

eltrombopague olamina

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimidos Revestidos

25 mg ou 50 mg

Bula do Profissional



eltrombopague olamina
Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999
25 e 50 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 25 mg ou 50 mg.
Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (vide indicações)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

25 mg:

eltrombopague olamina..... 31,90 mg*

* equivalente a 25 mg de eltrombopague.

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, povidona, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal anidra, talco, estearato de magnésio e Opadry White (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol).

50 mg:

eltrombopague olamina..... 63,80 mg*

* equivalente a 50 mg de eltrombopague.

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, povidona, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal anidra, talco, estearato de magnésio e Opadry Beige (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O eltrombopague é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (retirada do baço).

O eltrombopague é utilizado em pacientes pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, com duração de 6 meses ou mais desde o diagnóstico, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (retirada do baço).

O eltrombopague está indicado para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. O eltrombopague não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas.

Foram suprimidas as informações que se referem às indicações do medicamento protegidas por patente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Estudos de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) de origem imune

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

Estudos duplo-cegos controlados com placebo

TRA102537: No estudo RAISE, o desfecho primário de eficácia foi a probabilidade de atingir uma contagem plaquetária $\geq 50.000/\text{microL}$ e $\leq 400.000/\text{microL}$ durante o período de tratamento de seis meses em pacientes que receberam eltrombopague em comparação a placebo. Cento e noventa e sete pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 de eltrombopague (n=135) para placebo (n=62) e estratificados com base no status de esplenectomia, uso de medicação para PTI na avaliação basal e contagem plaquetária basal. Os pacientes receberam a medicação do estudo por até seis meses, durante os quais a dose de eltrombopague podia ser ajustada com base nas contagens plaquetárias individuais. Todos os pacientes iniciaram o tratamento com eltrombopague 50 mg. Do dia 29 até o final do tratamento, 15 a 28% dos pacientes tratados com eltrombopague foram mantidos com ≤ 25 mg e 29 a 53% receberam 75 mg. Além disso, os pacientes podiam ter as doses das medicações concomitantes para a PTI reduzidas e receber tratamento de resgate, conforme as recomendações ditadas pelos padrões locais de cuidados médicos (*standard of care*). As contagens plaquetárias medianas basais foram 16.000/microL para ambos os grupos. A probabilidade de atingir uma contagem plaquetária entre 50.000/microL e 400.000/microL durante o período de tratamento de seis meses foi oito vezes mais alta nos pacientes tratados com eltrombopague do que nos que receberam placebo (*odds ratio* [OR] = 8,2; IC de 99%: 3,59-18,73; $p<0,001$). As contagens plaquetárias medianas foram mantidas em mais de 50.000/microL em todas as visitas durante o tratamento, a começar pelo dia 15, no grupo de eltrombopague. Em contraste, no grupo de placebo elas permaneceram abaixo de 30.000/microL ao longo do estudo. Na avaliação basal, 77% dos pacientes do grupo de placebo e 73% dos pacientes do grupo de eltrombopague relataram qualquer sangramento (de graus 1-4 da OMS). Sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4 da OMS) na avaliação basal foi relatado em 28% e 22% dos pacientes nos grupos de placebo e eltrombopague, respectivamente. A proporção de pacientes com qualquer sangramento (de graus 1-4) e sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4) diminuiu em relação à avaliação basal em aproximadamente 50% ao longo de todo o período de tratamento de seis meses em pacientes que receberam eltrombopague. Na comparação com o grupo de placebo, a probabilidade de qualquer sangramento (de graus 1-4) e a de sangramento clinicamente significativo (de graus 2-4) foram, respectivamente, 76% e 65% mais baixas em pacientes tratados com eltrombopague em relação àqueles que receberam placebo ($p<0,001$).

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

Um número significativamente menor de pacientes tratados com eltrombopague necessitou tratamento de resgate, em comparação com pacientes que receberam placebo [18% vs 40%; $p=0,001$].

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

Em termos de melhorias da qualidade de vida relacionada à saúde, observaram-se melhoras significativas, em relação à avaliação basal, no grupo tratado com eltrombopague para fadiga, incluindo o grau de impacto e severidade nas atividades diárias relacionadas à trombocitopenia [medidos pela subescala de vitalidade do SF36, o inventário de motivação e energia, e pelo extrato de seis itens da subescala de trombocitopenia do FACIT-Th]. Comparando-se o grupo de eltrombopague com o de placebo, melhoras estatisticamente significativas foram observadas nas atividades diárias relacionadas à trombocitopenia, especificamente no que se refere à motivação, à energia e à fadiga, bem como às funções físicas e emocionais e à saúde mental de modo geral. A probabilidade de melhora na qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento foi significativamente maior entre pacientes tratados com eltrombopague do que com placebo.

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

eltrombopague 50 mg. Do dia 22 até o final do tratamento, 6 a 39% receberam até 75 mg. As contagens plaquetárias medianas basais foram 18.000/microL para o grupo tratado com eltrombopague e 17.000/microL para o grupo tratado com placebo, respectivamente.

Cinquenta e nove por cento dos pacientes tratados com eltrombopague responderam ao tratamento, em comparação com 16% dos que receberam placebo. A probabilidade de resposta foi 9 vezes mais alta com eltrombopague do que com placebo (OR=9,6; IC de 95%: 3,31-27,86; $p<0,001$). Na avaliação basal, 61% dos pacientes do grupo de eltrombopague e 66% dos pacientes do grupo de placebo relataram qualquer sangramento (de graus 1-4). No Dia 43, 39% dos pacientes do grupo tratado com eltrombopague apresentaram sangramento, em comparação com 60% dos que receberam placebo. A análise durante o período de tratamento, usando-se um modelo de medições repetidas para dados binários, confirmou que uma proporção mais baixa de pacientes tratados com eltrombopague teve sangramento (de graus 1-4) em qualquer ponto do tempo ao longo do tratamento (do Dia 8 até o Dia 43), em comparação com pacientes do grupo de placebo (OR=0,49; IC de 95%: 0,26-0,89; $p=0,021$). Dois pacientes que receberam placebo e um tratado com eltrombopague tiveram pelo menos um estímulo hemostático durante o estudo. Nos estudos RAISE e TRA100773B, independentemente do uso de medicação para PTI, do status de esplenectomia e da contagem plaquetária basal ($\leq 15.000/\text{microL}$; $>15.000/\text{microL}$) na ocasião da randomização, a resposta a eltrombopague foi similar à observada com placebo. Nos estudos RAISE e TRA100773B, no subgrupo de pacientes PTI com contagem plaquetária basal $\leq 15.000/\text{microL}$, a contagem plaquetária mediana não atingiu o nível alvo ($>50.000/\text{microL}$), apesar de em ambos os estudos, 43 % desses pacientes tratados com eltrombopague responderam após 6 semanas de tratamento. Adicionalmente, no estudo RAISE, 42% dos pacientes com contagem plaquetária basal $\leq 15.000/\text{microL}$ tratados com eltrombopague responderam ao final do período de 6 meses de tratamento. Quarenta e dois a 60 % dos pacientes tratados com eltrombopague no estudo RAISE estavam recebendo 75 mg do Dia 29 até o final do tratamento.

Tabela 1: Resultados de eficácia secundários do Estudo RAISE

	eltrombopague N = 135	Placebo N = 62
Endpoints secundários chave		
Número de semanas cumulativas com contagem plaquetárias $\geq 50.000 - 400.00/\text{microL}$, Média (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientes com $\geq 75\%$ de avaliações na faixa alvo (50.000 to 400.00/microL), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valor-P ^a	< 0.001	
Pacientes com hemorragia (WHO Graus 1-4) em qualquer momento durante 6 meses, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valor-P ^a	0.012	
Pacientes com hemorragia (WHO Graus 2-4) em qualquer momento durante 6 meses, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valor-P ^a	0.002	
Exigindo terapia de resgate, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valor-P ^a	0.001	
Pacientes recebendo terapia PTI no início do estudo (n)	63	31
Os pacientes que tentaram reduzir ou interromper a terapia no início do estudo, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valor-P ^a	0.016	

a Modelo de regressão logística ajustada para variáveis de aleatorização de randomização

b 21 de 63 (33%) pacientes tratados com eltrombopague que estavam utilizando um medicamento PTI no início do tratamento permanentemente descontinuaram todos os medicamentos PTI no início do tratamento.

