

.....

RESPOSTA RÁPIDA E SUSTENTADA NO TRATAMENTO DA PTI COM USO DE ELTROMBOPAGUE OLAMINA (REVOLADE®)

.....

DR. MARCOS DANIEL
DE DEUS SANTOS



IMAGEM MERAMENTE ILUSTRATIVA

 **REVOLADE®**
eltrombopague olamina UMA DECISÃO
QUE LIBERTA¹

 **NOVARTIS**



RESPOSTA RÁPIDA E SUSTENTADA NO TRATAMENTO DA PTI COM USO DE ELTROMBOPAGUE OLAMINA (REVOLADE®)

DR. MARCOS DANIEL DE DEUS SANTOS
CRM-ES 5.301

- Mestre em Hematologia.
- Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

INTRODUÇÃO

A Trombocitopenia Imune Primária (TIP) é uma doença adquirida, caracterizada por contagem plaquetária menor que $100.000/\text{mm}^3$, de forma isolada. Em sua patogenia, há o desenvolvimento de autoanticorpos contra glicoproteínas de membrana das plaquetas, que promovem sua destruição pelos macrófagos esplênicos. Esse mesmo mecanismo também altera a produção plaquetária pelos megacariócitos. Paradoxalmente, os níveis séricos de trombopoetina não são elevados, como acontece em outras formas de trombocitopenia.¹

De acordo com o tempo de evolução, a TIP é classificada em aguda ou recentemente diagnosticada, persistente ou crônica, se diagnosticada há menos de três meses, entre três e 12 meses e por mais de 12 meses (TIPc), respectivamente. A maioria das crianças acometidas apresenta a forma aguda, muitas vezes, autolimitada, precedida por pródromos de infecções virais. Já entre os adultos, a incidência aumenta com a idade, a instalação é insidiosa ou rápida, e a maioria experimenta a forma crônica.²

Uma minoria dos pacientes será sintomática. Neles, os sintomas mais frequentes são sangramentos petequiais em pele e mucosas. Uma pequena parcela apresentará sangramentos mais graves, com comprometimento do bem-estar, sendo raros os sangramentos que coloquem a vida em risco, como aqueles do Sistema Nervoso Central (SNC). Fadiga é um sintoma frequentemente presente, e há maior risco de eventos tromboembólicos, apesar de raros.³

A abordagem terapêutica é preconizada por diretrizes internacionais que já têm mais de dez anos, as quais orientam tratar pacientes sintomáticos – aqueles que apresentam sangramentos – no sentido de garantir uma contagem plaquetária suficiente para interromper ou evitar sangramentos quando há situações de risco. Em geral, os corticoides são utilizados como primeira linha de tratamento, e a imunoglobulina humana endovenosa é utilizada em casos em que há necessidade de elevação rápida das contagens plaquetárias diante de sangramentos graves ou de eventuais intervenções cirúrgicas. Ainda há grande parcela de especialistas que utilizam a corticoterapia em suas três versões mais “clássicas” (prednisona, dexametasona ou metilprednisolona em forma de pulsoterapia), por períodos muito longos, e com subdoses, as quais aplacam com mais afinco a ansiedade do médico assistente que, de fato, trata a patologia.

A literatura atual, fora dos guias clássicos, advoga considerar a falha com corticoides o momento exato para que as estratégias de segunda linha sejam utilizadas. Essas estratégias incluem: imunossupressores, dos quais a azatioprina e o micofenolato de mofetila destacam-se por melhores resultados; uso *off label* de anticorpos monoclonais; esplenectomia, cuja utilização vem caindo paulatinamente; e agonistas do receptor da trombopoetina (aRTPOs), os quais vêm ganhando terreno com estratégia a ser utilizada o mais precocemente possível, sem levar em conta o tempo de evolução da doença (casos agudos / persistentes *versus* casos crônicos), mas o fato da necessidade de tratamento após falha da primeira linha.⁴⁻⁶

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica / Ministério da Saúde (PCDT/MS) apontava para a utilização de uma lista de imunossupressores cuja efetividade nunca chegou a ser plenamente demonstrada. Mas, a partir de 2019, houve a incorporação do aRTPO, eltrombopague olamina, o que há de beneficiar inúmeros brasileiros pela sua ação altamente eficaz no tratamento da TIP.⁷

No caso clínico a ser apresentado, demonstro os óbices do uso crônico e indevido de corticoides, a ineficácia de alguns imunossupressores e a superioridade do uso de eltrombopague olamina, mesmo que iniciado tardiamente, quando o acesso foi possível.

CASO CLÍNICO

Paciente TAR, sexo feminino, nascida em 4/8/1951, residente no município de Cariacica, ES. Aos 12 anos de idade, foi diagnosticada com TIP, sendo tratada com corticoides, e com esplenectomia em 1982, aos 31 anos. Após a esplenectomia, ficou um período sem sintomas, mas, por volta dos 40 anos, voltou a experimentar sangramentos cutâneos impedindo-a de trabalhar como auxiliar de serviços gerais. A paciente mencionou uso de medicamentos, como ciclofosfamida e vincristina, mas, por falta de registro e pelo acompanhamento em diversos serviços, não foi possível descrever doses e tempos de uso, muito menos as respostas alcançadas. O uso concluir que as respostas não foram boas pelo relato de constantes sangramentos e uso recalcitrante de prednisona. Não mencionou sangramento em suas três gestações.

