

REVOLADE

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

25mg e 50mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Revolade®
eltrombopague olamina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg, para uso oral, em cartuchos com 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO (A PARTIR DE 18 ANOS)

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

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

eltrombopague olamina¹..... 31,9 mg (equivalentes a 25 mg de eltrombopague como ácido livre)

eltrombopague olamina¹..... 63,8 mg (equivalentes a 50 mg de eltrombopague como ácido livre)

Excipientes (celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, hipromelose*, dióxido de titânio*, macrogol 400*, polissorbato 80*, óxido de ferro amarelo*, óxido de ferro vermelho*) q.s.p. 1 comprimido

¹ - eltrombopague olamina é o sal bis-monoetanolamina de eltrombopague (ácido livre)

*Composição do revestimento

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

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

Estudos duplo-cegos controlados com placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estudos Abertos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Farmacocinética

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

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

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

Absorção e biodisponibilidade

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Interações farmacocinéticas

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

De acordo com um estudo em seres humanos com eltrombopague marcado radioativamente, aproximadamente 21% de uma dose desse medicamento podem sofrer metabolismo oxidativo. Estudos em microssomos hepáticos humanos identificaram o CYP1A2 e o CYP2C8 como as enzimas responsáveis pela oxidação de eltrombopague. Em estudos que utilizaram microssomos hepáticos humanos, eltrombopague (até 100 µM) não mostrou nenhuma inibição *in vitro* das enzimas CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 e 4A9/11 e foi um inibidor de CYP2C8 e CYP2C9, conforme medido usando-se paclitaxel e diclofenaco como substratos de teste, com valores de IC₅₀ de 24,8 µM (11 µg/mL) e 20,2 µM (8,9 µg/mL), respectivamente. A administração de **Revolade**[®] 75 mg uma vez ao dia por sete dias a 24 indivíduos saudáveis do sexo masculino não inibiu nem induziu o metabolismo de substratos de teste para 1A2 (caféina), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofeno) ou 3A4 (midazolam) em seres humanos. Nenhuma interação clinicamente significativa é esperada quando **Revolade**[®] e substratos indutores ou inibidores de CYP450 são coadministrados.

Estudos *in vitro* demonstram que eltrombopague é um inibidor do transportador do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos OATP1B1, com valor de IC₅₀ de 2,7 µM (1,2 µg/mL), e um inibidor do transportador BCRP, com valor de IC₅₀ de 2,7 µM (1,2 µg/mL). A administração de **Revolade**[®] 75 mg uma vez ao dia por cinco dias com dose única de 10 mg do substrato de OATP1B1 e BCRP rosuvastatina a 39 adultos saudáveis aumentou a C_{máx} plasmática de rosuvastatina em 103% (IC de 90%: 82%-126%) e a AUC_{0-∞} em 55% (IC de 90%: 42%-69%) (ver Interações Medicamentosas).

A administração de dose única de **Revolade**[®] 75 mg com um antiácido que contém cátions polivalentes (1.524 mg de hidróxido de alumínio e 1.425 mg de carbonato de magnésio) reduziu a AUC_{0-∞} plasmática de eltrombopague em 70% (IC de 90%: 64%-76%) e a C_{max} em 70% (IC de 90%: 62%-76%) (ver Posologia e Interações Medicamentosas)

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

Populações especiais

Insuficiência renal

A farmacocinética de eltrombopague foi estudada após o uso de **Revolade**[®] em pacientes adultos com insuficiência renal. Com a administração de dose única de 50 mg, a AUC_{0-∞} 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. Pacientes com a função renal deteriorada devem usar **Revolade**[®] com cautela e sob monitoramento rigoroso.

Insuficiência hepática

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

Raça

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

Sexo

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não existem contraindicações conhecidas associadas à **Revolade**[®].

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Monitorização Hepática: A administração de **Revolade**[®] pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares. Em estudos clínicos com **Revolade**[®], 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 relataram eventos adversos de aumento da ALT em 5,7% dos pacientes tratados com **Revolade**[®] e 4,0% dos que receberam placebo.

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

Complicações trombóticas/tromboembólicas: Eventos tromboembólicos podem ocorrer em pacientes com PTI. A contagem de plaquetas acima dos limites normais apresenta um risco teórico de complicações trombóticas/tromboembólicas. Em estudos clínicos conduzidos com **Revolade**[®] foram observados eventos tromboembólicos em níveis baixos e normais de contagem de plaquetas. Nos estudos conduzidos para PTI foram observados 21 eventos trombóticos/tromboembólicos 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).

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

Em estudo controlado com pacientes trombocitopênicos com doença crônica do fígado (n=288, população de segurança) submetidos a procedimentos invasivos eletivos, os pacientes tratados com 75mg de **Revolade**[®] uma vez ao dia durante 14 dias, apresentaram risco aumentado de trombose na veia porta. Seis dos 143 (4%) pacientes adultos com doença hepática crônica que receberam eltrombopague apresentaram eventos tromboembólicos (todos no sistema venoso portal) e dois dos 145 (1%) indivíduos do grupo placebo apresentaram eventos tromboembólicos (um no sistema venoso portal e o outro sofreu infarte do miocárdio). Cinco indivíduos 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 μ L.