Tabela 2: Resultados de eficácia do Estudo TRA100773B

	eltrombopague N = 74	Placebo N = 38
--	-------------------------	----------------

Endpoints primários chave		
Elegível para análise de eficácia, n	73	37
Pacientes com contagem plaquetária $\geq 50.000/\text{microL}$ após até 42 dias de dosagem (comparada com a contagem do início do tratamento de $< 30.000/\text{microL}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
	< 0.001	
Valor-P ^a		
Endpoints secundários chave		
Pacientes com uma avaliação de hemorragia Dia 43, n	51	30
Hemorragia (WHO Graus 1-4) n (%)	206 (39)	18 (60)
Valor-P ^a	0,029	

a – Modelo de regressão logística ajustada para variáveis de aleatorização de randomização

Estudos Abertos

TRA108057: O REPEAT foi um estudo aberto com doses repetidas que avaliou a eficácia, a segurança e a consistência da resposta após a administração repetida, intermitente e de curta duração de eltrombopague durante três ciclos de tratamento de adultos com PTI crônica previamente tratados. O ciclo foi definido como um período de até seis semanas de tratamento, seguido de um período de quatro semanas sem tratamento. A duração dos períodos de terapia e pós terapia foi definida pela contagem de plaquetas do paciente. Os pacientes deveriam interromper o tratamento para que o ciclo atingisse uma contagem de plaquetas $> 200/\text{microL}$, ou quando atingiram a 6ª semana. Os pacientes começaram o próximo ciclo quando a contagem de plaquetas caiu abaixo de $20/\text{microL}$, ou quando atingiu a 4ª semana de pós terapia. O ponto de corte primário nesse estudo foi a proporção de pacientes que atingiram uma contagem plaquetária $\geq 50.000/\text{microL}$ e pelo menos duas vezes o valor basal nos Ciclos 2 ou 3, considerando-se essa resposta no Ciclo 1.

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

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

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

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

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

eltrombopague foi administrado a 302 pacientes com PTI: 218 completaram um ano de tratamento, 180 completaram dois anos, 107 completaram 3 anos, 75 completaram 4 anos, 34 completaram 5 anos e 18 completaram 6 anos de terapia. A contagem plaquetária mediana basal foi de $19.000/\text{microL}$ antes da administração de eltrombopague. As contagens medianas aos um, dois, três, quatro, cinco, seis e sete anos de estudo foram de $85.000/\text{microL}$, $85.000/\text{microL}$, $105.000/\text{microL}$, $64.000/\text{microL}$, $75.000/\text{microL}$,

119,000/microL e 76,000/microL, respectivamente. A dose diária mediana de eltrombopague global foi de 50,8 mg.

Na avaliação basal, 57% dos pacientes tinham qualquer sangramento (de graus 1-4 da OMS) e 17% apresentavam sangramento clinicamente significativo. A proporção relativa a ambos os tipos de sangramento diminuiu em aproximadamente 50% na maioria das avaliações até um ano.

Sessenta e um por cento dos pacientes que receberam a dose de uma medicação basal para PTI descontinuaram permanentemente ou reduziram de forma prolongada pelo menos uma medicação para PTI sem necessidade de tratamento de resgate subsequente. Oitenta e três por cento desses pacientes mantiveram essa descontinuação ou redução por pelo menos 24 semanas. Quarenta e seis por cento desses pacientes descontinuaram completamente pelo menos uma medicação basal para PTI sem necessidade de tratamento de resgate subsequente e 29% interromperam permanentemente todos os medicamentos de PTI sem nunca receber terapia de resgate no tratamento.

Pacientes pediátricos acima de 6 anos

A segurança e a eficácia de eltrombopague em pacientes pediátricos com PTI crônica previamente tratada foram demonstradas em dois estudos.

TRA115450 (PETIT2): O desfecho primário foi uma resposta plaquetária mantida, definida como a proporção de pacientes recebendo eltrombopague, em comparação com o placebo, que atingiu contagens de plaquetas $\geq 50.000/\text{microL}$ por pelo menos 6 das 8 semanas (na ausência de terapia de resgate) entre as semanas 5 e 12 durante o período randomizado duplo-cego. Os pacientes foram diagnosticados com PTI crônica há pelo menos 1 ano e eram refratários ou recidivantes a pelo menos uma terapia prévia para PTI ou incapaz de continuarem outros tratamentos por razão médica e tiveram contagem de plaquetas $\leq 30.000/\text{microL}$. Noventa e dois pacientes foram randomizados em três faixas etárias estratificadas (proporção de 2:1) para eltrombopague (n = 63) ou placebo (n = 29). A dose de eltrombopague poderia ser ajustada com base na contagem individual de plaquetas.

No geral, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo de eltrombopague (40%) em comparação com o grupo placebo (3%) alcançou o desfecho primário (taxa de probabilidade: 18,0 [IC de 95%: 2,3; 140,9] p <0,001) que foi semelhante nas três faixas etárias (Tabela 3).

Tabela 3: Taxas de resposta plaquetária mantida por faixa etária em pacientes pediátricos com PTI crônica

	eltrombopague n/N (%) [IC de 95%]	Placebo n/N [IC de 95%] (%)
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]

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com eltrombopague (75%) em comparação com placebo (21%) teve uma resposta plaquetária (pelo menos uma contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{microL}$ durante as primeiras 12 semanas de tratamento randomizado na ausência de terapia de resgate) (taxa de probabilidade: 11,7, [IC de 95%: 4,0; 34,5], p <0,001). A proporção de pacientes que responderam ao eltrombopague no período aberto de 24 semanas (80%) foi semelhante à observada durante a parte randomizada do estudo.

Estatisticamente menos pacientes tratados com eltrombopague exigiram tratamento de resgate durante o período randomizado, em comparação com os pacientes do grupo placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p = 0,032).

Os pacientes foram autorizados a reduzir ou descontinuar a terapia basal para PTI, apenas durante a fase aberta do estudo e 53% (8/15) dos pacientes foram capazes de reduzir (n = 1) ou descontinuar (n = 7) a terapia basal para PTI, principalmente corticosteroides, sem a necessidade de terapia de resgate.

No início do estudo, 71% dos pacientes no grupo de eltrombopague e 69% no grupo placebo relataram qualquer sangramento (graus 1 a 4, conforme a OMS). Na semana 12, a proporção de pacientes do grupo de eltrombopague que relatou qualquer sangramento foi reduzida para metade do basal (36%). Em comparação, na semana 12, 55% dos pacientes do grupo placebo relataram qualquer sangramento.

TRA108062 (PETIT): O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançou contagens de plaquetas $\geq 50.000/\text{microL}$ pelo menos uma vez entre as semanas 1 e 6 do período randomizado. Os pacientes eram refratários ou recidivantes a pelo menos uma terapia prévia para PTI com a contagem de plaquetas $\leq 30.000/\text{microL}$ (n= 67). Durante o período randomizado do estudo, os pacientes foram randomizados em três faixas etárias estratificadas (proporção de 2:1) para eltrombopague (n = 45) ou placebo (n = 22). A dose de eltrombopague poderia ser ajustada com base na contagem individual de plaquetas.

No geral, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo de eltrombopague (62%) em comparação com os pacientes do grupo placebo (32%) alcançou o desfecho primário (taxa de probabilidade: 4,3 [IC de 95%: 1,4; 13,3] p = 0,011). A Tabela 4 mostra a resposta plaquetária nas três faixas etárias.

Tabela 4: Taxas de resposta plaquetária em pacientes pediátricos com PTI crônica

	eltrombopague n/N (%) [IC de 95%]	Placebo n/N [IC de 95%] (%)
Coorte 1 (12 a 17 anos)	10/16 [35%, (62%) 85%]	0/8 [N/A] (0%)
Coorte 2 (6 a 11 anos)	12/19 (63%) [44%, 90%]	3/9 (33%) [7%, 70%]

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com eltrombopague (36%) em comparação com placebo (0%) teve uma resposta plaquetária (contagens de plaquetas $> 50.000/\text{microL}$ por pelo menos 60% de avaliação entre as semanas 2 e 6) (taxa de probabilidade: 5,8, [IC de 95%: 1,2; 28,9], p = 0,002).

Estatisticamente menos pacientes tratados com eltrombopague exigiram tratamento de resgate durante o período randomizado, em comparação com os pacientes do grupo placebo (13% [6/45] vs. 50% [11/22], p = 0,002).

Os pacientes foram autorizados a reduzir ou descontinuar a terapia basal para PTI apenas durante a fase aberta do estudo e 46% (6/13) dos pacientes foram capazes de reduzir (n = 3) ou descontinuar (n = 3) a terapia basal para PTI, principalmente corticosteroides, sem a necessidade de terapia de resgate.