Na primeira consulta em meu ambulatório (23/2/2010), a paciente, com 59 anos, apresentou equimoses universais, alguns hematomas, mesmo com contagem de plaquetas acima de $30.000/\text{mm}^3$, e estigmas de uso crônico de corticoides. O hemograma apresentou somente plaquetopenia; em 25/11/2009, $16.700/\text{mm}^3$. A paciente queixou-se de fadiga, turvação visual, com fácil reconhecimento de catarata bilateral, além de dor em articulações dos ombros, principalmente à esquerda, com crepitações e limitação do movimento lateral ao exame físico. Apresentou dor em pequenas articulações, com rigidez matinal e melhora no decorrer do dia, mas sem sinais de artropatia crônica e de estigmas reumatoides. O humor aparentou deprimido; a paciente expressou chateação por ter sido submetida à esplenectomia sem melhora, por ter de usar prednisona “por toda vida” e por não poder trabalhar como faxineira – ofício que a deixa feliz.

À época, avalei a possibilidade de tratar-se de TI secundária às doenças do colágeno, mas os exames sorológicos eram não reativos (VHS 10 mm; PCR; FR látex; VDRL; anti-DNA; FAN; Coombs), assim como os exames sorológicos (HIV, HCV e HBsAg, anti-HBc).

Por conta da presença de sangramentos ativos, foram realizadas três amostras de parasitológico de fezes as quais confirmaram a presença de *Giardia lamblia*. Foi tratada com secnidazol; reiniciado prednisona, em dose baixa de 0,5 mg/kg/dia. No decorrer do acompanhamento, as contagens plaquetárias foram se elevando paulatinamente, e os sangramentos tornaram-se escassos, mas presentes após venóclise ou traumas (gráfico 1). No final de 2010, as dores articulares intensificaram-se; houve menção de secura na boca ensejando nova avaliação laboratorial, acompanhada por parecer de reumatologista – a hipótese de Síndrome de Sjögren foi descartada. A paciente foi medicada com glucosamina e condroitina obtendo algum alívio das dores articulares.

Em 26/4/2011, apresentou sangramento cutâneo e intestinal, sendo submetida a uma endoscopia digestiva alta, que mostrou hérnia hiatal e esofagite erosiva. Recebeu, em outro serviço, bloqueador de prótons venoso e pulsoterapia com corticoide venoso apresentando melhora ao atingir $259.000/\text{mm}^3$ plaquetas.

Em 9/5/2019, em uso de 30 mg de prednisona, plaquetas em $22.000/\text{mm}^3$ e mantendo sangramento cutâneo, foi iniciado Revolade® (eltrombopague olamina) 50 mg, por meio de uma doação do laboratório GSK, com vistas à retirada de prednisona, ao tratamento cirúrgico da catarata bilateral e da artropatia crônica dos ombros e à interrupção de sangramento cutâneo. O gráfico 2 demonstra a satisfatória evolução clínica e laboratorial como também a utilização de prednisona e de Revolade®.

Em 17/11/2011, após o término do quantitativo de Revolade® doado (cerca de seis meses), houve queda brusca das contagens plaquetárias para $2.000/\text{mm}^3$, sendo necessárias a reintrodução rápida de 60 mg de prednisona e a reentrada no conhecido uso de doses variadas de prednisona para manter contagens plaquetárias hemostáticas (gráfico 3). Pelas dores articulares presentes, a paciente procurou por conta própria um reumatologista não ligado à universidade, que iniciou uma fórmula contendo amitriptilina 12,5 mg, hidroxicloquina 100 mg, alendronato 10 mg, famotidina 40 mg e codeína 20 mg. Por minha dificuldade em dizer não àquela fórmula, eu utilizava complementos de doses de prednisona.

Essa montanha-russa de doses e medicações durou um ano quando, em 12/11/2012, por meio de processo administrativo não judicial diante da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo, reiniciei o uso de Revolade® 50 mg, com retirada rápida da corticoterapia, ocorrendo rápido aumento de contagens plaquetárias e desaparecimento dos sintomas.

Houve um episódio de sangramento com contagem plaquetária de 4.000/mm³ em janeiro de 2013 (um ano após o reinício do uso), com sangramento, que não foi explicado, pois a paciente negou veementemente o uso de outras medicações, vacinas ou sintomas de infecções virais e, mormente, a não interrupção abrupta de Revolade®. Foi necessário o resgate com prednisona em um tratamento rápido.

