguíneos. Se o seu médico considerar que os benefícios de tomar Revolade são superiores aos riscos, será monitorizado de perto durante o tratamento.
- se tem risco de formação de **coágulos sanguíneos** nas artérias ou veias, ou se tiver conhecimento que a formação de coágulos sanguíneos é comum na sua família.

Poderá ter um **risco aumentado de coágulos sanguíneos**:

- há medida que vai ficando mais velho
- se está acamado há algum tempo
- se tem cancro
- se está a tomar a pílula contracetiva ou a fazer terapia hormonal de substituição
- se foi recentemente submetido a cirurgia ou sofreu um dano físico
- se tem excesso de peso (*obesidade*)
- se é fumador
- se tem doença do fígado crónica avançada

→ Se algum destes casos se aplicar a si, consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Não deve tomar Revolade a não ser que o seu médico considere que os benefícios esperados superem o risco de coágulos sanguíneos.

- se tem **cataratas** (turvação da lente do olho)
- se tem outra **doença sanguínea**, como *síndrome mielodisplásica* (SMD). O seu médico irá realizar testes para verificar se tem esta doença sanguínea antes de iniciar Revolade. Se tem SMD e tomar Revolade, a sua SMD poderá piorar.

→ Informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

Exames aos olhos

O seu médico irá recomendar-lhe que faça testes de pesquisa às cataratas. Se não fizer exames oculares de rotina o seu médico irá providenciar testes regulares. Poderá também verificar-se a ocorrência de uma hemorragia na ou à volta da retina (a camada das células sensível à luz que se localiza na parte de trás do olho).

Irá necessitar de análises regulares

Antes de começar a tomar Revolade o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue para contagem das células sanguíneas incluindo as plaquetas. Estas análises serão repetidas a intervalos regulares durante o tratamento com Revolade.

Análises sanguíneas para a função hepática

Revolade poderá provocar resultados de análises sanguíneas que podem mostrar sinais de lesão do fígado — um aumento de algumas enzimas hepáticas, especialmente a bilirrubina e alanina /aspartato transaminase. Se está a tomar tratamentos baseados na utilização de interferão em conjunto com Revolade para tratar a contagem de plaquetas baixa devido a hepatite C (VHC), alguns problemas do fígado podem piorar.

Antes de começar a tomar Revolade serão realizados testes à sua função hepática, e estes serão repetidos a intervalos regulares durante o tratamento com Revolade. Poderá ter de parar o tratamento com Revolade se as substâncias aumentarem demasiado, ou se tiver outros sinais de lesão no fígado.

→ Leia a informação “Problemas de fígado” na secção 4 deste folheto.

Análises sanguíneas para a contagem de plaquetas

Se parar de tomar Revolade, é provável que a sua contagem de plaquetas no sangue baixe novamente dentro de alguns dias. A contagem de plaquetas será vigiada e o seu médico irá discutir consigo as devidas precauções a tomar.

Um nível muito alto de plaquetas no sangue pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos. No entanto, estes podem também formar-se com um valor normal ou mesmo baixo de plaquetas. O seu médico ajustará a dose de Revolade para garantir que a sua contagem de plaquetas não se torna demasiado elevada.

 **Procure ajuda médica imediatamente** se tiver algum destes sinais de formação de um **coágulo sanguíneo**:

- **inchaço, dor ou sensibilidade numa perna**
- **falta de ar súbita** especialmente acompanhada de uma dor forte no peito ou respiração acelerada
- dor abdominal (no estômago), abdómen dilatado, sangue nas suas fezes

Análises para verificar a sua medula óssea

Em pessoas que têm problemas com a sua medula óssea, medicamentos como o Revolade poderão agravar estes problemas. Os sinais de alterações na medula óssea poderão aparecer como resultados alterados nas suas análises sanguíneas. O seu médico poderá pedir-lhe que realize análises à medula óssea durante o tratamento com Revolade.

Verificações do aparecimento de hemorragia digestiva

Se está a tomar tratamentos baseados na utilização de interferão em conjunto com Revolade, irá ser monitorizado para quaisquer sinais de hemorragia no estômago ou intestino após parar de tomar Revolade.

Monitorização do coração

O seu médico pode considerar necessário monitorizar o seu coração durante o tratamento com Revolade e realizar um eletrocardiograma (ECG).

Pessoas idosas (65 anos de idade ou mais)

Existem dados limitados acerca do uso de Revolade em doentes com 65 anos ou mais. Deve tomar-se precaução quando usar Revolade se tiver 65 anos de idade ou mais.

Crianças e adolescentes

Revolade não é recomendado em crianças com menos de 1 ano de idade com PTI. Também não é recomendado em pessoas com menos de 18 anos com contagens baixas de plaquetas devidas a hepatite C ou anemia apásica grave.

Outros medicamentos e Revolade

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Inclui medicamentos obtidos sem prescrição e vitaminas.

Alguns medicamentos interagem com Revolade – incluindo medicamentos sujeitos e não- sujeitos a receita médica e minerais. Estes incluem:

- medicamentos antiácidos para tratar a **indigestão, azia ou úlceras no estômago** (ver também “**Quando tomar Revolade**” na secção 3)
- medicamentos chamados estatinas, para **reduzir o colesterol**
- alguns medicamentos para tratar a **infecção por VIH**, como lopinavir e/ou ritonavir
- ciclosporina utilizada em contexto de **transplante ou doenças imunes**
- minerais como o ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco que podem estar incluídos em **suplementos vitamínicos e minerais** (ver também “**Quando tomar Revolade**” na secção 3)

- medicamentos como o metotrexato e o topotecano, para tratar o **câncer**
- ➔ **Informe o seu médico** se tomar algum destes medicamentos. Alguns não deverão ser tomados com Revolade ou poderá ser necessário um ajuste de dose ou alterar a hora a que os toma. O seu médico irá rever a medicação que estiver a tomar e sugerir a sua substituição se necessário.

Se também está a tomar medicamentos para impedir a formação de coágulos sanguíneos existe um risco maior de hemorragia. O seu médico conversará sobre isto consigo.

Se estiver a tomar **corticosteroides, danazol e/ou azatioprina**, pode necessitar tomar uma dose mais baixa ou parar de os tomar enquanto está a tomar Revolade.

Revolade com alimentos e bebidas

Não tome Revolade com lacticínios uma vez que o cálcio nos lacticínios afeta a absorção do medicamento. Para mais informações, consulte “**Quando tomar Revolade**” na secção 3.

Gravidez e amamentação

Não utilize Revolade se estiver grávida, a menos que tal seja recomendado pelo seu médico. O efeito de Revolade na gravidez não é conhecido.

- **Se está grávida**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de tomar este medicamento.
- **Utilize um método contraceptivo eficaz** durante o tratamento com Revolade para prevenir a gravidez
- **Se engravidar durante o tratamento** com Revolade, informe o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar Revolade. Não se sabe se Revolade é excretado no leite humano.

- ➔ **Se estiver a amamentar** ou a planejar amamentar informe o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Revolade pode fazê-lo sentir-se tonto e pode ter outros efeitos indesejáveis que podem fazer com que fique menos alerta.

- ➔ **Não conduza ou utilize máquinas** a não ser que tenha a certeza que não é afetado.

Revolade contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Revolade

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Não altere a dose ou horário da toma de Revolade a menos que o seu médico ou farmacêutico o aconselhe a alterar. Enquanto está a tomar Revolade, irá estar sob o cuidado de um médico com experiência no tratamento desta doença.

Quanto tomar

Para PTI

Adultos e crianças (6 a 17 anos) — a dose inicial habitual para doentes com PTI é **um comprimido de 50 mg** de Revolade uma vez por dia. Se tem origem no Leste/Sudeste da Ásia poderá necessitar iniciar com uma **dose menor de 25 mg**.