No início do estudo, 78% dos pacientes no grupo de eltrombopague e 82% no grupo placebo relataram qualquer sangramento (graus 1 a 4, conforme a OMS). A proporção de pacientes do grupo de eltrombopague que relatou qualquer sangramento reduziu para 22% na semana 6. Em comparação, 73% dos pacientes do grupo placebo relataram qualquer sangramento na semana 6.

CETB115J2411 (TAPER)

CETB115J2411 foi um estudo de fase II de braço único que incluiu pacientes com PTI tratados com eltrombopague após falha na resposta na administração de corticosteroides de primeira linha, independentemente do tempo desde o diagnóstico. Um total de 105 pacientes foram incluídos no estudo e iniciaram o tratamento com eltrombopague 50 mg uma vez por dia (25 mg uma vez ao dia para pacientes de descendência oriental/sudeste asiático, e para pacientes de descendência japonesa, estes receberam 12,5 mg uma vez ao dia). A dose de eltrombopague foi ajustada durante o período de tratamento com base nas contagens individuais de plaquetas, com o objetivo de atingir uma contagem plaquetária $\geq 100.000/\text{microL}$. Dos 126 pacientes que foram selecionados para inclusão no estudo TAPER, 105 pacientes receberam pelo menos uma dose de eltrombopague, 70 pacientes (66,7%) completaram o tratamento e 35 pacientes (33,3%) interromperam o tratamento precocemente.

Resultados da análise primária da resposta sustentada ao tratamento

Os pacientes que atingiram uma contagem de plaquetas de $\geq 100.000/\text{microL}$ e mantiveram a contagem de plaquetas durante 2 meses de $\geq 70.000/\text{microL}$ foram elegíveis para a redução gradual do eltrombopague e a descontinuação do tratamento. Para ser considerado como tendo alcançado uma resposta sustentada fora do tratamento, os pacientes deveriam manter contagens de plaquetas $\geq 30.000/\text{microL}$, na ausência de eventos adversos hemorrágicos ou qualquer terapia de resgate, tanto durante o período de redução gradual do tratamento quanto após a descontinuação do tratamento até o Mês 12.

O esquema de redução gradual recomendou reduções de dose de 25 mg a cada 2 semanas, se as contagens de plaquetas fossem estáveis, seguidas de doses de 25 mg em dias alternados por 2 semanas até a interrupção do tratamento.

A duração da redução gradual foi individualizada em função da dose inicial e da resposta do paciente. A redução gradual foi feita em decréscimos menores da droga de 12,5 mg a cada duas semanas para pacientes de ascendência do Leste e Sudeste Asiático. Se uma recaída (definida como contagem de plaquetas $< 30.000/\text{microL}$) ocorresse durante o período de tratamento de 12 meses, foi oferecido aos pacientes um novo ciclo de eltrombopague na dose inicial adequada.

O estudo atingiu o objetivo primário ao demonstrar que eltrombopague foi capaz de induzir resposta sustentada fora do tratamento, na ausência de eventos hemorrágicos ou do uso de terapia de resgate, até o mês 12 em 32 pacientes dos 105 pacientes incluídos (30,5%; $p < 0.0001$; 95% CI: 21.9, 40.2).

Oitenta e nove pacientes (84,8%) obtiveram resposta completa (contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{microL}$) e 65 pacientes (61,9%) mantiveram a resposta completa por pelo menos 2 meses sem contagem de plaquetas $< 70.000/\text{microL}$. Quarenta e quatro pacientes (41,9%) foram capazes de atingir a redução gradual do eltrombopague através da descontinuação do tratamento, mantendo a contagem de plaquetas $\geq 30.000/\text{microL}$ na ausência de eventos adversos hemorrágicos ou qualquer terapia de resgate (Tabela 12-2)

A duração média da resposta sustentada após a descontinuação do tratamento até o Mês 12 foi de 33,3 semanas (mín-máx: 4-51).

A análise global de segurança é consistente com dados anteriormente comunicados e a avaliação risco-benefício permaneceu inalterada para a utilização de eltrombopague em pacientes com PTI.

Tabela 12-2 Proporção de pacientes com resposta sustentada fora do tratamento no mês 12 (conjunto completo de análise) em Taper

	Todos os pacientes N=105		Teste de Hipóteses	
	n (%)	95% IC	p-value	Reject H0
Passo 1: Pacientes que atingiram contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{microL}$ pelo menos uma vez	89 (84.8)	(76.4, 91.0)		
Passo 2: Pacientes que mantiveram contagem plaquetária estável por 2 meses após atingir 100.000/microL (sem contagens abaixo de 70.000/microL)	65 (61.9)	(51.9, 71.2)		

Passo 3: Pacientes que puderam ser reduzidos da droga através da interrupção do tratamento, mantendo a contagem de plaquetas $\geq 30.000/\text{microL}$ na ausência de eventos adversos hemorrágicos ou uso de qualquer terapia de resgate	44 (41.9)	(32.3, 51.9)		
Passo 4: Pacientes com resposta sustentada fora do tratamento até o Mês 12, mantendo a contagem de plaquetas $\geq 30.000/\text{microL}$ na ausência de eventos adversos hemorrágicos ou uso de qualquer terapia de resgate	32 (30.5)	(21.9, 40.2)	<0.0001 *	Sim

N: Número total de pacientes no grupo de tratamento. É o denominador para o cálculo da porcentagem (%). *n*: Número de pacientes que estão na categoria correspondente.

O IC95% para a distribuição de frequência foi calculado pelo método exato de Clopper-Pearson.

O teste de Pearson de Clopper é usado para testar se a proporção de respondedores é superior a 15%. Os valores de IC e *p* são relatados.

* Indica significância estatística (unilateral) ao nível de 0,05.

Resultados de uma resposta precoce no tratamento: análise pelo tempo de diagnóstico da PTI

Foi realizada uma análise ad-hoc nos $n=105$ pacientes por tempo desde o diagnóstico de PTI para avaliar a resposta precoce ao tratamento com eltrombopague em quatro categorias diferentes de duração da PTI (PTI recém- diagnosticada <3 meses, PTI persistente de 3 a <6 meses, PTI persistente de 6 a ≤ 12 meses e PTI crônica >12 meses).

49% dos pacientes ($n=51$) tiveram uma duração PTI de <3 meses, 20% ($n=21$) de 3 a <6 meses, 17% ($n=18$) de 6 a ≤ 12 meses e 14% ($n=12$ meses) =15) de >12 meses.

eltrombopague foi utilizado por uma duração mediana (25° a 75° percentil) de 6,2 meses (2,3 a 12,0). A mediana (25° a 75° percentil) da contagem de plaquetas no início do estudo foi de 16.000/microL (7.800 a 28.000/microL).

A resposta da contagem de plaquetas, definida como uma contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{microL}$ pelo menos uma vez até a semana 9 sem terapia de resgate, foi alcançada em 84% (IC de 95%: 71%, 93%) dos pacientes recém- diagnosticados (duração da PTI <3 meses), 91% (95% IC: 70%, 99%) e 94% (95% IC: 73%, 100%) de pacientes com PTI persistente (ou seja, com diagnóstico de PTI de 3 a <6 meses e 6 a ≤ 12 meses, respectivamente) e em 87% (IC 95%: 60%, 98%) dos pacientes com PTI crônica.

A taxa de resposta completa, definida como contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{microL}$ pelo menos uma vez até a semana 9 sem terapia de resgate, foi de 75% (IC de 95%: 60%, 86%) em pacientes recém-diagnosticados (duração da PTI <3 meses), 76% (95% IC: 53%, 92%) e 72% (95% IC: 47%, 90%) em pacientes com PTI persistente

(duração da PTI de 3 a <6 meses e 6 a ≤ 12 meses, respectivamente) e 87% (95% IC: 60%, 98%) em pacientes com PTI crônica.

A taxa de resposta duradoura da contagem de plaquetas, definida como uma contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{microL}$ em pelo menos 6 de 8 avaliações consecutivas sem terapia de resgate durante os primeiros 6 meses do estudo, foi de 71% (IC de 95%: 56%, 83%) em pacientes com PTI recém-diagnosticada, 81% (IC de 95%: 58%, 95%) e 72% (IC de 95%: 47%, 90%) em pacientes com PTI persistente (duração da PTI de 3 a <6

meses e 6 a ≤ 12 meses, respectivamente) e 80% (95% IC: 52%, 96%) em pacientes com PTI crônica.