Gráfico 1 – Dose de prednisona não demonstrou redução de sangramento e ausência de sintomas

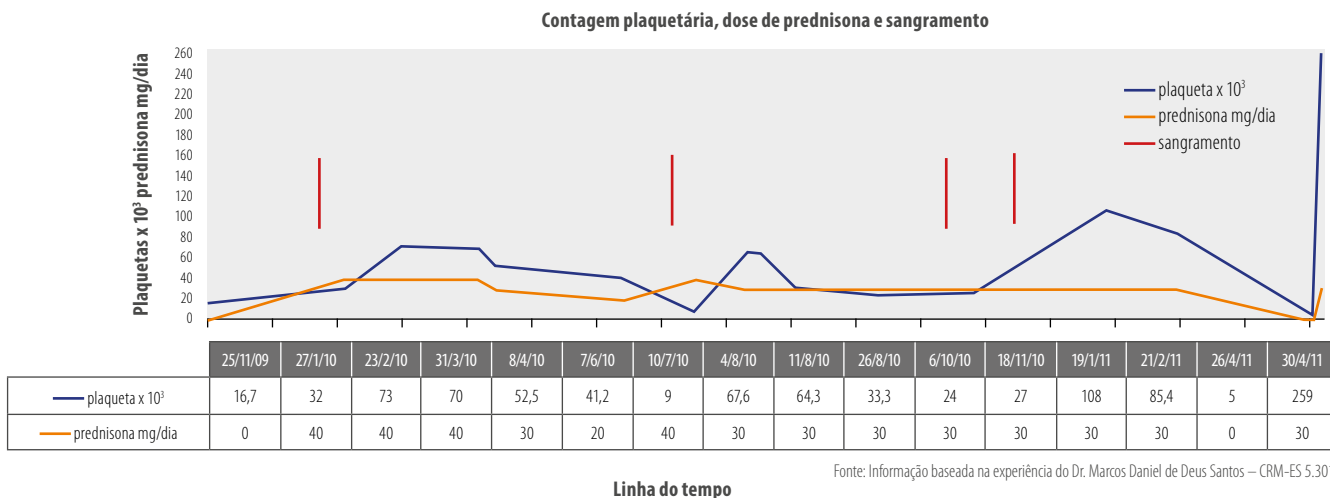


Gráfico 2 – Revolade® aumentou significativamente a contagem plaquetária e diminuiu o risco de sangramento