Crianças (1 a 5 anos) — a dose inicial habitual para PTI é **um comprimido de 25 mg** de Revolade uma vez por dia.

Para hepatite C

Adultos - a dose inicial habitual para hepatite C é **um comprimido de 25 mg** de Revolade uma vez por dia. Se tem origem no Leste/Sudeste da Ásia irá iniciar com a **mesma dose de 25 mg**.

Para AAG

Adultos - a dose inicial habitual para AAG é **um comprimido de 50 mg** de Revolade uma vez por dia. Se tem origem no Leste/Sudeste da Ásia poderá ter necessidade de iniciar com a **dose mais baixa de 25 mg**.

Revolade pode levar 1 a 2 semanas a fazer efeito. Com base na sua resposta a Revolade o seu médico poderá recomendar-lhe uma alteração da dose diária.

Como tomar os comprimidos

Engula o comprimido inteiro com água.

Quando tomar

Assegure-se que –

- nas **4 horas antes** de tomar Revolade
- e nas **2 horas após** tomar Revolade

não consome nenhum dos seguintes produtos:

- **lacticínios** como queijo, manteiga, iogurte ou gelado
- **leite ou batidos de leite**, bebidas contendo leite, iogurte ou natas
- **antiácidos**, um tipo de medicamentos para a **indigestão e azia**
- alguns **suplementos vitamínicos ou minerais** incluindo ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco

Se tomar, o medicamento não será devidamente absorvido.

Tome Revolade



Para mais conselhos acerca de alimentos e bebidas adequados, consulte o seu médico.

Se tomar mais Revolade do que deveria

Contacte um **médico ou farmacêutico imediatamente**. Se possível, mostre-lhes a embalagem ou este folheto.

Será monitorizado quanto a sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis e ser-lhe-á administrado imediatamente tratamento apropriado.

Caso se tenha esquecido de tomar Revolade

Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome mais do que uma dose de Revolade num dia.

Se parar de tomar Revolade

Não pare de tomar Revolade sem falar com o seu médico. Caso o seu médico lhe recomende que pare o tratamento a sua contagem de plaquetas será avaliada semanalmente nas 4 semanas seguintes. Ver também "**Hemorragia ou nódoas negras após paragem do tratamento**" na secção 4.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Sintomas que necessitam de atenção: consulte um médico

Doentes a tomar Revolade para a PTI ou para baixas contagens de plaquetas devidas a hepatite C podem desenvolver sinais de efeitos indesejáveis potencialmente graves. **É importante que informe um médico se desenvolver estes sintomas.**

Risco mais elevado de coágulos sanguíneos

Certos doentes podem ter um risco mais elevado de coágulos sanguíneos e medicamentos como Revolade podem fazer com que este problema piore. O bloqueio súbito de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue é um efeito secundário pouco frequente e pode afetar até 1 em 100 pessoas.



Procure ajuda médica imediatamente se desenvolver sinais e sintomas de um coágulo sanguíneo, como:

- **inchaço, dor, calor, vermelhidão** ou sensibilidade **numa perna**
- **falta de ar súbita** especialmente acompanhada de uma dor forte no peito ou respiração acelerada
- dor abdominal (no estômago), abdómen dilatado, sangue nas suas fezes

Problemas de fígado

Revolade pode causar alterações que aparecem nas análises ao sangue e que podem ser sinais de dano no fígado. Problemas hepáticos (aumento das enzimas nas análises ao sangue) são frequentes e podem afetar até 1 em 10 pessoas. Outros problemas de fígado são pouco frequentes e podem afectar até 1 em 100 pessoas.

Se tiver quaisquer destes sinais de problemas no fígado:

- **amarelecimento** da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)
- **urina de cor escura** pouco habitual
- ➔ **informe imediatamente o seu médico.**

Hemorragia ou nódoas negras após paragem do tratamento

Nas duas semanas seguintes à paragem do tratamento com Revolade o seu valor de contagem de plaquetas irá regressar ao valor que tinha antes de iniciar o tratamento. O valor de contagem de plaquetas mais baixo poderá aumentar o risco de hemorragia ou de nódoas negras. O seu médico irá avaliar o valor da sua contagem de plaquetas nas 4 semanas seguintes à paragem do tratamento com Revolade.

- ➔ **Informe o seu médico** se tiver nódoas negras ou hemorragias depois de parar de tomar Revolade.

Alguns doentes têm **hemorragia no sistema digestivo** após pararem de tomar peginterferão, ribavirina e Revolade. Os sintomas incluem:

- fezes negras semelhantes a alcatrão (Tal pode ser um sinal de hemorragia GI, evacuações com cor alterada são um efeito lateral pouco frequente que pode afectar até 1 em 100 pessoas)
- sangue nas suas fezes
- vomitar sangue ou um material que se assemelha a grãos de café
- ➔ **Informe o seu médico** imediatamente se tiver algum destes sintomas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em adultos com PTI

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- constipação vulgar
- má-disposição (*náuseas*),
- diarreia
- tosse
- infecção do nariz, dos seios perinasais, da garganta e das vias aéreas superiores (infecção do trato respiratório superior)
- dor de costas

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- aumento da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- dor muscular, espasmo nos músculos, fraqueza muscular
- dor óssea
- período menstrual intenso
- garganta irritada e desconforto ao engolir
- problemas nos olhos incluindo exame ocular anormal, olho seco, dor nos olhos e comichão nos olhos
- vômitos
- gripe (influenza)
- herpes oral
- pneumonia
- seios perinasais irritados e inflamados (inchados)
- inflamação (inchaço) e infecção das amígdalas
- infecção dos pulmões, dos seios perinasais, do nariz e da garganta
- inflamação das gengivas
- perda de apetite
- sensação de formigueiro, queimadura ou adormecimento, geralmente chamado de sensação de picadas de agulha
- sensibilidade da pele diminuída
- sonolência
- dor nos ouvidos
- dor, inchaço e sensibilidade numa das suas pernas (geralmente nos gémeos) com pele quente na zona afetada (sinais de um coágulo sanguíneo numa veia profunda)
- inchaço localizado com sangue de uma rutura num vaso sanguíneo (hematoma)
- afrontamentos
- problemas na boca, incluindo boca seca, boca dorida, língua sensível, hemorragia das gengivas, úlceras na boca
- corrimento nasal
- dor de dentes
- dor abdominal
- função anormal do fígado
- alterações da pele incluindo, transpiração excessiva, erupção na pele irregular e com comichão, alterações na aparência da pele
- perda de cabelo
- urina espumosa ou com bolhas (sinais da presença de proteínas na urina)
- temperatura corporal alta, sensação de calor

- dor no peito
- sensação de fraqueza
- dificuldade em dormir, depressão
- enxaqueca
- visão diminuída
- sensação de tontura (vertigem)
- gases intestinais