Quando avaliada com a Escala de gravidade de Sangramento da OMS, a proporção de pacientes com PTI recentemente diagnosticados e persistentes sem sangramento na Semana 4 variou de 88% a 95% em comparação com 37% a 57% no início do estudo. Para pacientes com PTI crônica, foi de 93% em comparação com 73% no início do estudo.

A segurança do eltrombopague foi consistente em todas as categorias de ITP e de acordo com seu perfil de segurança conhecido.

Referências Bibliográficas

1. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Study TRA102537. Report UM2008/00026/00, 2008.
2. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, administered at 30, 50 and 75 mg as oral tablets once-daily for 6 weeks to adult male and female subjects with refractory, chronic immune thrombocytopenic purpura. Study TRA100773B. Report RM2006/00266/01
3. An open-label repeat dosing study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adult subjects, with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) REPEAT. Repeated Exposure To Eltrombopag in Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Púrpura. Study TRA108057. Report UM2008/00028/0, 2008.
4. EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study): An extension study of eltrombopag olamine (SB-497115- GR) in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) previously enrolled in an eltrombopag study. Study TRA10532. Report UM2008/00050/00, 2008.
5. PETIT (Pediatric patients with Thrombocytopenia from ITP): A three part, staggered cohort, open-label and double blind, randomized, placebo controlled study to investigate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in previously treated pediatric patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Study TRA108062. Report 2013N179281_00, 2014.
6. PETIT2 (Pediatric patients with Thrombocytopenia from ITP): A two-part, double-blind, randomized, placebo-controlled and open-label study to investigate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in pediatric patients with previously treated chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). Study TRA115450. Report 2013N178554_01, 2014.
7. CETB115J2411: A phase II, open-label, prospective, single-arm, study to assess ability of eltrombopag to induce sustained remission in subjects with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids (TAPER).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agonista do receptor de trombopoetina. **Código ATC:** B02BX 05

Farmacodinâmica Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos de eltrombopague após a administração de eltrombopague a pacientes com PTI são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Média Geométrica (IC de 95%) dos Parâmetros Farmacocinéticos de eltrombopague no Plasma no Estado de Equilíbrio em Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática

Esquema de eltrombopague	C _{máx} (microg/mL)	AUC _{tau} (microg.h/mL)
50 mg uma vez ao dia (n=34)	8,01 (6,73-9,53)	108 (88-134)
75 mg uma vez ao dia (n=26)	12,7 (11,0-14,5)	168 (143-198)

Absorção e biodisponibilidade

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

Distribuição

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

Metabolismo

O eltrombopague é metabolizado principalmente por meio de clivagem, oxidação e conjugação com ácido glicurônico, glutathione ou cisteína. Em um estudo com material marcado radioativamente em seres humanos, eltrombopague respondeu por aproximadamente 64% da AUC_{inf} do radiocarbono no plasma. Metabólitos secundários, cada um respondendo por <10% da radioatividade no plasma, originários de glicuronidação e oxidação, também foram detectados. Com base em um estudo em seres humanos com eltrombopague marcado radioativamente, estima-se que aproximadamente 20% de uma dose seja metabolizada por oxidação.

Eliminação

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

Interações Farmacocinéticas

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

De acordo com um estudo em seres humanos com eltrombopague marcado radioativamente, aproximadamente 21% de uma dose desse medicamento pode sofrer metabolismo oxidativo. Estudos em microsossomos hepáticos humanos identificaram o CYP1A2 e o CYP2C8 como as enzimas responsáveis pela oxidação de eltrombopague. Em estudos que utilizaram microsossomos hepáticos humanos, eltrombopague (até 100 microM) não mostrou nenhuma inibição *in vitro* das enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 e 4A9/11 e foi um inibidor de CYP2C8 e CYP2C9, conforme medido usando-se paclitaxel e diclofenaco como substratos de teste, com valores de IC₅₀ de 24,8 microM (11 microg/mL) e 20,2 microM (8,9 microg/mL), respectivamente.

Estudos *in vitro* demonstram que eltrombopague é um inibidor do transportador do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos OATP1B1, com valor de IC₅₀ de 2,7 microM (1,2 microg/mL), e um inibidor do transportador BCRP, com valor de IC₅₀ de 2,7 microM (1,2 microg/mL).

Estudos *in vitro* identificaram o CYP1A2 e o CYP2C8 como as isoenzimas responsáveis pelo metabolismo oxidativo, a UGT1A1 (uridina difosfato glicuronosiltransferase 1A1) e a UGT1A3 como as isoenzimas responsáveis pela glicuronidação; apontam ainda que as bactérias do trato gastrointestinal inferior podem ser responsáveis pelas vias de clivagem.

Estudos *in vitro* demonstraram que eltrombopague não é um substrato para o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos, OATP1B1, mas é um inibidor desse transportador. Estudos *in vitro* também demonstraram que eltrombopague é um substrato e inibidor de proteínas de resistência do câncer de mama (BCRP).

Populações especiais

Insuficiência Renal

A farmacocinética de eltrombopague foi estudada após o uso de eltrombopague em pacientes adultos com insuficiência renal. Com a administração de dose única de 50 mg, a AUC_{inf} de eltrombopague diminuiu em 32% (IC de 90%: redução de 63%; aumento de 26%) em pacientes com insuficiência renal leve, 36% (IC de 90%: redução de 66%; aumento de 19%) em pacientes com insuficiência renal moderada e 60% (IC de 90%: redução de 18%; redução de 80%) em pacientes com insuficiência renal grave, em comparação com voluntários saudáveis. Observou-se tendência de redução da exposição plasmática de eltrombopague nos pacientes com insuficiência renal, mas houve uma variabilidade substancial e uma sobreposição significativa nas exposições entre esses pacientes e os voluntários saudáveis. eltrombopague é um medicamento com alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas e as concentrações do fármaco não ligado (ativa) não foram medidas neste estudo. Deve-se ter cautela ao usar eltrombopague em pacientes com função renal comprometida e realizar monitorização cuidadosa, por exemplo, através de teste de creatinina sérica e/ou análise da urina (ver “Posologia e Modo de Usar”). A segurança e a eficácia de eltrombopague não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal moderada a severa que também apresentavam insuficiência hepática.

Insuficiência Hepática

A farmacocinética de eltrombopague foi estudada após o uso de eltrombopague em voluntários adultos com insuficiência hepática. Com a administração de dose única de 50 mg, a AUC_{inf} de eltrombopague aumentou em 41% (IC de 90%: redução de 13%; aumento de 128%) em pacientes com insuficiência hepática leve, 93% (IC de 90%: 19%; 213%) em pacientes com insuficiência hepática moderada e 80% (IC de 90%: 11%; 192%) em pacientes com insuficiência hepática grave, em comparação com voluntários saudáveis. Houve uma variabilidade substancial e uma sobreposição significativa nas exposições entre os pacientes com insuficiência hepática e os voluntários saudáveis. A meia-vida do eltrombopague foi prolongada em 2 vezes em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. O eltrombopague é um medicamento com alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas e as concentrações do fármaco não ligado (ativa) não foram medidas neste estudo.

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do eltrombopague após administração de doses repetidas foi avaliada utilizando uma análise de farmacocinética populacional em pacientes saudáveis e pacientes trombocitopênicos com doença hepática crônica. Em comparação aos pacientes saudáveis, os pacientes com insuficiência hepática leve tiveram aumento de 87% a 110% na AUC_{tau} plasmática de eltrombopague e pacientes com insuficiência hepática moderada tiveram aumento de aproximadamente 141% a 240% da AUC_{tau} plasmática. Portanto, o eltrombopague não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática (Child Pugh ≥ 5 , correspondente à insuficiência hepática leve, moderada ou grave) a não ser que o benefício esperado supere o risco identificado de trombose na veia portal (ver Complicações Trombóticas/Tromboembólicas e Hepatotoxicidade, em “Advertências e Precauções” e Insuficiência Hepática, em “Posologia e Modo de Usar”).