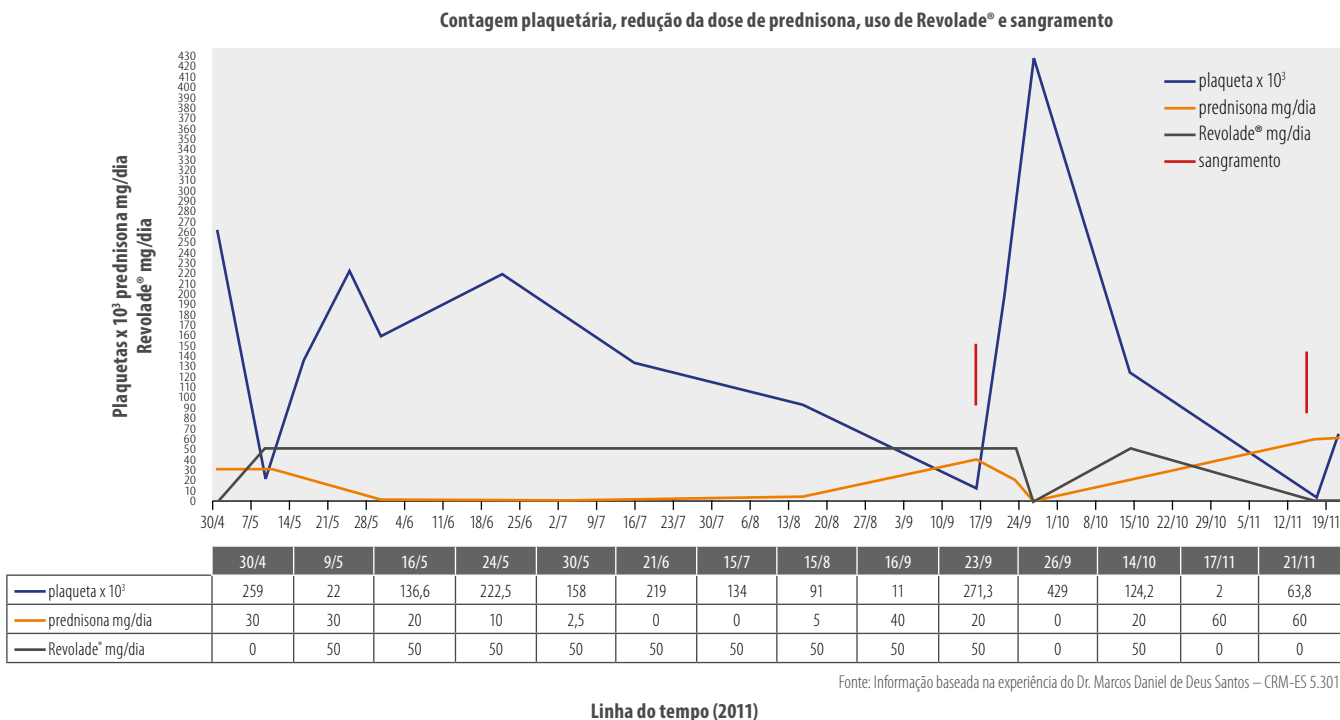


Gráfico 3 – Quedas bruscas de plaquetas na ausência de Revolade®

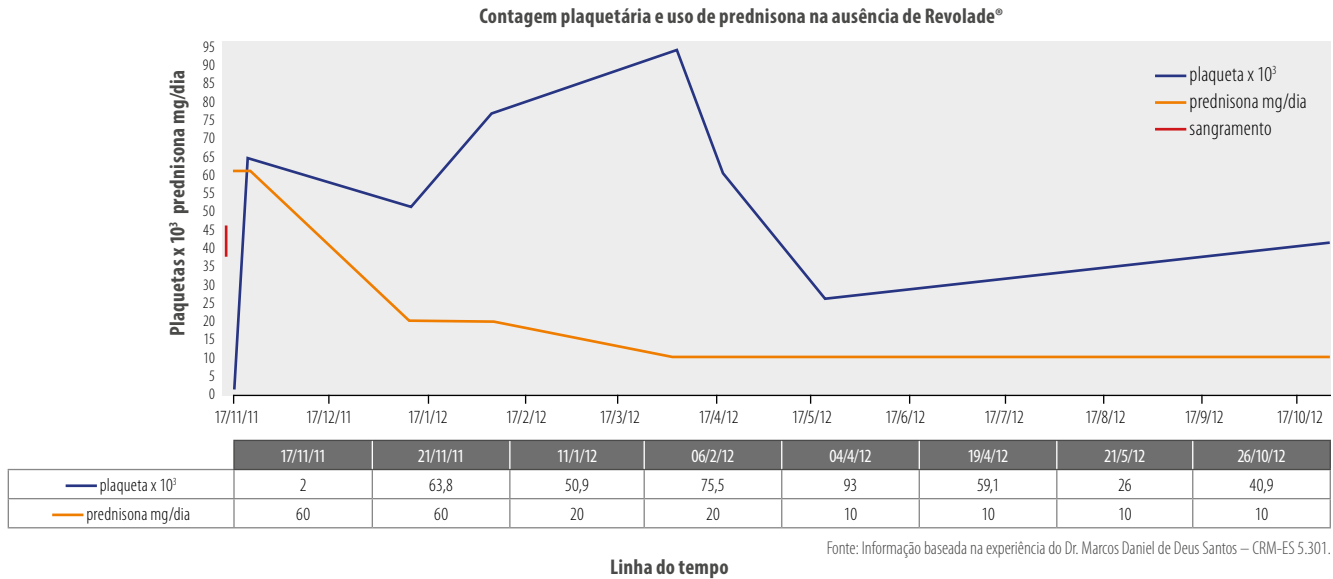
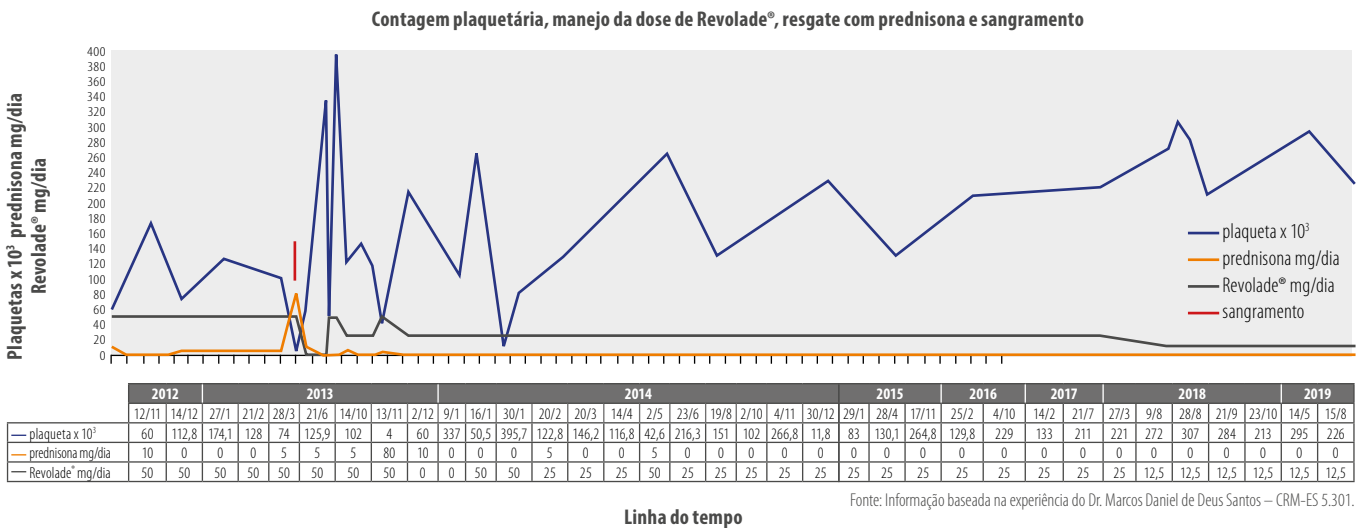


Gráfico 4 – Evolução temporal das contagens plaquetárias diante da reintrodução de Revolade® e manejo da dose



Após um ano de uso, em dezembro de 2013, com falhas no seguimento ambulatorial, pois a paciente dizia estar muito bem para ir ao médico, apresentou tromboflebite em membro inferior direito. A contagem plaquetária era de 600.000/mm³, e foi tratada com enoxaparina, cefalexina e suspensão do uso de Revolade®. Tal medicamento foi reintroduzido em

16/1/2019 quando a contagem plaquetária atingiu o valor de 16.900/mm³.