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- diminuição do número de plaquetas (*trombocitopenia*)
- diminuição do número de glóbulos brancos
- diminuição do nível de hemoglobina
- aumento do número de eosinófilos
- aumento do número de glóbulos brancos (*leucocitose*)
- aumento do nível de ácido úrico
- aumento do nível de potássio
- aumento do nível de creatinina
- aumento do nível de fosfatase alcalina
- aumento da enzima hepática aspartato aminotransferase (AST)
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- aumento dos níveis de algumas proteínas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- reação alérgica
- interrupção do fornecimento de sangue a uma parte do coração
- falta de ar súbita, especialmente quando acompanhada de uma forte dor no peito e/ou respiração acelerada, que pode ser um sinal de um coágulo sanguíneo nos pulmões (ver “**Risco mais elevado de coágulos sanguíneos**” mais acima na secção 4)
- perda de função de parte do pulmão causada por um bloqueio na artéria pulmonar
- possível dor, inchaço e/ou vermelhidão ao redor de uma veia que podem ser sinais de um coágulo numa veia
- amarelecimento da pele e/ou dor abdominal que podem ser sinais de um bloqueio no trato biliar, lesão do fígado, lesão no fígado devido a inflamação (ver “**Problemas de fígado**” mais acima na secção 4)
- lesão no fígado devido a medicação
- batimentos cardíacos acelerados, batimentos cardíacos irregulares, coloração azulada da pele, alterações do ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT) que podem ser sinais de uma alteração relacionada com o coração e os vasos sanguíneos.
- coágulo sanguíneo
- rubor
- articulações inchadas e com dor causado pelo ácido úrico (gota)
- apatia, alterações de humor, chorar sem conseguir parar ou que ocorre em momentos inesperados
- problemas de equilíbrio, discurso e função nervosa, tremor
- sensações dolorosas ou anormais na pele
- paralisia de um lado do corpo
- enxaqueca com aura
- danos num nervo
- dilatação ou inchaço dos vasos sanguíneos que causam dor de cabeça
- problemas nos olhos, incluindo elevada produção de lágrimas, turvação da lente do olho (cataratas), hemorragia da retina, olhos secos
- problemas com o nariz, garganta e seios perinasais, problemas respiratórios durante o sono

- vesículas ou feridas na boca e na garganta
- perda de apetite
- problemas digestivos incluindo evacuações frequentes, intoxicações alimentares, sangue nas fezes, vômito com sangue
- hemorragia retal, alteração da cor das fezes, inchaço abdominal, obstipação
- problemas na boca, incluindo boca seca ou dorida, dor na língua, hemorragia das gengivas, desconforto na boca
- queimadura solar
- sensação de calor, sensação de ansiedade
- vermelhidão da pele ou inchaço à volta de uma ferida
- hemorragia à volta de um cateter (se existente) subcutâneo
- sensação de corpo estranho
- problemas nos rins incluindo inflamação dos rins, urinar excessivamente durante a noite, insuficiência renal, glóbulos brancos na urina
- suores frios
- mal-estar geral
- infecção da pele
- alterações na pele, incluindo descoloração da pele, descamação, vermelhidão, comichão e transpiração
- fraqueza muscular
- cancro do reto e do cólon

Efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem observar-se nas análises ao sangue

- alterações na forma dos glóbulos vermelhos
- presença de glóbulos brancos em desenvolvimento que pode ser indicativo de certas doenças
- aumento do número de plaquetas
- diminuição dos níveis de cálcio
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) devido a uma destruição excessiva de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- aumento do número de mielócitos
- aumento do número de neutrófilos em banda
- aumento do nível de ureia no sangue
- aumento do nível de proteína na urina
- aumento do nível de albumina no sangue
- aumento do nível de proteínas totais no sangue
- diminuição do nível de albumina no sangue
- pH da urina aumentado
- aumento do nível de hemoglobina

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em crianças (idade 1 e 17 anos) com PTI:

Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, por favor informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais do que 1 em 10** crianças:

- infecção do nariz, dos seios perinasais, da garganta e das vias aéreas superiores, constipação vulgar (infecção do trato respiratório superior)
- diarreia
- dor abdominal
- tosse
- temperatura alta
- má-disposição (náuseas)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** crianças:

- dificuldade em adormecer (insónia)
- dor de dentes
- dor no nariz e na garganta
- comichão no nariz, corrimento nasal ou nariz entupido
- dor de garganta, corrimento nasal, congestão nasal e espirros
- problemas na boca, incluindo boca seca, dor de garganta, língua sensível, hemorragia das gengivas, úlcera na boca

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em associação com peginterferão e ribavirina em doentes com VHC:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça
- perda de apetite
- tosse
- má-disposição (náuseas), diarreia
- dor muscular, fraqueza muscular
- comichão
- sensação de cansaço
- febre
- perda de cabelo não habitual
- sensação de fraqueza
- estado tipo gripal
- inchaço das mãos ou dos pés
- arrepios

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- infecção do sistema urinário
- inflamação das passagens nasais, garganta e boca, sintomas gripais, boca seca, boca dorida ou inflamada ou feridas da boca, dor de doentes
- perda de peso
- perturbação do sono, sonolência anormal, depressão, ansiedade
- tonturas, problemas com a atenção e a memória, alteração de humor
- diminuição da função cerebral após lesão hepática
- formigueiro ou adormecimento nas mãos ou pés
- febre, dor de cabeça
- problemas nos olhos, incluindo turvação da lente do olho (cataratas), olhos secos, pequenos depósitos amarelos na retina, amarelecimento do branco dos olhos
- hemorragia na retina
- sensação de andar à roda (vertigens)
- pulsação rápida e irregular (palpitações), falta de ar
- tosse com muco, corrimento nasal, gripe (influenza), garganta irritada e desconforto ao engolir
- problemas do sistema digestivo, incluindo vômitos, dor de estômago, indigestão, obstipação, estômago inchado, alterações do paladar, hemorroidas, dor/desconforto de estômago, vasos sanguíneos inchados e hemorragia da garganta (esôfago)
- dor de dentes
- problemas no fígado, incluindo tumor no fígado, amarelecimento do branco do olho ou da pele (icterícia), lesão no fígado devido a medicação (*ver 'Problemas de fígado'* acima na secção 4)

- alterações na pele, incluindo erupção na pele, pele seca, eczema, vermelhidão da pele, comichão, transpiração excessiva, excrescências cutâneas pouco habituais, queda de cabelo
- dor nas articulações, dores nas costas, dores nos ossos, dores nas extremidades (braços, pernas, mãos ou nos pés), espasmos musculares
- irritabilidade, sensação de mal-estar generalizada, reações da pele tais como vermelhidão ou inchaço e dor no local da injeção, dor e desconforto no peito, aumento de líquidos no corpo ou nas extremidades que provocam inchaço
- infecção do nariz, dos seios perinasais, da garganta e das vias aéreas superiores, constipação vulgar (infecção do trato respiratório superior), inflamação da membrana mucosa que reveste os brônquios
- depressão, ansiedade, perturbação do sono, nervosismo

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

- aumento do açúcar (glucose) no sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de neutrófilos
- diminuição do nível de albumina no sangue
- diminuição do nível de hemoglobina
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- alterações nas enzimas que controlam a coagulação do sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- dor ao urinar
- distúrbios do ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT)
- infecção no estômago (gastroenterite), dor de garganta
- vesículas/feridas na boca, inflamação do estômago
- alterações na pele, incluindo alteração da cor, descamação, vermelhidão, comichão, lesão e suores noturnos
- coágulos sanguíneos numa veia para o fígado (possível lesão do fígado e/ou do sistema digestivo)
- coagulação sanguínea anormal em pequenos vasos sanguíneos com insuficiência renal
- erupção cutânea e nódulo negra no local da injeção, desconforto no peito
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) devido a uma destruição excessiva de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- confusão, agitação
- insuficiência hepática

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em doentes com anemia aplástica grave (AAG):

Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, por favor informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas.

- tosse
- dor de cabeça
- dor na boca e na garganta
- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- dor nas articulações (artralgia)
- dor nas extremidades (braços, pernas, mãos e pés)
- tonturas
- sensação de muito cansaço
- febre

- arrepios
- comichão nos olhos
- vesículas na boca
- dor abdominal
- espasmos musculares

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem observar-se nas análises sanguíneas

- alterações anormais nas células da medula óssea
- aumento da enzima hepática aspartato aminotransferase (AST)

Efeitos indesejáveis frequentes

Podem afetar até 1 em cada 10 pessoas.