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

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

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

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

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

Carcinogenicidade/mutagenicidade

O eltrombopague não foi carcinogênico em camundongos em doses até 75 mg/kg/dia ou em ratos com doses de até 40 mg/kg/dia (exposições de até 4 e 5 vezes, respectivamente, a exposição clínica humana com base na AUC). 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 **Revolade**[®] não representa um risco genotóxico para os seres humanos.

Teratogenicidade

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

Toxicidade

O eltrombopague é fototóxico e fotoclastogênico *in vitro*. No entanto, foram observados efeitos fotoclastogênicos *in vitro* somente em concentrações citotóxicas do fármaco ($\geq 15 \mu$ g / 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. Além disso, um estudo de farmacologia clínica em 36 pacientes não demonstrou nenhuma evidência de que a fotossensibilidade foi aumentada após a administração de 75 mg de **Revolade**[®] uma vez por dia, por seis dias. Isto foi medido pelo índice de fototoxicidade retardada.

Catarata relacionada ao tratamento foi detectada em roedores e foram dose e tempo-dependente. Foi observada catarata em camundongos após 6 semanas e ratos após 28 semanas de administração de dose ≥ 6 vezes a exposição clínica humana com base na AUC e em camundongos após 13 semanas e, em ratos, após 39 semanas de administração de dose ≥ 4 vezes a exposição clínica humana com base na AUC.

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

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

A exposição à dose mais baixa foi de 1,2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC. 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. A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Gravidez

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

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

Lactação

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

Categoria C de risco na gravidez

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

Interação com Alimentos: A administração de uma dose única de 50 mg de **Revolade**® com um jejum padrão com alto teor de calorias e gordura, que incluía laticínios, resultou em redução da AUC_{0-∞} 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 **Revolade**® com lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) pode causar uma diminuição da concentração de eltrombopague. Um estudo em 40 voluntários saudáveis demonstrou que a coadministração de uma dose única de 100 mg de **Revolade**® com repetidas doses de LPV/RTV 400/100mg duas vezes ao dia resultou em uma redução de 17% da AUC_(0-∞) plasmática de eltrombopague (IC 90%: 6,6%; 26,6%). Portanto, deve-se tomar cuidado com a coadministração de **Revolade**® e LPV/RTV. A contagem de plaquetas deve ser rigorosamente monitorada, para garantir o apropriado gerenciamento médico das doses de **Revolade**® quando a terapia com lopinavir/ritonavir é iniciada ou descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

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

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

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

Aspectos físicos / características organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Os esquemas posológicos de **Revolade**[®] têm de ser individualizados, com base na contagem plaquetária do paciente. Use o esquema posológico eficaz mais baixo para manter a contagem plaquetária, conforme clinicamente indicado.

Na maioria dos pacientes, as elevações da contagem plaquetária só são mensuráveis em uma a duas semanas.

Adultos

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

Monitoramento e ajuste de dose:

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

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

Recomenda-se reduzir a dose se as contagens plaquetárias atingirem 200.000 a 400.000/ μ L.

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

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

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

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

Populações especiais

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com comprometimento da função renal devem usar **Revolade**[®] com cuidado e rigorosa monitorização.

Idosos

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

Crianças

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

Pacientes asiáticos orientais

O início do tratamento com **Revolade**[®] em dose reduzida, de 25 mg uma vez ao dia, pode ser considerado em pacientes com ascendência asiática oriental (como chineses, japoneses, taiwaneses e coreanos). Deve-se manter a monitorização da contagem plaquetária e continuar seguindo os critérios padrão para outras modificações da dose.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança e eficácia de **Revolade**[®] foram demonstradas em dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo (TRA102537 RAISE e TRA100773B) em adultos com PTI crônica previamente tratados. No RAISE, 197 pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 de **Revolade**[®] (n=135) para placebo (n=62). Os pacientes receberam a medicação do estudo por até seis meses. No TRA100773B, 114 pacientes foram randomizados e tratados por até 42 dias com placebo (n=38) ou **Revolade**[®] (n=76).

A maioria das reações indesejadas associadas à **Revolade**[®] foi de gravidade leve a moderada, de início precoce e raramente limitante do tratamento.

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

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

Reações muito comuns (>1/10): náusea, diarreia

Reações comuns (>1/100 e <1/10): faringite, infecções do trato urinário, boca seca, vômito, níveis aumentados de aspartato aminotransferase e de alaninaaminotransferase, alopecia, erupção cutânea, dor lombar, dor no peito musculoesquelética, dor musculoesquelética, mialgia

Dados Pós-Comercialização

Nenhum dado pós-comercialização está disponível atualmente.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

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

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107. 0279.

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N^o 18875

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Revolade_comp_101070279_GDS06.IPI04.N02_VPS02

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/06/2013



Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0226192138	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2013	_____	<ul style="list-style-type: none">• Advertências e Precauções• Interações Medicamentosas• Características Farmacológicas
Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2013	_____	Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável