

ANEXO

**CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO
MEDICAMENTO A SER IMPLEMENTADAS PELOS ESTADOS MEMBROS**

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO A SER IMPLEMENTADAS PELOS ESTADOS MEMBROS

Os Estados Membros devem assegurar que todas as condições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento, descritas seguidamente, são implementadas:

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar os detalhes de um programa educacional com as Autoridades nacionais competentes e deverá implementar esse programa a nível nacional para assegurar que, previamente à prescrição, todos os médicos recebem um conjunto de informação para profissionais de saúde, contendo:

- Material educacional
- Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo e rotulagem

Elementos essenciais a serem incluídos no material educacional

Hepatotoxicidade

- Informar os doentes sobre o potencial para elevação das enzimas hepáticas, importância da monitorização mensal da GPT e GOT, bem como dos sinais e sintomas associados com lesão hepática (p. ex. Icterícia).
- Doseamentos séricos da GPT, GOT e bilirrubina antes de iniciar Revolade, a cada 2 semanas durante a fase de ajuste de dose e mensalmente após estabelecimento de uma dose estável.
- Interrromper Revolade se os níveis de GPT aumentarem ($\geq 3x$ o limite máximo normal) e forem:
 - Progressivos, ou
 - Persistentes por > 4 semanas, ou
 - Acompanhados por aumento da bilirrubina directa, ou
 - Acompanhados por sintomas de lesão hepática ou evidência de descompensação hepática.
- A administração a doentes com disfunção hepática moderada a grave deve ser feita com precaução e cuidadosa monitorização devido a aumento da exposição ao medicamento.

Episódios tromboembólicos

- O eltrombopag não deve ser utilizado em doentes com disfunção hepática moderada a grave, a menos que o benefício esperado compense o risco identificado de trombose da veia porta. Se o uso de eltrombopag for considerado necessário, a dose inicial deverá ser de 25 mg uma vez por dia.
- Informar os doentes sobre o potencial para episódios tromboembólicos em doentes com PTI crónica e nos que têm factores de risco conhecidos para episódios tromboembólicos (p. ex. Factor V leiden, deficiência ATIII, síndrome antifosfolípido).
- Informar os doentes sobre doença hepática crónica e risco de episódios tromboembólicos.
- Recomenda-se redução da dose em doentes com contagem de plaquetas entre 150.000-250.000/ μ l.
- Revolade deve ser interrompido se a contagem de plaquetas aumenta $>250.000/\mu$ l. A terapêutica deve ser reiniciada a uma dose diária reduzida assim que a contagem de plaquetas for $< 100.000/\mu$ l.

Posologia

- Informar os doentes sobre a administração correcta de Revolade (p. ex. Titulação de Revolade, interações com alimentos-medicamentosas, recomendações posológicas para populações especiais [p. ex. asiáticos orientais]).
- Informar os prescriptores da indicação aprovada e advertências associadas às populações não-indicadas (p. ex. Não é recomendada a utilização em crianças, grávidas ou lactantes, ou outras utilizações não aprovadas).

Interações com alimentos

- Informar os doentes sobre as potenciais interacções com alimentos-medicamentos (i.e. quelação com catiões polivalentes como o ferro, cálcio, magnésio, alumínio, selénio e zinco). Os antiácidos, os lacticínios e outros produtos contendo catiões polivalentes, como os suplementos minerais, devem ser administrados com pelo menos 4 horas de intervalo da administração de Revolade por forma a evitar uma redução significativa da absorção de Revolade devido a quelação.
- Ajudar o doente a desenvolver um plano para administração de Revolade a uma hora do dia que se adeque às suas actividades diárias.

Recorrência de Trombocitopenia

- Informar os doentes sobre o risco potencial de hemorragia após interrupção do tratamento (incluir incidência nos ensaios clínicos e probabilidade de recorrência da trombocitopenia após interrupção do tratamento).
- Após descontinuação de Revolade a contagem de plaquetas volta aos valores iniciais em 2 semanas, na maioria dos doentes, o que aumenta o risco de hemorragia e, nalguns casos, poderá levar a hemorragia.
- Monitorizar a contagem de plaquetas semanalmente durante 4 semanas, após descontinuação de Revolade.

Aumento das fibras de reticulina na medula óssea

- Informar os doentes sobre a potencial formação de fibras de reticulina da medula óssea.
- Informação sobre os valores basais de reticulina na medula óssea (i.e. valores iniciais de reticulina na medula óssea de doentes com PTI e a incidência observada e o potencial mecanismo de acção da deposição de reticulina em resposta a Revolade).
- Antes de iniciar Revolade, examinar cuidadosamente o esfregaço de sangue periférico para estabelecimento de um nível basal de anomalias morfológicas celulares.
- Após estabelecimento de uma dose estável de Revolade, fazer mensalmente um hemograma completo com contagem diferencial de glóbulos brancos.
- No caso de se observarem células imaturas ou displásicas, proceder ao exame de esfregaço de sangue periférico para pesquisa de novas alterações morfológicas ou seu agravamento (p.ex. eritrócitos nucleados ou em forma de lágrima, glóbulos brancos imaturos ou citopenia(s)).
- Se o doente desenvolver novas anomalias morfológicas, o seu agravamento ou citopenia, o tratamento com eltrombopag deverá ser descontinuado e deverá considerar-se uma biópsia da medula óssea, incluindo coloração para a fibrose.

Alterações hematológicas malignas

- O diagnóstico de PTI em doentes adultos e idosos, deve ser confirmado pela exclusão de outras patologias clínicas com trombocitopenia. Deve considerar-se a realização de biópsia ao aspirado de medula óssea durante o curso da doença e do tratamento, particularmente em doentes com idade superior a 60 anos, nos doentes com sintomas sistémicos ou nos doentes com sinais anómalos.
- Informar os doentes sobre o risco teórico de alterações hematológicas malignas com agonistas dos receptores da trombopoietina.
- A importância de não utilizar Revolade fora do contexto em que foi aprovado, a não ser em ensaios clínicos.

Potencial para utilização não aprovada

- O risco-benefício para o tratamento da trombocitopenia em populações de doentes não PTI, não foi estabelecido.
- O risco-benefício de Revolade em doentes pediátricos com PTI não foi estabelecido.