- ansiedade
- depressão
- sensação de frio
- mal-estar geral
- problemas nos olhos incluindo problemas de visão, visão turva e menos clara, cristalino turvo (catarata), manchas ou depósitos no olho (flocos vítreos), olho seco, comichão nos olhos, amarelecimento do branco do olho ou da pele
- hemorragia nasal
- distúrbios do sistema digestivo incluindo dificuldade em engolir, dor na boca, língua inchada, vômitos, perda de apetite, dor/desconforto de estômago, inchaço do estômago, gases, obstipação, alterações da motilidade intestinal que pode provocar obstipação, distensão abdominal, diarreia e/ou sintomas acima mencionados, alteração da cor das fezes
- desmaio
- problemas da pele incluindo pequenos pontos vermelhos ou roxos provocados por hemorragia da pele (petéquias), erupção na pele, comichão, urticária, lesão da pele
- sangramento das gengivas
- dor nas costas
- dor muscular
- dor nos ossos
- fraqueza (astenia)
- inchaço dos tecidos nos membros inferiores, devido a acumulação de líquidos
- coloração anormal da urina
- interrupção da irrigação de sangue ao baço (enfarre esplénico)
- corrimento nasal

Efeitos indesejáveis frequentes que podem observar-se nas análises ao sangue

- aumento das enzimas devido a degradação muscular (creatinina fosfoquinase)
- acumulação de ferro no organismo (sobrecarga de ferro)
- diminuição do nível de açúcar no sangue (hipoglicemia)
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida

A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- descoloração da pele
- escurecimento da pele
- lesão do fígado devido a medicação

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revolade

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revolade

A substância ativa no Revolade é eltrombopag.

12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg de eltrombopag.

25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de eltrombopag.

75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém eltrombopag olamina equivalente a 75 mg de eltrombopag.

Os outros componentes são: hipromelose, macrogol 400, estearato de magnésio, manitol (E421), celulose microcristalina, povidona (K30), carboximetilamido sódico Tipo A, dióxido de titânio (E171).

Revolade 12,5 mg e 25 mg comprimidos revestidos por película também contêm polissorbato 80 (E433).

Revolade 50 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Revolade 75 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Revolade e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Revolade 12,5 mg são redondos, biconvexos, brancos, com gravação 'GS MZ1' e '12,5' numa face.

Os comprimidos revestidos por película de Revolade 25 mg são redondos, biconvexos, brancos, com gravação 'GS NX3' e '25' numa face.

Os comprimidos revestidos por película de Revolade 50 mg são redondos, biconvexos, castanhos, com gravação ‘GS UFU’ e ‘50’ numa face.

Os comprimidos revestidos por película de Revolade 75 mg são redondos, biconvexos, cor-de-rosa, com gravação ‘GS FFS’ e ‘75’ numa face.

São disponibilizados em blisters de alumínio em embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Eslovénia

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Tel: +359 2 489 98 28

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Revolade 25 mg pó para suspensão oral eltrombopag

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- A informação neste folheto é para si ou para a sua criança – mas no folheto apenas se referirá a si.

O que contém este folheto:

1. O que é Revolade e para que é utilizado
 2. O que precisa de saber antes de tomar Revolade
 3. Como tomar Revolade
 4. Efeitos indesejáveis possíveis
 5. Como conservar Revolade
 6. Conteúdo da embalagem e outras informações
- InSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

1. O que é Revolade e para que é utilizado

Revolade contém eltrombopag, que pertence a um grupo de medicamentos denominados agonistas dos receptores da trombopoietina. É utilizado para ajudar a aumentar o número de plaquetas no sangue. As plaquetas são células do sangue que ajudam a diminuir ou prevenir hemorragias.

- Revolade é usado no tratamento de uma doença hemorrágica chamada trombocitopenia imune primária (PTI), em doentes com 1 ano de idade ou mais após tratamento sem efeito com outros medicamentos (corticosteroides ou imunoglobulinas).

A PTI é causada por um baixo número de plaquetas (trombocitopenia). As pessoas com PTI têm um risco aumentado de hemorragia. Os sintomas que os doentes com PTI podem sentir incluem petéquias (pequenos pontos vermelhos na pele), formação de nódoas negras, sangramento (hemorragias) do nariz e das gengivas, dificuldade em parar uma hemorragia no caso de corte ou lesão.

- Revolade também pode ser utilizado para tratar a contagem de plaquetas baixas (trombocitopenia) em adultos com infecções do vírus da hepatite C (VHC), se tiverem tido problemas com efeitos indesejáveis durante o tratamento baseado na utilização de interferão. Muitos doentes com hepatite C podem ter contagens de plaquetas mais baixas, não apenas como resultado da doença, mas também devido a alguns medicamentos antivirais que são utilizados para a tratar. Tomar Revolade pode tornar-lhe mais fácil completar um ciclo completo de medicamento antiviral (peginterferão e ribavirina).
- Revolade pode também ser utilizado para tratar doentes adultos com contagens sanguíneas baixas consequentes da anemia aplástica grave (AAG). A AAG é uma doença em que a medula óssea é danificada, provocando uma redução de glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos (leucopenia) e plaquetas (trombocitopenia).

2. O que precisa de saber antes de tomar Revolade

Não tome Revolade

- se tem **alergia** ao eltrombopag ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 ‘*Qual a composição de Revolade*’).
→ Consulte o seu médico se achar que isto se pode aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Revolade:

- se tem **problemas do fígado**. As pessoas com contagem de plaquetas baixas bem como doença hepática crónica (de longa duração) avançada, têm maior risco de efeitos indesejáveis, incluindo danos do fígado com risco de vida e coágulos sanguíneos. Se o seu médico considerar que os benefícios de tomar Revolade são superiores aos riscos, será monitorizado de perto durante o tratamento.
- se tem risco de formação de **coágulos sanguíneos** nas artérias ou veias, ou se tiver conhecimento que a formação de coágulos sanguíneos é comum na sua família.

Poderá ter um **risco aumentado de coágulos sanguíneos**:

- há medida que vai ficando mais velho
- se está acamado há algum tempo
- se tem cancro
- se está a tomar a pílula contracetiva ou a fazer terapia hormonal de substituição
- se foi recentemente submetido a cirurgia ou sofreu um dano físico
- se tem excesso de peso (*obesidade*)
- se é fumador
- se tem doença do fígado crónica avançada

→ Se algum destes casos se aplicar a si, consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Não deve tomar Revolade a não ser que o seu médico considere que os benefícios esperados superem o risco de coágulos sanguíneos.

- se tem **cataratas** (turvação da lente do olho)
- se tem outra **doença sanguínea**, como *síndrome mielodisplásica* (SMD). O seu médico irá realizar testes para verificar se tem esta doença sanguínea antes de iniciar Revolade. Se tem SMD e tomar Revolade, a sua SMD poderá piorar.

→ Informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

Exames aos olhos

O seu médico irá recomendar-lhe que faça testes de pesquisa às cataratas. Se não fizer exames oculares de rotina o seu médico irá providenciar testes regulares. Poderá também verificar-se a ocorrência de uma hemorragia na ou à volta da retina (a camada das células sensível à luz que se localiza na parte de trás do olho).

Irá necessitar de análises regulares

Antes de começar a tomar Revolade o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue para contagem das células sanguíneas incluindo as plaquetas. Estas análises serão repetidas a intervalos regulares durante o tratamento com Revolade.

Análises sanguíneas para a função hepática

Revolade poderá provocar resultados de análises sanguíneas que podem mostrar sinais de lesão do fígado — um aumento de algumas enzimas hepáticas, especialmente a bilirrubina e alanina /aspartato transaminase. Se está a tomar tratamentos baseados na utilização de interferão em conjunto com Revolade para tratar a contagem de plaquetas baixa devido a hepatite C (VHC), alguns problemas do fígado podem piorar.

Antes de começar a tomar Revolade serão realizados testes à sua função hepática, e estes serão repetidos a intervalos regulares durante o tratamento com Revolade. Poderá ter de parar o tratamento com Revolade se as substâncias aumentarem demasiado, ou se tiver outros sinais físicos de lesão no fígado.

