

ANNEXE

**CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION
SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT A METTRE EN
PLACE DANS LES ETATS-MEMBRES**

CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT A METTRE EN PLACE DANS LES ETATS-MEMBRES

Les Etats-Membres doivent s'assurer que toutes les conditions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament décrites ci-dessous sont mises en place :

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit convenir avec l'Autorité Nationale Compétente du contenu d'un programme de formation ainsi que de sa mise en place au niveau national afin de s'assurer qu'avant la prescription tous les médecins aient reçu un dossier d'information contenant :

- Matériel de formation
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage

Principaux éléments du matériel de formation

Hépatotoxicité

- Eduquer les patients sur l'augmentation possible des enzymes hépatiques, l'importance de la surveillance biologique mensuelle des ALAT et ASAT, ainsi que de tout signe et symptôme associé à une lésion hépatique (par exemple : jaunisse).
- Mesurer les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine sériques avant l'initiation du traitement par Revolade, toutes les 2 semaines pendant la phase d'adaptation de la dose, et tous les mois une fois la dose stable établie.
- Arrêter Revolade si les taux d'ALAT augmentent (≥ 3 x la limite supérieure de la normale [LSN]) et sont :
 - progressifs, ou
 - persistants > 4 semaines, ou
 - associés à une augmentation de la bilirubine directe, ou
 - accompagnés de symptômes cliniques d'une lésion hépatique ou mettant en évidence une décompensation hépatique.
- L'administration à des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère doit se faire avec précaution et faire l'objet d'une étroite surveillance en raison d'une augmentation de l'exposition au médicament.

Evènements thrombo-emboliques

- Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale. Si l'utilisation d'eltrombopag est estimée nécessaire, la dose d'initiation doit être de 25 mg une fois par jour.
- Eduquer les patients sur les évènements thrombo-emboliques possibles chez les patients ayant un PTI chronique, et chez ceux ayant des facteurs de risque connus d'évènements thrombo-emboliques (par exemple : Facteur V de Leiden, déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides).
- Eduquer les patients quant à une maladie hépatique chronique et le risque d'évènements thrombo-emboliques.
- Une diminution de la dose est recommandée pour les patients dont le taux de plaquettes est compris entre 150 000-250 000/ μ l.
- Revolade doit être interrompu si le taux de plaquettes augmente > 250 000/ μ l. Une fois que le taux de plaquettes est < 100 000/ μ l, réintroduire le traitement à une dose quotidienne réduite.

Posologie

- Eduquer les patients sur l'administration appropriée de Revolade (par exemple : titration de Revolade, interactions nourriture-médicament, recommandations posologiques pour des populations particulières [par exemple : patients originaires de l'Asie de l'Est]).

- Sensibiliser les prescripteurs sur l'indication de l'AMM et sur les mises en garde associées aux populations pour lesquelles Revolade n'est pas indiqué (par exemple : non recommandé pour une utilisation chez l'enfant, chez la femme enceinte ou allaitant, utilisations hors AMM).

Interactions avec la nourriture

- Eduquer les patients sur les interactions potentielles nourriture-médicament (c'est-à-dire chélation des cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc). Les anti-acides, les produits laitiers et les autres produits contenant des cations polyvalents, tels que les compléments minéraux, doivent être administrés au moins quatre heures à distance de la dose d'eltrombopag afin d'éviter une diminution significative de l'absorption de Revolade du fait de la chélation.
- Aider les patients dans l'établissement de leur plan d'administration quotidien de Revolade de manière à ce que l'heure de prise définie soit compatible avec leurs activités personnelles.

Réapparition de la thrombopénie

- Eduquer les patients sur le risque potentiel de saignement après l'arrêt du traitement (inclure l'incidence dans les essais cliniques et la possibilité de réapparition de la thrombopénie après l'arrêt du traitement).
- Après l'arrêt de Revolade, les taux plaquettaires reviennent aux taux initiaux dans les 2 semaines chez la majorité des patients, ce qui augmente le risque de saignement et peut dans certains cas entraîner un saignement.
- Surveiller le taux plaquettaire d'une façon hebdomadaire pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par Revolade.

Augmentation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse

- Eduquer les patients sur la formation potentielle de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.
- Une information sur la réticuline présente dans la moelle osseuse (c'est-à-dire le taux de réticuline de la moelle osseuse des patients ayant un PTI et l'incidence observée ainsi que le possible mécanisme d'action du dépôt de réticuline en réponse à Revolade).
- Préalablement à l'initiation du traitement par Revolade, les frottis de sang périphérique doivent être attentivement examinés afin d'établir un profil initial des anomalies morphologiques cellulaires.
- Une fois la dose stable de Revolade établie, un hémogramme complet sera effectué tous les mois.
- Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphérique doivent être effectués afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes (par exemple : globules rouges en forme de larme et nucléés, globules blancs immatures) ou une cytopénie.
- Dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies morphologiques ou une aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie, le traitement par Revolade doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée.

Tumeurs malignes hématologiques

- Le diagnostic du PTI chez les adultes et les patients âgés doit avoir été confirmé par l'exclusion de toutes les autres étiologies d'une thrombopénie. La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans, qui présentent des symptômes systémiques ou des signes anormaux.
- Eduquer les patients sur le risque théorique de tumeurs malignes hématologiques avec les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine.
- Souligner l'importance de ne pas utiliser Revolade hors du contexte de l'AMM, à moins que ce soit dans le cadre d'un essai clinique.

Utilisation hors AMM : mises en garde

- Le rapport bénéfice/risque du traitement de la thrombopénie dans les populations de patients n'ayant pas un PTI n'a pas été établi.
- Le rapport bénéfice/risque de Revolade dans la population pédiatrique ayant un PTI n'a pas été établi.