Raça/ Etnicidade

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

Gênero

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

População pediátrica acima de 6 anos

A farmacocinética do eltrombopague foi avaliada em 168 pacientes pediátricos com PTI medicados uma vez por dia em dois estudos, TRA108062/PETIT e TRA115450/PETIT-2. A depuração aparente de eltrombopague no plasma, após a administração oral (CL/F) aumentou com o aumento do peso corporal. Os pacientes pediátricos de ascendência asiática com PTI apresentaram valores de AUC_{tau} de eltrombopague no plasma aproximadamente 43% superiores aos de pacientes não-asiáticos. Os pacientes pediátricos com PTI do sexo feminino apresentaram valores de AUC_{tau} de eltrombopague no plasma de cerca de 25% superiores aos do sexo masculino. Os parâmetros farmacocinéticos do eltrombopague em pacientes pediátricos com PTI são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Parâmetros farmacocinéticos do eltrombopague no plasma durante o estado de equilíbrio estável em pacientes pediátricos com PTI

Idade	C _{máx} (microg/mL)	AUC _{tau} (microg.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)

Os dados apresentados como média geométrica (IC de 95%). AUC_{tau} e C_{máx} baseados na estimativa da população Farmacocinética *post-hoc* para uma dose de 50 mg uma vez por dia

4. CONTRAINDICAÇÕES

eltrombopague é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente listado na seção Composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Hepatotoxicidade: A administração de eltrombopague pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares, hepatotoxicidade grave e lesão hepática potencialmente fatal.

Dados Clínicos

Em estudos clínicos de pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com PTI que receberam eltrombopague, observaram-se aumentos dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina indireta (ver Reações Adversas).

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

Ajuste de dose

Em pacientes com PTI, os níveis séricos de ALT, AST e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com eltrombopague, a cada duas semanas durante a fase de ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. eltrombopague inibe as enzimas uridina difosfato glicuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos OATP1B1 o que pode causar hiperbilirrubinemia indireta. Se a bilirrubina estiver elevada, deve-se fazer o fracionamento. Os resultados anormais dos testes hepáticos séricos devem ser avaliados e repetidos em três a cinco dias. Se as anormalidades se confirmarem, os testes hepáticos séricos devem ser monitorizados até que elas regridam, estabilizem-se ou retornem aos níveis basais. O uso de eltrombopague deve ser descontinuado se os níveis de ALT aumentarem (≥ 3 vezes LSN) em pacientes com função hepática normal ou ≥ 3 vezes o valor basal (ou > 5 vezes LSN, o que for menor) em pacientes com elevações nas transaminases antes do tratamento e que forem:

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

É preciso ter cautela ao administrar eltrombopague em pacientes com doença hepática. Se o tratamento em pacientes com PTI e insuficiência hepática for considerado apropriado, deve-se usar uma dose inicial menor de eltrombopague e realizar monitorização cuidadosa dos pacientes (ver Complicações Trombóticas/Tromboembólicas, abaixo, Insuficiência Hepática, em “Características Farmacológicas” e Insuficiência Hepática, em “Posologia e Modo de Usar”r).

Lesão hepática grave

Casos isolados de lesão hepática grave foram identificados em estudos clínicos. Após interrupção ou suspensão de eltrombopague, a elevação dos valores laboratoriais hepáticos melhorou ou foi resolvida.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do tratamento e a cada duas semanas durante o ajuste de dose, e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável

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

Deve-se ter cautela ao administrar eltrombopague em pacientes com fatores de risco de tromboembolismo conhecidos (fator V de Leiden, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolipídica, idade avançada, pacientes em período de imobilização prolongado, malignidades, contraceptivos e terapia de reposição hormonal, cirurgia/ trauma, obesidade e tabagismo). A contagem de plaquetas deve ser cuidadosamente monitorada e, caso a contagem exceda os níveis estabelecidos, deve ser avaliada a necessidade de redução da dose ou descontinuação do tratamento com eltrombopague (ver Posologia e Modo de Usar). O balanço risco-benefício deve ser considerado em pacientes com risco de eventos tromboembólicos (TEEs) de qualquer etiologia.

Nos estudos conduzidos para PTI foram observados 21 TEEs em 17 de 446 pacientes (3,8%). Os eventos trombóticos /tromboembólicos incluem: embolismo incluindo embolismo pulmonar, trombose venosa

profunda, ataque isquêmico transitório, infarto miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e suspeita de *déficit* neurológico isquêmico reversível prolongado (DNIRP).

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

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

eltrombopague não deve ser usado em pacientes com PTI e insuficiência hepática (Child Pugh $\geq$ 5, correspondente à insuficiência hepática leve, moderada ou grave) a não ser que o benefício esperado supere o risco identificado de trombose na veia porta. Se o tratamento for considerado apropriado, será preciso ter cautela ao se administrar eltrombopague em pacientes com insuficiência hepática (ver itens Hepatotoxicidade, acima, Insuficiência Hepática, em Características Farmacológicas e Insuficiência Hepática, em Posologia e Modo de Usar).

Sangramento após descontinuação de eltrombopague: A recorrência de trombocitopenia é possível em pacientes com PTI após a descontinuação do tratamento com eltrombopague. Após a descontinuação do tratamento, as contagens plaquetárias retornaram aos níveis basais em duas semanas na maioria dos pacientes, o que aumenta o risco de sangramento ou, em alguns casos, pode levar ao sangramento (ver Estudos Clínicos, em Resultado de Eficácia). Este risco é aumentado se o tratamento com eltrombopague for descontinuado e for mantido o uso concomitante de anticoagulantes e agentes antiplaquetários. Recomenda-se que, se o tratamento com eltrombopague for descontinuado, o tratamento da PTI seja reiniciado de acordo com as diretrizes de tratamento atuais. O manejo médico adicional pode incluir a interrupção da terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária, a reversão da anticoagulação ou o suporte transfusional de plaquetas. Portanto, as contagens devem ser semanalmente avaliadas por quatro semanas após a descontinuação de eltrombopague.

Malignidades e progressões das malignidades: Existem especulações teóricas de que agonistas TPO-R podem estimular a progressão de malignidades hematológicas existentes tais como síndrome mielodisplásica (SMD).

A eficácia e a segurança de eltrombopague não foram estabelecidas para o tratamento de trombocitopenia por SMD.

eltrombopague não deve ser utilizado fora dos estudos clínicos para o tratamento de trombocitopenia por SMD.

Um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com Sistema Internacional de Pontuação do Prognóstico intermediária-1, intermediária-2 ou alto risco de SMD com trombocitopenia, recebendo azacitidina em combinação com eltrombopague ou placebo, foi encerrado devido à inutilidade e ao aumento da progressão da SMD, inclusive para LMA. Um total de 356 pacientes (179 em eltrombopague, 177 em placebo) foram randomizados na proporção 1:1 e estratificados pelo Sistema Internacional de Pontuação do Prognóstico (IPSS): intermediário-1 (n=64[36%]), intermediário-2 (n = 79 [44%]), de alto risco (n= 36 [20%]) no grupo eltrombopague versus intermediário-1 (n = 65 [37%]), intermediário-2 (n = 79 [45 %]), de alto risco (n = 33 [19%]) no grupo placebo. Os pacientes foram tratados com eltrombopague, com uma dose inicial de 200 mg uma vez por dia, até a dose máxima de 300 mg uma vez por dia, ou placebo em combinação com azacitidina durante pelo menos seis ciclos. Com base na avaliação da revisão central, houve 76 (42%) e 67 (38%) eventos de sobrevida livre de progressão no grupo eltrombopague e no grupo placebo, respectivamente. Vinte e um (12%) e 10 (6%) pacientes evoluíram para LMA por avaliação de revisão central no grupo eltrombopague e no grupo placebo, respectivamente. Na

análise final, a sobrevivência global favoreceu o grupo placebo: um total de 57 (32%) pacientes morreram no grupo eltrombopague versus 51 (29%) pacientes no grupo placebo.

O diagnóstico de PTI em pacientes adultos e idosos pode ser confirmado pela exclusão de outra entidade clínica presente com a trombocitopenia, em particular, o diagnóstico de MDS deve ser excluído. Deve-se considerar a realização de aspiração de medula óssea e biópsia sobre o curso da doença e tratamento, particularmente em pacientes acima dos 60 anos de idade, os quais apresentam sintomas sistêmicos ou sinais anormais tais como, aumento das células blásticas periféricas.

Catarata: Foram observadas cataratas em estudos de toxicologia com eltrombopague em roedores (ver abaixo, em Toxicidade). Desta maneira, recomenda-se que se realize exame ocular antes da administração de eltrombopague e o monitoramento de rotina para sinais e sintomas de catarata durante o tratamento com o medicamento. Em três ensaios clínicos controlados em adultos com PTI crônica (um estudo fase II: TRA100773A e dois estudos fase III: TRA102537 RAISE e TRA200773B), a catarata desenvolveu ou piorou em 15 (7%) pacientes que receberam 50 mg de eltrombopague diariamente e em 8 (8%) pacientes do grupo placebo. No estudo de extensão (TRA105325 EXTEND), a catarata desenvolveu ou piorou em 11% dos pacientes que se submeteram a exame ocular antes da terapia com eltrombopague. Assim, recomenda-se o monitoramento de rotina de pacientes com catarata.

Dados de segurança não clínicos

Eltrombopague não estimula a produção plaquetária em camundongos, ratos e cães devido à especificidade particular do receptor de trombopoetina (TPO-R). Portanto, dados obtidos destes animais não representam completamente as reações adversas potenciais relacionadas à farmacologia do eltrombopague em humanos, incluindo os resultados dos estudos de carcinogenicidade e reprodução.

Toxicidade

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

Em doses não toleradas em ratos juvenis de pré-desmame administrados a partir dos dias 4-32 (aproximadamente equivalentes a um humano de 2 anos no final do período de dosagem), observaram-se opacidades oculares (histologia não realizada) a 9 vezes o máximo exposição clínica humana em pacientes pediátricos com PTI a 75 mg/dia, com base na AUC. No entanto, catarata não foi observada em ratos juvenis com administração em doses toleradas 5 vezes a exposição clínica humana em pacientes pediátricos com PTI, com base na AUC.

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

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

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

Fototoxicidade

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

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

Carcinogenicidade e mutagenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

O eltrombopague não afetou a fertilidade feminina em ratos com doses até 20 mg/kg/dia (2 vezes a exposição clínica humana baseada em AUC em pacientes com PTI a 75 mg/dia). O eltrombopague não afetou a fertilidade masculina em ratos com doses até 40 mg/kg/dia, a dose mais alta testada (3 vezes a exposição clínica humana baseada em AUC em pacientes com PTI a 75 mg/dia).

Estudos em animais juvenis

Em doses não toleradas em ratos pré-desmame, opacidades oculares foram observadas. No entanto, em doses toleradas, não foram observadas opacidades oculares. Não há achados em ratos juvenis para sugerir um maior risco de toxicidade com o tratamento com eltrombopague em pacientes pediátricos versus adultos com PTI.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Interferência com testes sorológicos

Eltrombopague é altamente colorido e tem o potencial de interferir em alguns testes laboratoriais. A descoloração e interferência do soro com a bilirrubina total e teste de creatinina foram relatados em pacientes que tomaram eltrombopague. Se os resultados laboratoriais e as observações clínicas forem inconsistentes, a avaliação dos valores de aminotransferase contemporânea pode ajudar na determinação da validade dos níveis baixos de bilirrubina total na presença de icterícia clínica, e a ureia sanguínea deve ser avaliada no caso de uma creatinina sérica inesperadamente alta. O reteste utilizando outro método também pode ajudar na determinação.

Gravidez, lactação e homens e mulheres com potencial reprodutivo

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados de eltrombopague em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento. Nos estudos de toxicologia reprodutiva e desenvolvimento animal, a administração oral de eltrombopague em ratas e coelhas grávidas durante a organogênese resultou em toxicidade de desenvolvimento em ratos (ver Dados de animais). O efeito de eltrombopague sobre a

gravidez humana é desconhecido. Mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil devem ser informadas do risco potencial de eltrombopague para o feto. eltrombopague somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem o risco potencial para o feto.

Dados em animais

Em estudos de toxicidade de desenvolvimento embrionário fetal em ratos e coelhos, foi administrado eltrombopague oral a animais grávidas durante a organogênese. Em ratos, uma dose tóxica materna de 60 mg/kg/dia (6 vezes a exposição clínica humana baseada em AUC em pacientes com PTI a 75 mg/dia) resultou em diminuição dos pesos fetais e um ligeiro aumento na incidência da variação fetal, costela cervical. Não foi observada evidência de grandes malformações estruturais. Em coelhos, não houve evidência de toxicidade embrio- fetal ou teratogenicidade até 150 mg/kg/dia (0,5 vezes a exposição clínica humana baseada em AUC em pacientes com PTI a 75 mg/dia).

Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas grávidas, o eltrombopague oral foi administrado desde o dia 6 de gestação até o dia 20 da lactação. Não foram observados efeitos adversos na função reprodutiva materna ou no desenvolvimento da prole em doses de até 20 mg/kg/dia (2 vezes a exposição clínica humana baseada em AUC em pacientes com PTI a 75 mg/dia). O eltrombopague foi detectado no plasma da prole. As concentrações plasmáticas em filhotes aumentaram com a dose após a administração do medicamento.

Lactação

Não há informações sobre a presença de eltrombopague ou seus metabólitos no leite humano, ou seus efeitos sobre o bebê amamentado ou sobre a produção de leite. No entanto, o eltrombopague foi detectado nos filhotes de ratos em lactação 10 dias após o parto, sugerindo o potencial de transferência durante a lactação. Deve-se tomar uma decisão de descontinuar a amamentação ou continuar / abster-se da terapia com eltrombopague, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista

Contracepção

Com base em estudos de reprodução animal, eltrombopague pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Fêmeas sexualmente ativas de potencial reprodutivo devem usar contracepção efetiva (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) ao usar eltrombopague durante o tratamento e pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento com eltrombopague.

Infertilidade

Não há efeito de eltrombopague sobre a fertilidade com base em estudos com animais. Eltrombopague não afetou a fertilidade em ratos fêmeas ou machos nas doses 2 e 3 vezes, respectivamente a exposição clínica humana baseada em AUC em pacientes com PTI a 75 mg/dia

Categoria C de risco na gravidez

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

eltrombopague 25 mg:

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

eltrombopague 50 mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita)."

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da HMG-CoA redutase: A administração de eltrombopague 75 mg uma vez ao dia por cinco dias com dose única de 10 mg do substrato de OATP1B1 e BCRP rosuvastatina a 39 adultos saudáveis aumentou a C_{máx} plasmática de rosuvastatina em 103% (IC de 90%: 82%-126%) e a AUC_{inf} em 55% (IC de 90%: 42%-69%). Interações também são esperadas com outros inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina. Quando coadministradas com eltrombopague, deve-se cogitar uma redução da dose das estatinas e uma monitorização cuidadosa deve ser conduzida. Em estudos clínicos com eltrombopague, uma redução de 50% da dose de rosuvastatina foi recomendada para a coadministração com eltrombopague.

Ciclosporina: Estudos *in vitro* também demonstraram que eltrombopague é um substrato e inibidor de proteínas de resistência do câncer de mama (BCRP). Uma diminuição na exposição ao eltrombopague foi observada com a coadministração de 200 mg e 600 mg de ciclosporina (um inibidor BCRP) (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). A administração de uma dose única de 50 mg de eltrombopague com 200 mg de ciclosporina (um inibidor de BCRP) diminuiu a C_{máx} e a AUC_{inf} de eltrombopague em 25% (IC de 90: 15%, 35%) e 18% (IC de 90%: 8%, 28%), respectivamente. A coadministração de 600 mg de ciclosporina diminuiu a C_{máx} e a AUC_{inf} em 39% (IC de 90%: 30%, 47%) e 24% (IC de 90%: 14%, 32%), respectivamente. Esta diminuição não é considerada clinicamente significativa. O ajuste da dose de eltrombopague é permitido durante o curso do tratamento, com base na contagem plaquetária do paciente (ver "Posologia e Modo de Usar"). A contagem plaquetária deve ser monitorada pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas quando eltrombopague é coadministrado com ciclosporina. Pode ser necessário um aumento na dosagem de eltrombopague com base na contagem plaquetária.

Substratos da OATP1B1 e da BCRP: A administração concomitante de eltrombopague e outros substratos de OATP1B1(ex. metotrexato) e BCRP (ex. topotecana e metotrexato) deve ser feita com cautela.

Efeitos dos inibidores multi-enzimas e indutores de medicamentos em eltrombopague

Inibidores e indutores CYP1A2 e CYP2C8

O eltrombopague é metabolizado através de múltiplas vias incluindo CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, e UGT1A3. Medicamentos que inibem ou induzem uma enzima única não são suscetíveis a afetar as concentrações plasmáticas de eltrombopague; enquanto que medicamentos que inibem ou induzem múltiplas enzimas possuem o potencial de aumentar (ex. fluvoxamina) ou diminuir (ex. rifampicina) as concentrações de eltrombopague.

Substratos do citocromo P450:A administração de eltrombopague 75 mg uma vez ao dia por sete dias a 24 pacientes saudáveis do sexo masculino não inibiu nem induziu o metabolismo de substratos de teste para 1A2 (cafeína), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) ou 3A4 (midazolam) em seres humanos. Nenhuma interação clinicamente significativa é esperada quando eltrombopague e substratos indutores ou inibidores de CYP450 são coadministrados.