→ **Leia a informação “Problemas de fígado” na secção 4 deste folheto.**

Análises sanguíneas para a contagem de plaquetas

Se parar de tomar Revolade, é provável que a sua contagem de plaquetas no sangue baixe novamente dentro de alguns dias. A contagem de plaquetas será vigiada e o seu médico irá discutir consigo as devidas precauções a tomar.

Um nível muito alto de plaquetas no sangue, isto pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos. No entanto, estes podem também formar-se com um valor normal ou mesmo baixo de plaquetas. O seu médico ajustará a dose de Revolade para garantir que a sua contagem de plaquetas não se torna demasiado elevada.

 **Procure ajuda médica imediatamente** se tiver algum destes sinais de formação de um **coágulo sanguíneo**:

- **inchaço, dor** ou sensibilidade **numa perna**
- **falta de ar súbita** especialmente acompanhada de uma dor forte no peito ou respiração acelerada
- dor abdominal (no estômago), abdómen dilatado, sangue nas suas fezes

Análises para verificar a sua medula óssea

Em pessoas que têm problemas com a sua medula óssea, medicamentos como o Revolade poderão agravar estes problemas. Os sinais de alterações na medula óssea poderão aparecer como resultados alterados nas suas análises sanguíneas. O seu médico poderá pedir-lhe que realize análises à medula óssea durante o tratamento com Revolade.

Verificações do aparecimento de hemorragia digestiva

Se está a tomar tratamentos baseados na utilização de interferão em conjunto com Revolade, irá ser monitorizado para quaisquer sinais de hemorragia no estômago ou intestino após parar de tomar Revolade.

Monitorização do coração

O seu médico pode considerar necessário monitorizar o seu coração durante o tratamento com Revolade e c realizar um eletrocardiograma (ECG).

Pessoas idosas (65 anos de idade ou mais)

Existem dados limitados acerca do uso de Revolade em doentes com 65 anos ou mais. Deve tomar-se precaução quando usar Revolade se tiver 65 anos de idade ou mais.

Crianças e adolescentes

Revolade não é recomendado em crianças com menos de 1 ano de idade com PTI. Também não é recomendado em pessoas com menos de 18 anos com contagens baixas de plaquetas devidas a hepatite C ou anemia apásica grave.

Outros medicamentos e Revolade

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Inclui medicamentos obtidos sem prescrição e vitaminas.

Alguns medicamentos podem interagir com Revolade – incluindo medicamentos sujeitos e não-sujeitos a receita médica e minerais. Estes incluem:

- medicamentos antiácidos para tratar a **indigestão, azia ou úlceras no estômago** (ver também “*Quando tomar Revolade*” na secção 3)
 - medicamentos chamados estatinas, para **reduzir o colesterol**
 - alguns medicamentos para tratar a **infeção por VIH**, como lopinavir ou ritonavir
 - ciclosporina utilizada em contexto de **transplante ou doenças imunes**
 - minerais como o ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco que podem estar incluídos em **suplementos vitamínicos e minerais** (ver também *Quando tomar Revolade* na secção 3)
 - medicamentos como o metotrexato e o topotecano, para tratar o **cancro**
- **Informe o seu médico** se tomar algum destes medicamentos. Alguns não deverão ser tomados com Revolade ou poderá ser necessário um ajuste de dose ou alterar a hora a que os toma. O seu médico irá rever a medicação que estiver a tomar e sugerir a sua substituição se necessário.

Se também está a tomar medicamentos para impedir a formação de coágulos sanguíneos existe um risco maior de hemorragia. O seu médico conversará sobre isto consigo.

Se estiver a tomar **corticosteroides, danazol e/ou azatioprina**, pode necessitar tomar uma dose mais baixa ou parar de os tomar enquanto está a tomar Revolade.

Revolade com alimentos e bebidas

Não tome Revolade com lacticínios uma vez que o cálcio nos lacticínios afeta a absorção do medicamento. Para mais informações, consulte “*Quando tomar Revolade*” na secção 3.

Gravidez e amamentação

Não utilize Revolade se estiver grávida, a menos que tal seja recomendado pelo seu médico. O efeito de Revolade na gravidez não é conhecido.

- **Se está grávida**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de tomar este medicamento.
- **Utilize um método contraceptivo eficaz** durante o tratamento com Revolade para prevenir a gravidez
- **Se engravidar durante o tratamento** com Revolade, informe o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar Revolade. Não se sabe se Revolade é excretado no leite humano.

→ **Se estiver a amamentar** ou a planejar amamentar informe o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Revolade pode fazê-lo sentir-se tonto e pode ter outros efeitos indesejáveis que podem fazer com que fique menos alerta.

→ **Não conduza ou utilize máquinas** a não ser que tenha a certeza que não é afetado.

3. Como tomar Revolade

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Não altere a dose ou horário da toma de Revolade a menos que o seu médico ou farmacêutico o aconselhe a alterar. Enquanto está a tomar Revolade, irá estar sob o cuidado de um médico com experiência no tratamento desta doença.

Quanto tomar

Para PTI

Adultos e crianças (6 a 17 anos) – a dose inicial habitual para doentes com PTI é de **duas saquetas de 25 mg** de Revolade uma vez por dia. Se tem origem no Leste/Sudeste da Ásia poderá necessitar iniciar com uma **dose menor de 25 mg**.

Crianças (1 a 5 anos) — a dose inicial habitual para PTI é **uma saqueta de 25 mg** de Revolade uma vez por dia.

Para hepatite C

Adultos - a dose inicial habitual para hepatite C é **uma saqueta de 25 mg** de Revolade uma vez por dia. Se tem origem no Leste/Sudeste da Ásia irá iniciar com a **mesma dose de 25 mg**.

Para AAG

Adultos - a dose inicial habitual para AAG é **de duas saquetas de 25 mg** de Revolade uma vez por dia. Se tem origem no Leste/sudeste da Ásia poderá ter necessidade de iniciar com a **dose mais baixa de 25 mg**.

Revolade poderá levar 1 a 2 semanas a fazer efeito. Com base na sua resposta ao Revolade, o seu médico poderá recomendar-lhe uma alteração da dose diária.

Como administrar uma dose do medicamento

O pó para suspensão oral é acondicionado em saquetas, cujo conteúdo deverá ter de ser misturado antes de tomar o medicamento. Após a secção 6 deste folheto encontram-se as **Instruções de utilização** sobre como misturar e administrar o medicamento. Se tiver dúvidas ou não entender as Instruções de utilização, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

IMPORTANTE — Utilize o medicamento imediatamente após ter misturado o pó com água. Se não o utilizar no **prazo de 30 minutos** após a mistura, terá de preparar uma nova dose. Não reutilize a seringa para uso oral. Deve ser utilizada uma nova seringa de dose única para uso oral para preparar cada dose de Revolade para suspensão oral.

Quando tomar

Assegure-se que –

- **nas 4 horas antes** de tomar Revolade
- **e nas 2 horas após** tomar Revolade

não consome nenhum dos seguintes produtos:

- **lacticínios** como queijo, manteiga, iogurte ou gelado
- **leite ou batidos de leite**, bebidas contendo leite, iogurte ou natas
- **antiácidos**, um tipo de medicamentos para a **indigestão e azia**
- alguns **suplementos vitamínicos ou minerais** incluindo ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco

Se tomar, o medicamento não será devidamente absorvido.



Para mais conselhos acerca de alimentos e bebidas adequados, consulte o seu médico.

Se tomar mais Revolade do que deveria

Contacte um médico ou farmacêutico imediatamente. Se possível, mostre-lhes a embalagem ou este folheto.

Será monitorizado quanto a sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis e ser-lhe-á administrado imediatamente tratamento apropriado.

Caso se tenha esquecido de tomar Revolade

Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome mais do que uma dose de Revolade num dia.

Se parar de tomar Revolade

Não pare de tomar Revolade sem falar com o seu médico. Caso o seu médico lhe recomende que pare o tratamento a sua contagem de plaquetas será avaliada semanalmente nas 4 semanas seguintes. Ver também "**Hemorragia ou nódoas negras após paragem do tratamento**" na secção 4.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Sintomas que necessitam de atenção: consulte um médico

Doentes a tomar Revolade para a PTI ou para baixas contagens de plaquetas devidas a hepatite C podem desenvolver sinais de efeitos indesejáveis potencialmente graves. **É importante que informe um médico se desenvolver estes sintomas.**

Risco mais elevado de coágulos sanguíneos

Certos doentes podem ter um risco mais elevado de coágulos sanguíneos e medicamentos como Revolade podem fazer com que este problema piore. O bloqueio súbito de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue é um efeito secundário pouco frequente e pode afetar até 1 em 100 pessoas.



Procure ajuda médica imediatamente se desenvolver sinais e sintomas de um coágulo sanguíneo, como:

- **inchaço, dor, calor, vermelhidão** ou sensibilidade **numa perna**
- **falta de ar súbita** especialmente acompanhada de uma dor forte no peito ou respiração acelerada
- dor abdominal (no estômago), abdómen dilatado, sangue nas suas fezes

Problemas de fígado

Revolade pode causar alterações que aparecem nas análises ao sangue e que podem ser sinais de dano no fígado. Problemas hepáticos (aumento das enzimas nas análises ao sangue) são frequentes e podem afetar até 1 em 10 pessoas. Outros problemas de fígado são pouco frequentes e podem afectar até 1 em 100 pessoas.

Se tiver quaisquer destes sinais de problemas no fígado:

- **amarelecimento** da pele ou da parte branca dos olhos (*icterícia*)
- **urina de cor escura** pouco habitual
- ➔ **informe imediatamente o seu médico.**

Hemorragia ou nódoas negras após paragem do tratamento

Nas duas semanas seguintes à paragem do tratamento com Revolade o seu valor de contagem de plaquetas irá regressar ao valor que tinha antes de iniciar o tratamento. O valor de contagem de plaquetas mais baixo poderá aumentar o risco de hemorragia ou de nódoas negras. O seu médico irá avaliar o valor da sua contagem de plaquetas nas 4 semanas seguintes à paragem do tratamento com Revolade.

- ➔ **Informe o seu médico** se tiver nódoas negras ou hemorragias depois de parar de tomar Revolade.

Alguns doentes têm **hemorragia no sistema digestivo** após pararem de tomar peginterferão, ribavirina e Revolade. Os sintomas incluem:

- fezes negras semelhantes a alcatrão (Tal pode ser um sinal de hemorragia GI, evacuações com cor alterada são um efeito lateral pouco frequente que pode afectar até 1 em 100 pessoas)
- sangue nas suas fezes
- vomitar sangue ou se vomitar um material que se assemelha a grãos de café
- ➔ **Informe o seu médico** imediatamente se tiver algum destes sintomas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em adultos com PTI

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- constipação vulgar
- má-disposição (*náuseas*),
- diarreia
- tosse
- infecção do nariz, dos seios perinasais, da garganta e das vias aéreas superiores (infecção do trato respiratório superior)
- dor de costas

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- aumento da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- dor muscular, espasmo nos músculos, fraqueza muscular
- dor óssea
- período menstrual intenso
- garganta irritada e desconforto ao engolir
- problemas nos olhos incluindo exame ocular anormal, olho seco, dor nos olhos e comichão nos olhos
- vómitos
- gripe (influenza)

- herpes oral
- pneumonia
- seios perinasais irritados e inflamados (inchados)
- inflamação (inchaço) e infecção das amígdalas
- infecção dos pulmões, dos seios perinasais, do nariz e da garganta
- inflamação das gengivas
- perda de apetite
- sensação de formigueiro, queimadura ou adormecimento, geralmente chamado de sensação de picadas de agulha
- sensibilidade da pele diminuída
- sonolência
- dor nos ouvidos
- dor, inchaço e sensibilidade numa das suas pernas (geralmente nos gémeos) com pele quente na zona afetada (sinais de um coágulo sanguíneo numa veia profunda)
- inchaço localizado com sangue de uma rutura num vaso sanguíneo (hematoma)
- afrontamentos
- problemas na boca, incluindo boca seca, garganta inflamada, língua sensível, hemorragia das gengivas, úlceras na boca
- corrimento nasal
- dor de dentes
- dor abdominal
- função anormal do fígado
- alterações da pele incluindo, transpiração excessiva, erupção na pele irregular e com comichão, alterações na aparência da pele
- perda de cabelo
- urina espumosa ou com bolhas (sinais da presença de proteínas na urina)
- temperatura corporal alta, sensação de calor
- dor no peito
- sensação de fraqueza
- dificuldade em dormir, depressão
- enxaqueca
- visão diminuída
- sensação de tontura (vertigem)
- gases intestinais

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- diminuição do número de plaquetas (*trombocitopenia*)
- diminuição do número de glóbulos brancos
- diminuição do nível de hemoglobina
- aumento do número de eosinófilos
- aumento do número de glóbulos brancos (*leucocitose*)
- aumento do nível de ácido úrico
- aumento do nível de potássio
- aumento do nível de creatinina
- aumento do nível de fosfatase alcalina
- aumento da enzima hepática aspartato aminotransferase (AST)
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- aumento dos níveis de algumas proteínas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- reação alérgica
- interrupção do fornecimento de sangue a uma parte do coração
- falta de ar súbita, especialmente quando acompanhada de uma forte dor no peito e/ou respiração acelerada, que pode ser um sinal de um coágulo sanguíneo nos pulmões (ver “**Risco mais elevado de coágulos sanguíneos**” mais acima na secção 4)
- perda de função de parte do pulmão causada por um bloqueio na artéria pulmonar
- possível dor, inchaço e/ou vermelhidão ao redor de uma veia que podem ser sinais de um coágulo numa veia
- amarelecimento da pele e/ou dor abdominal que podem ser sinais de um bloqueio no trato biliar, lesão do fígado, lesão no fígado devido a inflamação (ver “**Problemas de fígado**” mais acima na secção 4)
- lesão no fígado devido a medicação
- batimentos cardíacos acelerados, batimentos cardíacos irregulares, coloração azulada da pele, alterações do ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT) que podem ser sinais de uma alteração relacionada com o coração e os vasos sanguíneos
- coágulo sanguíneo
- rubor
- articulações inchadas e com dor causado pelo ácido úrico (gota)
- apatia, alterações de humor, chorar sem conseguir parar ou que ocorre em momentos inesperados
- problemas de equilíbrio, discurso e função nervosa, tremor
- sensações dolorosas ou anormais na pele
- paralisia de um lado do corpo
- enxaqueca com aura
- danos num nervo
- dilatação ou inchaço dos vasos sanguíneos que causam dor de cabeça
- problemas nos olhos, incluindo elevada produção de lágrimas, turvação da lente do olho (cataratas), hemorragia da retina, olhos secos
- problemas com o nariz, garganta e seios perinasais, problemas respiratórios durante o sono
- vesículas ou feridas na boca e na garganta
- perda de apetite
- problemas digestivos incluindo evacuações frequentes, intoxicações alimentares, sangue nas fezes, vômito com sangue
- hemorragia retal, alteração da cor das fezes, inchaço abdominal, obstipação
- problemas na boca, incluindo boca seca ou dorida, dor na língua, hemorragia das gengivas, desconforto na boca
- queimadura solar
- sensação de calor, sensação de ansiedade
- vermelhidão da pele ou inchaço à volta de uma ferida
- hemorragia à volta de um cateter (se existente) subcutâneo
- sensação de corpo estranho
- problemas nos rins incluindo inflamação dos rins, urinar excessivamente durante a noite, insuficiência renal, glóbulos brancos na urina
- suores frios
- mal-estar geral
- infecção da pele
- alterações na pele, incluindo descoloração da pele, descamação, vermelhidão, comichão e transpiração
- fraqueza muscular
- cancro do reto e do cólon

Efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem observar-se nas análises ao sangue

- alterações na forma dos glóbulos vermelhos
- presença de glóbulos brancos em desenvolvimento que pode ser indicativo de certas doenças
- aumento do número de plaquetas
- diminuição dos níveis de cálcio
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) devido a uma destruição excessiva de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- aumento do número de mielócitos
- aumento do número de neutrófilos em banda
- aumento do nível de ureia no sangue
- aumento do nível de proteína na urina
- aumento do nível de albumina no sangue
- aumento do nível de proteínas totais no sangue
- diminuição do nível de albumina no sangue
- pH da urina aumentado
- aumento do nível de hemoglobina

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em crianças (idade 1 e 17 anos) com PTI:

Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, por favor informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais do que 1 em 10** crianças:

- infecção do nariz, dos seios perinasais, da garganta e das vias aéreas superiores, constipação vulgar (infecção do trato respiratório superior)
- diarreia
- dor abdominal
- tosse
- temperatura alta
- má-disposição (náuseas)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** crianças:

- dificuldade em adormecer (insónia)
- dor de dentes
- dor no nariz e na garganta
- comichão no nariz, corrimento nasal ou nariz entupido
- dor de garganta, corrimento nasal, congestão nasal e espirros
- problemas na boca, incluindo boca seca, dor de garganta, língua sensível, hemorragia das gengivas, úlceras na boca

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em associação com peginterferão e ribavirina em doentes com VHC:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça
- perda de apetite
- tosse
- má-disposição (náuseas), diarreia
- dor muscular, fraqueza muscular
- comichão
- sensação de cansaço
- febre

- perda de cabelo não habitual
- sensação de fraqueza
- estado tipo gripal
- inchaço das mãos ou dos pés
- arrepios

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- infecção do sistema urinário
- inflamação das passagens nasais, garganta e boca, sintomas gripais, boca seca, boca inflamada ou feridas da boca, dor de doentes
- perda de peso
- perturbação do sono, sonolência anormal, depressão, ansiedade
- tonturas, problemas com a atenção e a memória, alteração de humor
- diminuição da função cerebral após lesão hepática
- formigueiro ou adormecimento nas mãos ou pés
- febre, dor de cabeça
- problemas nos olhos, incluindo turvação da lente do olho (cataratas), olhos secos, pequenos depósitos amarelos na retina, amarelecimento do branco dos olhos
- hemorragia na retina
- sensação de andar à roda (vertigens)
- pulsação rápida e irregular (palpitações), falta de ar
- tosse com muco, corrimento nasal, gripe (influenza), afta, garganta irritada e desconforto ao engolir
- problemas do sistema digestivo, incluindo vômitos, dor de estômago, indigestão, obstipação, estômago inchado, alterações do paladar, hemorroidas, dor/desconforto de estômago, vasos sanguíneos inchados e hemorragia da garganta (esôfago)
- dor de dentes
- problemas no fígado, incluindo tumor no fígado, amarelecimento do branco do olho ou da pele (icterícia), lesão no fígado devido a medicação (*ver 'Problemas de fígado'* acima na secção 4)
- alterações na pele, incluindo erupção na pele, pele seca, eczema, vermelhidão da pele, comichão, transpiração excessiva, excrescências cutâneas pouco habituais, queda de cabelo
- dor nas articulações, dores nas costas, dores nos ossos, dores nas extremidades (braços, pernas, mãos ou nos pés), espasmos musculares
- irritabilidade, sensação de mal-estar generalizada, reações da pele tais como vermelhidão ou inchaço e dor no local da injeção, dor e desconforto no peito, aumento de líquidos no corpo ou nas extremidades que provocam inchaço
- infecção do nariz, dos seios perinasais, da garganta e das vias aéreas superiores, constipação vulgar (infecção do trato respiratório superior), inflamação da membrana mucosa que reveste os brônquios
- depressão, ansiedade, perturbação do sono, nervosismo

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas:

- aumento do açúcar (glucose) no sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de neutrófilos
- diminuição do nível de albumina no sangue
- diminuição do nível de hemoglobina
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- alterações nas enzimas que controlam a coagulação do sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- dor ao urinar
- distúrbios do ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT)
- infecção no estômago (gastroenterite), dor de garganta
- vesículas/feridas na boca, inflamação do estômago
- alterações na pele, incluindo alteração da cor, descamação, vermelhidão, comichão, lesão e suores noturnos
- coágulos sanguíneos numa veia para o fígado (possível lesão do fígado e/ou do sistema digestivo)
- coagulação sanguínea anormal em pequenos vasos sanguíneos com insuficiência renal
- erupção cutânea e nódoa negra no local da injeção, desconforto no peito
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) devido a uma destruição excessiva de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)
- confusão, agitação
- insuficiência hepática

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados como estando associados ao tratamento com Revolade em doentes com anemia aplástica grave (AAG):

Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, por favor informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas.

- tosse
- dor de cabeça
- dor na boca e na garganta
- diarreia
- sensação de enjojo (náuseas)
- dor nas articulações (artralgia)
- dor nas extremidades (braços, pernas, mãos e pés)
- tonturas
- sensação de muito cansaço
- febre
- arrepios
- comichão nos olhos
- vesículas na boca
- dor abdominal
- espasmos musculares

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem observar-se nas análises sanguíneas

- alterações anormais nas células da medula óssea
- aumento da enzima hepática aspartato aminotransferase (AST)

Efeitos indesejáveis frequentes

Podem afetar até 1 em cada 10 pessoas.

- ansiedade
- depressão
- sensação de frio
- mal-estar geral
- problemas nos olhos incluindo problemas de visão, visão turva e menos clara, cristalino turvo (catarata), manchas ou depósitos no olho (flocos vítreos), olho seco, comichão nos olhos, amarelecimento do branco do olho ou da pele
- hemorragia nasal

- distúrbios do sistema digestivo incluindo dificuldade em engolir, dor na boca, língua inchada, vômitos, perda de apetite, dor/desconforto de estômago, inchaço do estômago, gases, obstipação, alterações da motilidade intestinal que pode provocar obstipação, distensão abdominal, diarreia e/ou sintomas acima mencionados, alteração da cor das fezes
- desmaio
- problemas da pele incluindo pequenos pontos vermelhos ou roxos provocados por hemorragia da pele (petéquias), erupção na pele, comichão, urticária, lesão da pele
- sangramento das gengivas
- dor nas costas
- dor muscular
- dor nos ossos
- fraqueza (astenia)
- inchaço dos tecidos nos membros inferiores, devido a acumulação de líquidos
- coloração anormal da urina
- interrupção da irrigação de sangue ao baço (enfarte esplénico)
- corrimento nasal

Efeitos indesejáveis frequentes que podem observar-se nas análises ao sangue

- aumento das enzimas devido a degradação muscular (creatinina fosfoquinase)
- acumulação de ferro no organismo (sobrecarga de ferro)
- diminuição do nível de açúcar (hipoglicemia)
- aumento da bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue
- diminuição do número de glóbulos brancos

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida

A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- descoloração da pele
- escurecimento da pele
- lesão do fígado devido a medicação

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revolade

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após EXP.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não abra a saqueta antes de estar pronto a utilizar. Após misturada, Revolade suspensão oral deve ser administrada imediatamente, no entanto pode ser guardada por um período não superior a 30 minutos à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revolade

25 mg pó para suspensão oral

A substância ativa no Revolade é eltrombopag. Cada saqueta contém um pó para reconstituição com 32 de eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag.

Os outros componentes são: manitol, sucralose e goma xantan.