No decorrer de 2014, a dose de 50 mg/dia de Revolade® foi reduzida para 25 mg/dia, pois as contagens plaquetárias mantiveram-se em um platô acima de 200.000/mm³.

DISCUSSÃO

Revolade® está indicado para portadores de TIPc, que tenham falhado ao uso de corticoides, imunoglobulina humana, ou esplenectomia, de acordo com a bula brasileira e as diretrizes publicadas.^{4,5,8}

A primeira linha de tratamento, em geral, é iniciada pelo uso de corticoides, sobretudo, a prednisona, com níveis de resposta muito bons. O uso de imunoglobulina humana, em geral, pelo seu alto custo e pelo rápido clareamento plasmático das imunoglobulinas, é deixado para situações emergenciais em que a necessidade de aumento da contagem plaquetária é premente.^{4,5} Publicações mais atuais advogam, se necessário, o uso concomitante de corticoides venosos e imunoglobulina para casos graves, com risco de vida, como os raros sangramentos do SNC.

Apesar dos níveis elevados de resposta com corticoides, uma parcela dos pacientes torna-se dependente desse uso e experimenta efeitos colaterais que alteram aspectos importantes da saúde, como descrito no caso. A saber:

- Saúde física – abordagens cirúrgicas (catarata e ombro);
- Saúde social – impossibilidade de trabalho;
- Saúde mental – irritabilidade e ansiedade.

A esplenectomia é uma opção de tratamento de TIPc, sendo que cerca de 80% dos pacientes esplenectomizados mantêm resposta sustentada a longo prazo.^{9,10} Entretanto, ao longo dos últimos anos, seu uso vem diminuindo, seja pelo surgimento de opções eficazes de tratamento, como aRTPOs e anticorpos monoclonais anti-CD20, seja pela incidência de efeitos colaterais graves, como risco para sepse fulminante por bactérias encapsuladas ou risco aumentado para eventos tromboembólicos e neoplásicos, além da impossibilidade de se prever quem responderá de forma adequada.^{6,10}

Em segunda de linha de tratamento, encontram-se os vários imunossupressores cujas respostas não são tão eficazes, e, por vezes, o manejo dos efeitos colaterais é tarefa hercúlea.^{4,5} No caso descrito, o uso paucimencionado de ciclofosfamida e vincristina não fez diferença na contagem plaquetária nem corroborou uma diminuição ou extinção da dose de prednisona.

Os aRTPOs, classe medicamentosa à qual pertence o Revolade®, el-trombopague olamina, surgiram como opção terapêutica para TIPc no início dos anos 2000 em resposta ao fato que, na TIP, além da destruição plaquetária mediada por autoanticorpos, há uma diminuição

da produção plaquetária por ação direta sobre os megacariócitos e níveis séricos inapropriadamente baixos de trombopoetina.¹¹⁻¹⁴ Esses agentes figuram entre as possibilidades terapêuticas sugeridas em segunda linha de tratamento.^{4,5}

Os aRTPOs, entretanto, demonstraram taxas de resposta bastante superiores às dos imunossupressores, e, apesar de não haver estudos comparativos *head-to-head*, essas taxas de resposta comparam-se àquelas obtidas pela esplenectomia até então considerada padrão-ouro no tratamento da TIP.¹⁰

Os hematologistas que lidam com pacientes de TIP estão no aguardo do lançamento de novas diretrizes, pois há farta literatura que expressa tanto a necessidade do reconhecimento da falha do corticoide em extinguir a TIP quanto a passagem para uma segunda linha de tratamento em tempo anterior aos 12 meses de acompanhamento. Para essa segunda linha, a azatioprina e o micofenolato de mofetila têm demonstrado bons resultados. Entretanto os aRTPOs, por suas respostas rápidas e sustentadas, e o rituximabe (ainda que considerados em todo o planeta como *off-label* para essa indicação), por sua potencial ação curativa, que é limitada de 15% a 20% dos casos, estão sendo cada vez mais utilizados em segunda linha. Além disso, a esplenectomia vem tendo seu uso cada vez mais atrasado para o que consideraríamos terceira ou quarta linha, sendo definitivamente utilizada após 12 meses de acompanhamento.

Com relação aos efeitos colaterais de Revolade®, ocorreram eventos tromboembólicos em 5,5% dos pacientes nos estudos pivotais de segurança.¹³ Saliento que os níveis elevados de plaquetas não se correlacionaram com a ocorrência dos eventos trombóticos. A recomendação é que se deve iniciar Revolade® em dose menor (25 mg/dia) e fazer um monitoramento mais amigável em pacientes acima de 60 anos e com outros fatores de risco para eventos tromboembólicos.