Medicamentos para o tratamento da PTI

Medicamentos utilizados no tratamento da PTI em combinação com eltrombopague em estudos clínicos incluíram corticosteroides, danazol, e/ou azatioprina, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e imunoglobulina anti-D. A contagem plaquetária deve ser monitorada quando eltrombopague for combinado com outros medicamentos para o tratamento da PTI, para evitar contagem plaquetária fora da faixa recomendada.

Cátions Polivalentes (Quelação): O eltrombopague sofre quelação com cátions polivalentes, tais como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco (ver Farmacocinética, em Características Farmacológicas). A administração de dose única de eltrombopague 75 mg com um antiácido que contém cátions polivalentes (1.524 mg de hidróxido de alumínio e 1.425 mg de carbonato de magnésio) reduziu a AUC(0-inf) plasmática de eltrombopague em 70% (IC de 90%: 64%-76%) e a C_{máx} em 70% (IC de 90%: 62%-76%) (ver “Posologia e Modo de Usar”). eltrombopague deve ser ingerido pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da administração de quaisquer produtos tais como antiácidos, laticínios e outros produtos contendo cátions polivalentes, tais como suplementos minerais, a fim de evitar redução significativa na absorção de eltrombopague (ver “Posologia e Modo de Usar”).

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

lopinavir/ritonavir: Coadministração de eltrombopague com lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) pode causar uma diminuição da concentração de eltrombopague. Um estudo em 40 voluntários sadios demonstrou que a coadministração de uma dose única de 100 mg de eltrombopague com repetidas doses de LPV/RTV 400/100mg duas vezes ao dia resultou em uma redução de 17% da AUC_{inf} plasmática de eltrombopague (IC 90%: 6,6%; 26,6%). Portanto, deve-se tomar cuidado com a coadministração de eltrombopague e LPV/RTV. A contagem de plaquetas deve ser monitorada pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas, para garantir o apropriado gerenciamento médico das doses de eltrombopague quando a terapia com lopinavir/ritonavir é iniciada ou descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da Luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

eltrombopague olamina 25 mg: Comprimidos redondos e revestidos de coloração branca, tendo gravado o número “25” em uma face e plano do outro lado.

eltrombopague olamina 50 mg: Comprimidos redondos e revestidos de coloração marrom clara, tendo gravado o número “50” em uma face e plano do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) Adultos e Crianças acima de 6 anos

A dose inicial recomendada de eltrombopague é de 50 mg uma vez ao dia.

Para pacientes com ascendência asiática (como chineses, japoneses, taiwaneses e coreanos), incluindo aqueles com insuficiência hepática, eltrombopague deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez ao dia (ver Populações Especiais, em Características Farmacológicas).

Monitoramento e ajuste de dose:

Após iniciar o tratamento com eltrombopague, a dose deve ser ajustada para atingir e manter a contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{microL}$, conforme necessidade para redução do risco de sangramento. A dose diária de 75 mg, não deve ser excedida.

Os testes de função hepática e hematológicos devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com eltrombopague e a dose deve ser modificada com base na contagem plaquetária, conforme descrito na **Tabela 7**. Durante o tratamento com eltrombopague recomenda-se a realização, semanal, de hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas e esfregaço sanguíneo, de modo que estes parâmetros sejam avaliados até que a estabilização da contagem de plaquetas seja alcançada ($>50.000/\text{microL}$ por pelo menos 4 semanas). Após a estabilização da contagem de plaquetas ($>50.000/\text{microL}$ por pelo menos 4 semanas) recomenda-se a realização, mensal, de hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas e esfregaço sanguíneo.

O menor esquema de dose efetiva para manutenção da contagem de plaquetas deve ser utilizado, conforme clinicamente indicado.

Tabela 7: Ajuste de Dose de eltrombopague em pacientes com PTI

Contagem de Plaquetas	Ajuste de dose ou resposta
$< 50.000/\text{microL}$ após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 25 mg para até o máximo de 75 mg/dia.#
$> 200.000/\text{microL}$ à $400.000/\text{microL}$	Reduzir a dose diária em 25 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta redução e qualquer ajuste de dose subsequente.*
$> 400.000/\text{microL}$ -	Descontinuar o tratamento com eltrombopague; aumentar a frequência de monitorização de plaquetas para 2 vezes por semana. Uma vez atingida a contagem de plaquetas de $< 150.000/\text{microL}$, reiniciar o tratamento na menor dose diária.*

- Para pacientes tomando 25 mg de eltrombopague em dias alternados, aumentar a dose para 25 mg uma vez ao dia.

* - Para pacientes tomando 25 mg de eltrombopague uma vez ao dia, considerar utilizar 25 mg em dias alternados.

O ajuste de dose padrão, seja para reduzi-la ou elevá-la, seria de 25 mg uma vez ao dia. No entanto, em alguns pacientes, uma combinação de diferentes concentrações dos comprimidos em dias diferentes ou uma menor frequência de dose pode ser necessária. Depois de qualquer ajuste de dose de eltrombopague, a contagem plaquetária deve ser avaliada, pelo menos semanalmente, por duas a três semanas. Para verificar o efeito de qualquer ajuste de dose sobre a resposta de plaquetas do paciente antes de se decidir sobre outro aumento da dose espere por pelo menos duas semanas. Em pacientes com cirrose hepática (ex: insuficiência hepática), espere três semanas antes de aumentar a dose (ver “Advertências e Precauções”).

Descontinuação

O tratamento com eltrombopague deve ser interrompido, após 4 semanas de tratamento a 75 mg uma vez ao dia, caso a contagem de plaquetas não aumente a níveis suficientes para evitar casos de sangramento clinicamente relevantes.

Os pacientes devem ser avaliados periodicamente e a continuação do tratamento deve ser decidida com base na avaliação clínica do médico. Em pacientes não esplenectomizados, isto deve incluir a avaliação relativa à esplenectomia. A reincidência da trombocitopenia é possível após a descontinuação do tratamento (ver “Advertências e Precauções”).

Modo de usar

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

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

Populações especiais Insuficiência hepática

O eltrombopague não deve ser usado em pacientes com PTI e insuficiência hepática (Child Pugh ≥ 5 , correspondente à insuficiência hepática leve, moderada ou grave) a não ser que o benefício esperado supere o risco identificado de trombose na veia portal (ver itens Hepatotoxicidade e Complicações Trombóticas/Tromboembólicas, em Advertências e Precauções e Insuficiência Hepática, em Características Farmacológicas). Se o tratamento em pacientes com PTI e insuficiência hepática for considerado apropriado, deve-se usar a dose inicial de 25 mg uma vez ao dia de eltrombopague. Após iniciar o tratamento com eltrombopague em pacientes com insuficiência hepática, deve-se aguardar 3 semanas antes de se aumentar a dose.

Insuficiência renal

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. No entanto, devido à limitada experiência clínica, pacientes com comprometimento da função renal devem usar eltrombopague com cuidado e rigorosa monitorização, por exemplo, testando creatinina sérica e/ou análise de urina.

A segurança e a eficácia do eltrombopague não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal moderada a severa que também apresentavam insuficiência hepática.

Pacientes pediátricos

Não há dados de segurança e eficácia disponíveis ou suficientes para o uso de eltrombopague em crianças menores que 1 ano de idade com PTI crônica.

Pacientes geriátricos (todas as indicações)

São limitados os dados existentes sobre o uso de eltrombopague em pacientes com 65 anos ou mais. Deve-se ter precaução nestes pacientes. Nos estudos clínicos com eltrombopague, em geral nenhuma diferença clinicamente significativa referente à segurança do produto foi observada entre pacientes com 65 anos ou mais, comparado com pacientes mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças de resposta entre idosos e pacientes mais jovens, embora não possa ser descartada a possibilidade de o idoso ter maior sensibilidade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Pacientes adultos e pediátricos (acima de 6 anos) com Púrpura trombocitopênica idiopática

A segurança de eltrombopague (N=763) foi avaliada em pacientes adultos com PTI previamente tratada utilizando dados dos estudos duplo-cego combinados e controlados por placebo TRA100773A e B, TRA102537 (RAISE) e TRA113765, nos quais pacientes (N=403) foram expostos a eltrombopague e ao placebo (N=179), além dos dados dos estudos abertos concluídos (N=360) TRA108057, TRA105325 (EXTEND) e TRA112940. Os pacientes receberam a medicação de estudo por até 8 anos (no EXTEND). Com base em uma análise de pacientes PTI recebendo eltrombopague nos 3 estudos clínicos controlados (um estudo fase II: TRA100773A, e dois estudos fase III: TRA102537 RAISE e TRA100773B) e 2 não controlados (TRA108057 REPEAT e TRA105325 EXTEND), a incidência global de reações adversas em pacientes tratados com eltrombopague foi de 82% (367/446). A duração mediana da exposição ao eltrombopague foi 304 dias e a exposição no ano do paciente foi de 377 nessa população do estudo. As reações adversas graves mais importantes, identificadas nos estudos clínicos PTI foram hepatotoxicidade e episódios tromboembólicos/trombóticos.

