

ANEXA

**CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI CARE TREBUIE APLICATE DE STATELE MEMBRE**

CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI CARE TREBUIE APLICATE DE STATELE MEMBRE

Statele membre trebuie să se asigure că sunt implementate toate condițiile cu privire la utilizarea în condiții de siguranță și eficacitate a medicamentului, descrise mai jos:

Deținătorul autorizației de punere pe piață împreună cu Autoritățile Naționale Competente vor dezvolta un program educațional care va fi implementat la nivel local, astfel încât anterior prescrierii, toți medicii vor avea acces la un pachet informațional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății care va conține:

- Un material educațional
- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul și etichetarea

Elemente obligatoriu a fi introduse în materialele educaționale

Hepatotoxicitate

- Instruirea pacienților cu privire la riscul potențial de creștere a nivelului enzimelor hepatice, cu privire la importanța monitorizării lunare a testelor de laborator pentru AST și ALT, precum și la semnele și simptomele asociate leziunii hepatice (de exemplu icter)
- Determinarea nivelurilor serice de ALT, AST și bilirubină anterior inițierii tratamentului cu Revolade, la interval de două săptămâni în timpul etapei de ajustare a dozei și lunar din momentul stabilirii unei doze fixe.
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă nivelurile de ALT cresc ($\geq 3X$ limita superioară a valorilor normale [LSVN]) și sunt:
 - progresive sau
 - persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
 - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
 - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.
- Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie să se facă cu precauție și sub monitorizare atentă, ca urmare a expunerii crescute la medicament.

Evenimente tromboembolice

- Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă. Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi.
- Instruirea pacienților cu privire la riscul potențial de apariție a evenimentelor tromboembolice la pacienții cu PTI cronică și la acei pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru evenimentele tromboembolice (de exemplu factorul V Leiden, deficit ATIII, sindrom antifosfolipidic).
- Instruirea pacienților despre riscul evenimentelor tromboembolice în cazul bolilor cronice hepatice
- Se recomandă reducerea dozei în cazul pacienților cu un număr de trombocite cuprins între 150000-250000/ μ l
- Tratamentul cu Revolade trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite atinge $>250000/\mu$ l. Când numărul de trombocite revine la valori $< 100000/\mu$ l, terapia trebuie reinițiată cu o doză zilnică redusă.

Doze

- Instruirea pacienților cu privire la administrarea corectă a Revolade (de exemplu stabilirea treptată a dozei de Revolade, interacțiuni alimentare, recomandările de doză la populațiile speciale [de exemplu est-asiatici])
- Informarea medicilor prescriptori cu privire la indicațiile aprobate și a precauțiilor necesare în cazul populațiilor cărora medicamentul nu le este indicat (de exemplu nu se recomandă utilizarea Revolade la copii și adolescenți, femei gravide sau care alăptează, sau în cazul altor indicații decât cele aprobate).

Interacțiuni alimentare

- Instruirea pacienților cu privire la potențialele interacțiuni alimentare (de exemplu chelarea cu cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc). Antiacidele, produsele lactate și alte produse care conțin cationi polivalenți, cum sunt suplimentele cu minerale, trebuie administrate la cel puțin 4 ore distanță de administrarea Revolade pentru a evita reducerea semnificativă a absorbției Revolade ca urmare a efectului de chelare.
- Sprijinirea pacienților în dezvoltarea unui plan de administrare a Revolade la aceeași oră în fiecare zi, astfel încât aceasta să corespundă programului zilnic al pacientului.

Reparația trombocitopeniei

- Instruirea pacienților cu privire la riscul potențial de sângerare după întreruperea tratamentului (incluzând incidența din studiile clinice și probabilitatea de reparație a trombocitopeniei după întreruperea tratamentului)
- După întreruperea tratamentului cu eltrombopag, la majoritatea pacienților, numărul de trombocite revine la nivelurile inițiale în decurs de 2 săptămâni, ceea ce crește riscul de hemoragie și, în unele cazuri, poate duce la hemoragie.
- Monitorizarea numărului de trombocite săptămânal timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu eltrombopag.

Fomare de reticulină în măduva osoasă

- Instruirea pacienților despre riscul de dezvoltare a fibrelor de reticulină în măduva osoasă.
- Informații generale despre reticulina din măduva osoasă (de exemplu rate de fond de reticulină în măduva osoasă în cazul pacienților cu PTI și incidența observată și mecanismul potențial de acțiune al depunerii fibrelor de reticulină ca răspuns la Revolade).
- Înaintea inițierii tratamentului cu Revolade, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de Revolade, trebuie efectuată lunar o hemogramă (HG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu Revolade trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.

Boli maligne hematologice

- Diagnosticul de purpură trombocitopenică imună (PTI) în cazul adulților și pacienților vârstnici trebuie confirmat prin excluderea altor patologii cărora li se asociază trombocitopenia. Se recomandă efectuarea unui aspirat al măduvei spinării și a unei biopsii pe durata bolii și a tratamentului, mai ales în cazul pacienților cu vârsta peste 60 de ani și în cazul pacienților cu afectare sistemică sau care au simptome anormale.

- Instruirea pacienților cu privire la riscul teoretic de dezvoltare a bolilor maligne hematologice în cazul utilizării agoniştilor receptorului trombopoietinei.
- Importanța neutilizării Revolade în afara indicațiilor aprobate, cu excepția contextului unui studiu clinic.

Potențialul de utilizare în alte indicații decât cele aprobate

- Raportul risc-beneficiu al tratamentului trombocitopeniei în cazul pacienților non-PTI nu a fost stabilit.
- Raportul risc-beneficiu al administrării Revolade la copii și adolescenți cu PTI nu a fost stabilit.