No caso apresentado, o evento foi superficial e facilmente manejado, mas há casos de trombose venosa profunda com necessidade de anticoagulação prolongada, os quais, por meio do monitoramento amigável, também são conduzidos adequadamente. Não foi possível estabelecer se a incidência de catarata é maior após o uso de Revolade®, uma vez que a maioria dos pacientes já havia usado corticoides por longo tempo.¹³

O uso de Revolade® traz a necessidade de se preocupar com dois aspectos práticos diários. O primeiro concerne ao cuidado com a dieta, pois alimentos ricos em cátions (como os laticínios e algumas frutas)

diminuem a absorção da droga e o jejum prévio de duas horas, e o posterior ao uso de quatro horas deve ser rigorosamente obedecido. Para isso, uma conversa orientadora, associada a uma prescrição clara, que estabeleça o horário previamente combinado, é suficiente para prevenir o uso inadequado. O segundo interessa ao uso contínuo, diário, sem falhas, pelo enorme risco de queda abrupta das contagens plaquetárias para níveis inferiores aos do pré-tratamento e risco elevado de sangramentos, como explicitado no caso descrito. Para que isso não ocorra, devemos advertir e informar nossos pacientes como também lembrar aos órgãos públicos competentes que o desabastecimento não pode e não deve ocorrer. A retirada da medicação ou a diminuição da dose devem ser feitas com cautela, de forma paulatina, com diminuição das dosagens, intervalos curtos de interrupção (dia sim, dia não), sendo esse assunto para outra ocasião.

Como demonstrado no presente caso, a utilização de prednisona de forma contínua foi necessária para manter contagens plaquetárias e inibir sangramentos. Essa estratégia nem sempre foi suficiente, e a paciente apresentou alguns episódios graves de sangramento, além de efeitos colaterais. Essa forma de tratamento, apesar de ser amplamente usada em nosso meio até pela falta de acesso da maioria da população a novas tecnologias, deve ser considerada como falha terapêutica. As outras modalidades, tais como o uso de vincristina e ciclofosfamida, não puderam ser devidamente avaliadas, mas a literatura tem reservado essa modalidade cada vez mais para linhas de tratamento tardias.

A realização de esplenectomia, apesar de bem indicada e de ter garantido alguns anos de remissão, apresentou falha e, hoje, temos a possibilidade de usar drogas consideradas tão efetivas quanto a esplenectomia, como os aRTPOs. Por ocasião dos acontecimentos do caso descrito, existia um grande dilema: o que fazer na falha da esplenectomia? Nos dias atuais, temos os anticorpos anti-CD20 e os já mencionados agonistas.

Quanto ao uso de Revolade®, o que se observou foram os mesmos fenômenos previamente listados nos principais estudos, a saber: aumento sustentado das contagens plaquetárias, ausência de sangramento, diminuição da necessidade de medicamentos de resgate e baixa incidência de efeitos colaterais.¹¹⁻¹³

Apesar de a TIPc ser uma doença de fácil manejo em sua maioria pela pequena quantidade de sintomáticos, aqueles que experimentam a necessidade de tratamento a longo prazo podem ter sua morbidade diminuída pela ação certa, contínua e de baixa toxicidade de Revolade®.¹⁵

Com a publicação do novo PCDT brasileiro e com a incorporação de Revolade® no sistema público de saúde,⁷ nós, hematologistas brasileiros, poderemos oferecer essa importante tecnologia aos nossos pacientes que experimentarão as benesses de um tratamento pouco tóxico, bem tolerado, iniciado precocemente, com elevada taxa de eficácia e possibilidade de descontinuação após um bom tempo de uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2007 Oct;44(4 Suppl 5):53-11.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
3. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013 Apr 4;121(14):2596-606.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):168-86.
5. Neuner C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011 Apr 21;117(16):4190-207.
6. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019 Sep 5;381(10):945-55.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática. No 452 Agosto / 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [acesso em 2019 Set 29]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio-PCDT-PurpuraTrombocitopenicIdiopatica.pdf>
8. Bula do medicamento Revolade®.
9. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996 Jul 1;88(1):3-40.
10. Kojouri, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004 Nov 1;104(9):2623-34.
11. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011 Jan 29;377(9763):393-402.
12. Bussell JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Feb 21;373(9664):641-8.
13. Saleh MN, Bussell JB, Cheng G, et al; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013 Jan 17;121(3):537-45.
14. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):995-1008.
15. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017 Dec 7;130(23):2527-36.

O conteúdo deste material é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente, o posicionamento da Novartis, que apenas patrocina sua divulgação exclusivamente à classe médica.