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

Em 2 estudos clínicos controlados, 171 pacientes pediátricos crônicos com PTI foram tratados com eltrombopague. A duração mediana da exposição foi de 171 dias. O perfil de reações adversas foi comparável ao observado em adultos com algumas reações adversas adicionais, marcadas (♦) na tabela abaixo. As reações adversas mais frequentes em pacientes pediátricos com PTI de 1 ano ou mais ($\geq 3\%$ e superior ao placebo) foram: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, tosse, diarreia, pirexia, rinite, dor abdominal, dor orofaríngea, dor de dente, *rash* cutâneo, aspartato aminotransferase elevada e rinorreia.

A segurança de eltrombopague foi avaliada em pacientes pediátricos acima de 6 anos com PTI crônica previamente tratada utilizando a população toda tratada de dois estudos (N=171). PETIT2 (TRA115450) foi um estudo de duas partes, duplo-cego e aberto, randomizado, controlado por placebo. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 e receberam eltrombopague (n= 63) ou placebo (n= 29) por até 13 semanas no período randomizado do estudo. PETIT (TRA108062) foi um estudo de três partes, coortes escalonadas, aberto e duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 e receberam eltrombopague (n= 44) ou placebo (n= 21) por até 7 semanas. As reações adversas a medicamentos adicionais que ocorrem na população pediátrica de estudo de PTI (N=171) são mostradas abaixo.

Resumo tabulado das reações adversas de estudos clínicos

As reações adversas de estudos clínicos são listadas abaixo pela classe de sistemas de órgãos MedDRA e pela frequência. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): Muito comum ($> 1/10$); Comum ($> 1/100$ e $< 1/10$); Incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); Rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); Muito rara ($< 1/10.000$).

As reações adversas a seguir foram informadas como associadas ao uso de eltrombopague no tratamento de pacientes com Púrpura trombocitopênica idiopática:

Infecções e infestações	
Muito comum	Nasofaringite♦, infecção do trato respiratório superior♦
Comum	Rinite♦
Incomum	Faringite, infecção do trato urinário, gripe, herpes oral, pneumonia, sinusite, amigdalite, infecção do trato respiratório, gengivite e infecção de pele
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	
Incomum	Câncer de retossigmoide
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	

Incomum	Anemia, anisocitose, eosinofilia, anemia hemolítica, leucocitose, mielocitose, trombocitopenia, aumento de hemoglobina, aumento da contagem de neutrófilos em banda, redução da hemoglobina, mielócito presente, aumento da contagem de plaquetas, redução da contagem de glóbulos brancos
Distúrbios do sistema imune	
Incomum	Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Incomum	Anorexia, hipocalcemia, apetite reduzido, gota, hipocalcemia, aumento do ácido úrico no sangue
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Distúrbio do sono, depressão, apatia, alterações de humor, choro imotivado
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Parestesia
Incomum	Hipoestesia, sonolência, enxaqueca, tremores, perturbações do equilíbrio, disestesia, hemiparesia, enxaqueca com aura, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, distúrbio da fala, neuropatia tóxica, cefaleia vascular
Distúrbios oculares	
Comum	Olho seco, catarata
Incomum	Visão turva, opacidades do cristalino, astigmatismo, catarata cortical, dor nos olhos, lacrimejamento aumentado, hemorragia retiniana, epiteliopatia pigmentar retiniana, acuidade visual reduzida, comprometimento visual, teste de acuidade visual anormal, blefarite e ceratoconjuntivite seca
Distúrbios do ouvido e do labirinto	
Incomum	Dor de ouvido, vertigem
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Taquicardia, infarto agudo do miocárdio, doença cardiovascular, cianose, taquicardia sinusal, intervalo QT prolongado
Distúrbios vasculares	
Comum	Trombose venosa profunda
Incomum	Embolia, fogacho, tromboflebite superficial, rubor, hematoma
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Comum	Tosse*, dor orofaríngea*, rinorreia*
Incomum	Embolia pulmonar, infarto pulmonar, desconforto nasal, bolhas na orofaringe, dor orofaríngea, distúrbio sinusal, síndrome da apnéia do sono
Distúrbios gastrointestinais	
Comum	Náuseas, diarreia*, úlceras na boca, dor de dente* (*muito comum em pacientes pediátricos)
Incomum	Boca seca, vômitos, dor abdominal, glossodínia, hemorragia bucal, sensibilidade abdominal, descoloração das fezes, flatulência, intoxicação alimentar, evacuações frequentes, hematêmese, desconforto oral
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Alanina aminotransferase elevada*, aspartato aminotransferase elevada*, hiperbilirrubinemia, função hepática anormal (*aumentos de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase podem ocorrer simultaneamente, embora em menor frequência)
Incomum	Colestase, lesão hepática, hepatite, lesão hepática relacionada ao medicamento
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Comum	Rash cutâneo, alopecia
Incomum	Hiperidrose, prurido generalizado, urticária, dermatoses, petéquias, suor frio, eritema, melanose, distúrbio de pigmentação, descoloração da pele, descamação da pele
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	
Muito comum	Dor nas costas
Comum	Mialgia, espasmo muscular, dor musculoesquelética, dor óssea
Incomum	Fraqueza muscular
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	Insuficiência renal, leucocitúria, nefrite lúpica, noctúria, proteinúria, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sérica, aumento da relação proteína/creatinina urinária

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	
Comum	Menorragia
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	
Comum	Pirexia*
Incomum	Dor no peito, sensação de calor, hemorragia no local da punção, astenia, nervosismo, inflamação da ferida, mal-estar, pirexia, sensação de corpo estranho
Investigações	
Incomum	Aumento da albumina sérica, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento de proteína total, redução da albumina do sangue, aumento do pH urinário
Ferimento, envenenamento e complicações processuais	
Incomum	Queimadura solar

*Reações adversas adicionais observadas nos estudos com pacientes pediátricos.

Dados Pós-Comercialização

A reação adversa a seguir foi relatada durante o uso de eltrombopague após a aprovação do registro. Incluem relatos de casos espontâneos, assim como eventos adversos graves coletados dos registros, dos investigadores dos estudos, dos estudos de farmacologia clínica e estudos exploratórios em indicações não aprovadas. Como eles são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, o que é categorizado como não conhecido. As reações adversas aos medicamentos são listadas de acordo com as classes de órgãos do sistema MedDRA.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): microangiopatia trombótica com insuficiência renal aguda.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

No caso de superdosagem, as contagens plaquetárias podem aumentar excessivamente, levando a complicações trombóticas ou tromboembólicas. Em um caso relatado, o paciente foi tratado com lavagem gástrica, lactulose oral, fluidos intravenosos, omeprazol, atropina, furosemida, cálcio, dexametasona e plasmaferese; entretanto, a contagem plaquetária anormal e o teste de anormalidades do fígado persistiram por 3 semanas. Após o acompanhamento por 2 meses, todos os eventos foram resolvidos sem sequelas. No caso de superdosagem, deve ser considerado a necessidade da administração oral de uma preparação com cátions metálicos, como de cálcio, alumínio ou magnésio, para quelar eltrombopague e, desse modo, limitar a absorção. Avalie as contagens plaquetárias rigorosamente. Reinicie o tratamento com eltrombopague em conformidade com as recomendações de dose e administração (ver Posologia e Modo de Usar).

Como eltrombopague não apresenta excreção renal significativa e tem alta ligação a proteínas plasmáticas, não se espera que a hemodiálise seja um método eficaz para aumentar sua eliminação.

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



DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.5573.0072

Produzido por:

Watson Pharma Private Ltd.

Goa – Índia

Embalado por:

Actavis Ltd.

Zetjun - Malta

Registrado e importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 15/09/2025.

BU_01





Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/08/2026	-	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12/11/2024	1563547/24-3	155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	22/04/2026	Notificação Inicial	VPS/VP	25 MG COM REV CT BL AL AL X 14 50 MG COM REV CT BL AL AL X 14