

**ALLEGATO**

**CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE IMPLEMENTATE  
DAGLI STATI MEMBRI**

## **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE IMPLEMENTATE DAGLI STATI MEMBRI**

Gli Stati Membri devono assicurare che tutte le condizioni che riguardano l'uso sicuro ed efficace del medicinale descritte di seguito siano implementate:

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà i dettagli di un programma educativo con l'Autorità Nazionale Competente e dovrà implementare tale programma nazionalmente per assicurare che prima della prescrizione, tutti i medici siano forniti di un pacchetto di informazioni che contenga quanto segue:

- Materiale educativo
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo ed Etichette

### **Principali elementi che devono essere inclusi nel materiale educativo**

#### **Epatotossicità**

- Istruire i pazienti relativamente al potenziale aumento degli enzimi epatici, all'importanza tanto del monitoraggio mensile dei valori di laboratorio di ALT e AST, quanto dei segni e dei sintomi associati a danno epatico (ad esempio ittero).
- Misurare ALT, AST e bilirubina sieriche prima di iniziare Revolade, ogni 2 settimane durante l'aggiustamento della dose e mensilmente dopo il raggiungimento di una dose stabile.
- Interrompere Revolade se i livelli di ALT aumentano ( $\geq 3$  volte il limite normale superiore [ULN]) e sono:
  - progressivi, o
  - persistono per  $\geq 4$  settimane, o
  - sono accompagnati da un aumento della bilirubina diretta, o
  - sono accompagnati da sintomi clinici di danno epatico o evidenze di scompenso epatico.
- La somministrazione a pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave deve essere effettuata con cautela e sotto attento monitoraggio a causa dell'aumento dell'esposizione al medicinale.

#### **Eventi tromboembolici**

- Eltrombopag non deve essere usato nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta. Se si ritiene necessario l'uso di eltrombopag, la dose iniziale deve essere di 25 mg una volta al giorno.
- Istruire i pazienti con PTI cronica e con fattori di rischio noti per eventi tromboembolici (ad esempio Fattore V di Leiden, deficit di ATIII, sindrome antifosfolipidica) relativamente ai potenziali eventi tromboembolici.
- Istruire i pazienti relativamente alla malattia epatica cronica ed al rischio di eventi tromboembolici.
- Una riduzione della dose è raccomandata nei pazienti con conta piastrinica tra 150.000-250.000/microlitro.
- Revolade deve essere interrotto se la conta piastrinica aumenta a  $> 250.000$ /microlitro. Una volta che la conta piastrinica è  $< 100.000$ /microlitro, iniziare di nuovo la terapia ad una dose giornaliera ridotta.

#### **Posologia**

- Istruire i pazienti sulla somministrazione appropriata di Revolade (ad esempio titolazione di Revolade, interazioni cibo-farmaco, raccomandazioni per il dosaggio in popolazioni speciali [ad esempio est-asiatici]).

- Conoscenza da parte dei prescrittori delle indicazioni autorizzate e delle avvertenze associate alle popolazioni dove non è indicato (ad esempio l'uso non è raccomandato nei bambini, nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento, in altri usi fuori indicazione).

### **Interazioni con il cibo**

- Istruire i pazienti relativamente alle potenziali interazioni cibo-farmaco (come la chelazione con cationi polivalenti quali ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco). Antiacidi, prodotti caseari ed altri prodotti contenenti cationi polivalenti, come i supplementi minerali, devono essere somministrati almeno a quattro ore di distanza dalla somministrazione di Revolade, per evitare una significativa riduzione dell'assorbimento di Revolade dovuta alla chelazione.
- Assistere il paziente nello sviluppo di un piano per somministrare Revolade ogni giorno ad un'ora che sia compatibile con il programma giornaliero del singolo paziente.

### **Ricomparsa della trombocitopenia**

- Istruire i pazienti relativamente al rischio potenziale di sanguinamenti dopo l'interruzione del trattamento (inclusa l'incidenza negli studi clinici e la probabilità di ricomparsa della trombocitopenia dopo la cessazione del trattamento).
- A seguito dell'interruzione di Revolade, la conta piastrinica ritorna ai livelli basali entro 2 settimane nella maggior parte dei pazienti, il che aumenta il rischio di sanguinamenti e in alcuni casi porta a sanguinamenti.
- Monitorare settimanalmente la conta piastrinica per 4 settimane dopo l'interruzione di Revolade.

### **Aumento delle fibre di reticolina nel midollo osseo**

- Istruire i pazienti relativamente alla potenziale formazione di fibre di reticolina nel midollo osseo.
- Informazioni di base sulla reticolina nel midollo osseo (quali le percentuali di base di reticolina nel midollo osseo nei pazienti con PTI e l'incidenza osservata e il potenziale meccanismo d'azione del deposito di reticolina in risposta a Revolade).
- Prima di iniziare Revolade, esaminare attentamente lo striscio di sangue periferico per stabilire un livello di base delle anomalie morfologiche cellulari.
- A seguito della identificazione di una dose stabile di Revolade, effettuare mensilmente una conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi.
- Se si osservano cellule immature o displastiche, esaminare lo striscio di sangue periferico per la presenza di nuove anomalie morfologiche o di un peggioramento delle stesse (ad esempio, globuli rossi a goccia (dacriociti) e nucleati, globuli bianchi immaturi) o citopenia.
- Se il paziente presenta nuove anomalie morfologiche o un peggioramento delle stesse o citopenia, interrompere il trattamento con Revolade e prendere in considerazione una biopsia midollare, comprensiva della valutazione per la fibrosi.

### **Emopatie neoplastiche maligne**

- La diagnosi di PTI nei pazienti adulti ed anziani deve essere confermata escludendo altre patologie che presentano trombocitopenia. Si deve prendere in considerazione di effettuare un aspirato e una biopsia midollare durante il corso della malattia e del trattamento, particolarmente nei pazienti al di sopra dei 60 anni di età, con sintomi sistemici o segni anomali.
- Istruire i pazienti relativamente al rischio teorico di emopatie neoplastiche maligne con agonisti del recettore della trombopoietina.
- L'importanza di non usare Revolade al di fuori del contesto autorizzato, a meno non sia in ambito di uno studio clinico.

**Potenziale uso fuori indicazione**

- Non è stato stabilito il rischio-beneficio del trattamento della trombocitopenia nelle popolazioni di pazienti non PTI.
- Non è stato stabilito il rischio-beneficio di Revolade nella PTI pediatrica.