Resposta rápida e sustentada no tratamento da PTI com uso de eltrombopague olamina (Revolade®) é uma publicação periódica da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por Novartis. Jornalista Responsável: José Antonio Mariano (MTB: 22.273-SP). Tiragem: 1.500 exemplares. Endereço: Rua Dom João V, 344 – CEP 05075-060 – Lapa – São Paulo – SP. Tel.: (11) 3645-2171 – Home page: www.editoraphoenix.com.br – E-mail: phoenix@editoraphoenix.com.br. Todos os direitos reservados. Este material não pode ser publicado, transmitido, divulgado, reescrito ou redistribuído sem prévia autorização da editora. Material destinado exclusivamente à classe médica.



Contraindicações: Revolade® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente da formulação. **Interações Medicamentosas:** Revolade® possui interação com os medicamentos rosuvastatina, lopinavir/ritonavir e ciclosporina e sofre quelação com cátions polivalentes, tais como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco. Revolade® 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.

Observação importante: Antes de prescrevê-lo, consulte as informações da bula completa. **Apresentações:** comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg em cartuchos com 14 comprimidos. **Indicações:** ♦ Revolade® é indicado no tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia, e que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas. ♦ Revolade® está indicado também para o tratamento de pacientes adultos com Anemia Aplásica Severa (AAS) adquirida que foram refratários à terapia imunossupressora prévia ou que foram extensamente tratados previamente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas. **Posologia:** ♦ Os esquemas posológicos de Revolade® têm de ser individualizados, com base na contagem plaquetária do paciente. ♦ A dose inicial recomendada de Revolade® é 50 mg uma vez ao dia. Em pacientes com ascendência do leste asiático ou aqueles com insuficiência hepática, a dose inicial deve ser de 25 mg uma vez ao dia. ♦ **Monitoramento e ajuste de dose (PTI):** Avaliar as contagens plaquetárias após pelo menos 2 semanas de tratamento. Se os níveis estiverem abaixo de 50.000/μL, aumentar a dose diária em 25mg para até o máximo de 75mg/dia. A redução da dose diária em 25 mg é recomendada para contagens plaquetárias entre 200.000-400.000/μL. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta redução e qualquer ajuste de dose subsequente. Acima de 400.000/μL o tratamento deve ser interrompido. Reiniciar o tratamento na menor dose diária, quando a contagem plaquetária for <150.000/μL. ♦ **Monitoramento e ajuste de dose (AAS):** Avaliar as contagens plaquetárias após pelo menos 2 semanas de tratamento. Se os níveis estiverem abaixo de 50.000/μL, aumentar a dose diária de 50 mg a cada 2 semanas para até o máximo de 150mg/dia. A redução da dose diária de 50 mg é recomendada para contagens plaquetárias entre 200.000-400.000/μL. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta redução e qualquer ajuste de dose subsequente. Acima de 400.000/μL o tratamento deve ser interrompido por pelo menos 1 semana. Reiniciar o tratamento na dose reduzida de 50mg, quando a contagem plaquetária for <150.000/μL. Se após 2 semanas de tratamento na dose mais baixa de Revolade®, os níveis continuarem acima de 400.000/μL, o tratamento com Revolade® deve ser descontinuado. **População especial:** ♦ **Insuficiência renal:** Recomenda-se cautela e rigorosa monitorização. ♦ **Insuficiência hepática:** Recomenda-se cautela e rigorosa monitorização, a dose inicial é de 25 mg uma vez por dia. **Contraindicações:** Revolade® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente da formulação. **Precauções e advertências:** ♦ **Hepatotoxicidade:** A administração de Revolade® pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares, hepatotoxicidade grave e lesão hepática potencialmente fatal. ALT, AST, medição de bilirrubina antes de iniciar Revolade® a cada 2 semanas durante o ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. Descontinuação se ALT ≥3 x ULN em pacientes com função hepática normal, ou ≥3x linha de base (ou >5 x LSN, o que for menor) em pacientes com elevação nas transaminases antes do tratamento e se progressivo, persistente por ≥4 semanas, acompanhado pelo aumento da bilirrubina direta, ou acompanhada de lesão hepática sintomática/ evidência de descompensação hepática. Administração cautelosa para pacientes com doença hepática. Menor dose inicial em PTI e AAS com insuficiência hepática. ♦ **Complicações trombóticas/tromboembólicas:** Uso com cautela em pacientes com fatores de risco de tromboembolismo conhecidos (como por exemplo, Fator V Leiden, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolipídica). Monitorização da contagem de plaquetas e potencialmente redução da dose ou descontinuação do tratamento se a contagem de plaquetas exceder o nível alvo. Não indicado para o tratamento da trombocitopenia em pacientes com doença hepática crônica em preparação para procedimentos invasivos ♦ Aumento do risco de hemorragia após a descontinuação do tratamento. Após a descontinuação, as contagens de plaquetas retornam aos níveis iniciais em 2 semanas na maioria dos pacientes. Aumento do risco de sangramento; sangramento em alguns casos. Monitorização semanal durante 4 semanas após a descontinuação. ♦ Risco de malignidades e progressão de tumores malignos. Preocupações teóricas de estimulação da progressão de malignidades hematológicas existentes, como a síndrome mielodisplásica (SMD) por agonistas de TPO-R. Eficácia e segurança não estabelecidas para tratamento de trombocitopenia por SMD. Não deve ser utilizado fora de estudos clínicos para tratamento de trombocitopenia por SMD. ♦ Pacientes com catarata: Monitorização de rotina. ♦ Interação com testes sorológicos: interferência potencial de eltrombopague com alguns testes laboratoriais. Descoloração e interferência sérica com testes de bilirrubina total/ creatinina relatados em pacientes utilizando Revolade®. **Mulheres em idade fértil:** ♦ **Contraceção:** mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo para utilizar contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento. ♦ **Infertilidade:** nenhum efeito sobre a fertilidade. **Lactação:** Revolade® não é recomendado para mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios esperados justifiquem o risco potencial para o bebê. **Gravidez:** Revolade® somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem o risco potencial para o feto. Efeito desconhecido na gravidez. O médico irá aconselhar mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil sobre o risco potencial para um feto. **Reações adversas: Pacientes com Púrpura trombocitopênica idiopática Reações muito comuns (>1/10):** nasofaringite♦, infecção do trato respiratório superior♦, dor nas costas **Reações comuns (>1/100 e <1/10):** rinite, parestesia, olho seco, catarata, tosse♦, dor orofaríngea♦, rinorreia♦, náuseas, diarreia≠, úlceras na boca, dor de dente♦, alanina aminotransferase elevada*, aspartato aminotransferase elevada*, hiperbilirrubinemia, função hepática anormal, rash cutâneo, alopecia, mialgia, espasmo muscular, dor musculoesquelética, dor óssea, menorragia, piroxia♦, trombose venosa profunda, microangiopatia trombótica com insuficiência renal aguda **Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** boca seca, lesão hepática relacionada ao medicamento. ≠muito comum em pacientes pediátricos *aumentos de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase podem ocorrer simultaneamente, embora em menor frequência ♦Reações adversas adicionais observadas nos estudos com pacientes pediátricos. **Pacientes com Anemia Aplásica Severa (AAS) Reações muito comuns (>1/10):** insônia, cefaleia, tontura, tosse, dispnéia, dor orofaríngea, rinorreia, dor abdominal, diarreia, náuseas, aumento das transaminases, equimose, artralgia, espasmos musculares, dor nas extremidades, fadiga, neutropenia febril e piroxia. **Reações comuns (>1/100 e < 1/10):** neutropenia, infarto do baço, sobrecarga de ferro, diminuição do apetite, hipoglicemia, aumento do apetite, ansiedade, depressão, síncope, olho seco, prurido ocular, catarata, icterícia ocular, visão turva, deficiência visual, flocos vitreos, epistaxe, sangramento gengival, bolhas na mucosa, dor oral, vômito, desconforto abdominal, dor abdominal, constipação, distensão abdominal, disfagia, descoloração das fezes, inchaço na língua, distúrbio de motilidade gastrointestinal, flatulência, aumento da bilirrubina sérica (hiperbilirrubinemia), icterícia, petéquias, erupção cutânea, prurido, urticária, lesão cutânea, erupção cutânea macular, dor nas costas, mialgia, dor óssea, cromatúria, astenia, edema periférico, calafrios, mal-estar, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. Interações com medicamentos, alimentos e álcool: ♦ Ciclosporina (inibidor de BCRP): Diminuição da exposição observada com coadministração de ciclosporina. Monitorização semanal durante 2 a 3 semanas com o uso concomitante de ciclosporina. Possibilidade de aumento da dose com base na contagem de plaquetas. ♦ Cátions polivalentes (quelação): O eltrombopague sofre quelação com cátions polivalentes, tais como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco. Revolade® 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. ♦ Lopinavir / ritonavir: Diminuição da concentração de Revolade® após coadministração com lopinavir/ritonavir. Monitoramento da contagem de plaquetas pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas, para garantir o apropriado gerenciamento das doses após início da terapia com lopinavir/ritonavir. Consideração da descontinuação de Revolade®. ♦ Rosuvastatina: o uso concomitante pode exigir a redução da dose de rosuvastatina e monitoramento cuidadoso. Cautela no uso de outros substratos OATP1B1 e BCRP. ♦ Substratos do citocromo P450: não são esperadas interações clinicamente significativas quando concomitantemente utilizadas com substratos, indutores ou inibidores do CYP450. ♦ Interações com alimentos/bebidas: a administração de Revolade® deve ocorrer com alimentos contendo pouco (<50 mg) ou, de preferência, nenhum cálcio. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (vide indicações) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA Reg MS: 1.0068.1132 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. BSS 17.06.19 2019-PSB/GLC-1060-s Esta minibula foi atualizada em 17/07/2019

infomec

informações
médico
científicas

NOVARTIS

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.
2020 - © - Direitos Reservados - Novartis Biociências S/A.
Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular.
Produzido em Janeiro/2020.
6366566 WL CASOS CLINICOS PTI 2,0 0919 BR BR-06833

NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.
Sotor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

Infomec
Informações Médico Científicas
infomec.novartis@novartis.com
0800 888 3003 (fixo)
11 3253-3405 (cel)