Qual o aspetto de Revolade e conteúdo da embalagem

Revolade 25 mg pó para suspensão oral está disponível em kits contendo 30 saquetas; cada saqueta contendo um pó castanho-avermelhado a amarelo. Cada embalagem contém 30 saquetas, um frasco misturador reutilizável de 40 ml com tampa de rosca e vedante e 30 seringas de dose única para uso oral.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

Fabricante

Lek d.d

Verovskova Ulica 57

Ljubljana 1526

Eslovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57

Ljubljana 1000

Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberga

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Revolade 25 mg pó para suspensão oral

(eltrombopag)

Leia e siga as instruções para preparar a dose de Revolade e administrar ao doente. Se tiver quaisquer dúvidas, ou se danificar ou perder algum dos componentes do seu kit, peça conselho ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

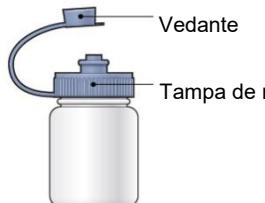
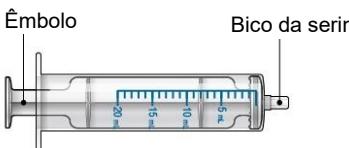
Antes de começar

Leia estas mensagens primeiro

- Revolade pó deve ser misturado apenas com **água** à temperatura ambiente.
- ⚠ Administre o medicamento ao doente imediatamente** após ter misturado o pó com a água. Se não utilizar o medicamento **no prazo de 30 minutos** após a mistura, terá de preparar uma nova dose. Elimine a mistura não utilizada no lixo doméstico, **não a elimine na canalização**.
- Tente evitar o contacto do medicamento com a pele. Se isso acontecer, lave imediatamente a área afetada com água e sabão. Se tiver uma reação cutânea, ou se tiver dúvidas contacte o seu médico.
 - Se derramar algum pó ou líquido, limpe com um pano molhado (ver passo 14 das instruções).
 - **Tome cuidado** para que as crianças não brinquem com o frasco, tampa, tampa de rosca ou seringas — existe o risco de asfixia se as crianças os puserem na boca.

O que precisa

Cada kit de Revolade pó para suspensão oral contém:

30 saquetas com pó	
1 frasco misturador reutilizável com tampa de rosca com vedante (<i>nota — o frasco misturador pode ficar manchado</i>)	
30 seringas de dose única para uso oral	

Para preparar e administrar a dose de Revolade, vai precisar de:

- O número correto de saquetas que o seu médico prescrever (incluídas no kit)
- 1 frasco misturador reutilizável com tampa de rosca com vedante (incluído no kit)
- 1 seringa de dose única para uso oral (incluída no kit)
- 1 copo ou chávena limpa com água (não incluído)
- Tesoura para abrir a saqueta (não incluída)

Assegure-se que o frasco, a tampa de rosca e o vedante estão secos antes de os utilizar. Para preparar a dose	
<p>1. Retire a tampa do frasco misturador.</p> <p>2. Encha a seringa com 20 ml de água do copo ou chávena. Deve ser utilizada uma nova seringa de dose única para uso oral para preparar cada dose de Revolade para suspensão oral.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comece com o êmbolo totalmente dentro da seringa. • Coloque o bico da seringa dentro de água. • Puxe o êmbolo até à marca de 20 ml na seringa. 	
<p>3. Verta a água para o frasco misturador</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pressionando lentamente o êmbolo totalmente dentro da seringa. 	
<p>4. Retire do kit apenas o número de saquetas prescrito para uma dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose de 12,5 mg — 1 saqueta (veja o passo 9 para as instruções de como administrar uma dose de 12,5 mg usando uma saqueta de 25 mg) • Dose de 25 mg — 1 saqueta • Dose de 50 mg — 2 saquetas • Dose de 75 mg — 3 saquetas 	
<p>5. Adicione o pó do número de saquetas prescrito ao frasco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bata no topo de cada saqueta para assegurar que o conteúdo cai para o fundo. • Corte o topo de cada saqueta com uma tesoura. • Introduza o conteúdo de cada saqueta no frasco misturador. • Assegure-se que não derrama o pó fora do frasco misturador. 	
<p>6. Coloque a tampa de rosca no frasco misturador. Assegure-se que o vedante está firmemente colocado na tampa de rosca, para estar fechado.</p>	
<p>7. Agite suave e lentamente o frasco misturador para trás e para a frente durante pelo menos 20 segundos para misturar a água com o pó.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não agite o frasco violentamente — isso pode formar espuma no medicamento. 	
Para administrar o medicamento ao doente	
<p>8. Assegure-se que o êmbolo se encontra totalmente dentro da seringa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire o vedante da tampa de rosca do frasco misturador. • Introduza o bico da seringa no orifício da tampa de rosca do frasco misturador. 	

<p>9. Encha a seringa com o medicamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inverta o frasco misturador juntamente com a seringa. • Puxe o êmbolo: <ul style="list-style-type: none"> ○ até à marca de 10 ml na seringa para uma dose de apenas 12,5 mg. <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ até todo o medicamento estar dentro da seringa (para uma dose de 25 mg, 50 mg, ou 75 mg). <ul style="list-style-type: none"> • O medicamento é um líquido castanho escuro. • Remova a seringa do frasco. 	
<p>10. Administre o medicamento ao doente. Faça-o imediatamente após a mistura da dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque o bico da seringa dentro da bochecha do doente. • Pressione o êmbolo devagar até ao fim para que o medicamento entre todo na boca do doente. <p>Assegure-se que o doente tem tempo de engolir.</p>	
<p>IMPORTANTE se estiver a administrar uma dose de 25 mg, 50 mg, ou 75 mg:</p>	
<p>Acabou de dar ao doente quase toda a dose de medicamento. No entanto existe algum resto no frasco, apesar de poder não o conseguir ver.</p> <p>Agora necessita de completar os passos 11 a 13 para garantir que o doente recebe todo o medicamento.</p>	
<p>11. Encha a seringa novamente, desta vez com 10 ml de água.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comece com o êmbolo totalmente dentro da seringa. • Coloque o bico da seringa dentro de água • Puxe o êmbolo até à marca de 10 ml na seringa. 	
<p>12. Verta a água para o frasco misturador.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Introduza o bico da seringa no orifício da tampa de rosca do frasco misturador. • Puxe o êmbolo até todo o medicamento estar dentro da seringa. • Coloque o vedante na tampa de rosca do frasco misturador. 	
<p>13. Repita os passos 7 a 10 – agite suavemente o frasco para misturar o resto do medicamento, depois administre o restante líquido ao doente.</p>	
<p>IMPORTANTE se estiver a administrar uma dose de 12,5 mg:</p> <p>Não utilize a mistura remanescente no frasco misturador para outra dose.</p> <p>Fale com o seu farmacêutico sobre como a mistura remanescente deverá ser eliminada.</p>	
<p>Para limpar</p>	
<p>14. Se derramou algum pó ou medicamento já misturado, limpe com um pano molhado descartável. Pode utilizar luvas descartáveis para que a sua pele não seja atingida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque o pano e as luvas, utilizadas para limpar o derrame, no lixo doméstico. 	
<p>15. Limpe o equipamento de mistura.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deite fora a seringa para uso oral utilizada. Deve ser utilizada uma nova seringa para uso oral para preparar cada dose de Revolade para suspensão oral. • Lave o frasco misturador e a tampa de rosca em água corrente. (O frasco misturador pode ficar manchado pelo medicamento. Isso é normal.). • Deixe todos os componentes secar ao ar. • Lave as mãos com água e sabão. 	
<p>Depois de ter usado todas as 30 saquetas do kit, elimine o frasco. Utilize sempre um novo kit para cada 30 saquetas.</p>	

Mantenha Revolade pó para suspensão oral, incluindo o kit de administração e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.