

**ANEXO**

**CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL  
MEDICAMENTO PARA IMPLEMENTACIÓN POR LOS ESTADOS MIEMBROS**

## **CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO PARA IMPLEMENTACIÓN POR LOS ESTADOS MIEMBROS**

Los Estados Miembros deben asegurar que todas las condiciones relativas al uso seguro y eficaz de los medicamentos que se describen a continuación son implementadas:

El TAC acordará con las Autoridades Nacionales Competentes los detalles de un programa educacional controlado y deberá instaurar el programa a nivel nacional para asegurar que, antes de la prescripción, todos los médicos hayan recibido un dossier de información dirigida a profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- Material educacional
- Resumen de las Características del Producto (RCP), Prospecto y Material de acondicionamiento

### **Elementos clave para ser incluidos en el material educacional**

#### **Hepatotoxicidad**

- Educar a los pacientes sobre el potencial de elevación de enzimas hepáticas, sobre la importancia de hacer un control de laboratorio mensual de ALT y AST, así como los signos y síntomas asociados con daño hepático (por ej. ictericia).
- Medir los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente tras fijar la dosis estable.
- Interrumpir el tratamiento con Revolade si los niveles de ALT aumentan ( $\geq 3X$  el límite superior normal (ULN)) y son:
  - progresivos, o
  - persistentes durante  $\geq 4$  semanas, o
  - acompañados de bilirrubina directa aumentada, o
  - acompañados de síntomas de daño hepático o evidencia de descompensación hepática
- La administración a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debe realizarse con precaución y se debe hacer un seguimiento estrecho debido al aumento de la exposición al medicamento.

#### **Acontecimientos tromboembólicos**

- No se recomienda utilizar el trombolítico en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Si se considera necesario el uso de trombolítico, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día.
- Educar a los pacientes sobre el potencial de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con PTI crónica y con factores de riesgo conocidos de acontecimientos tromboembólicos (por ej. Factor V Leiden, deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico).
- Educar a los pacientes sobre la enfermedad hepática crónica y el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.
- Se recomienda una reducción de dosis en pacientes con recuentos de plaquetas entre 150.000/ $\mu$ l - 250.000/ $\mu$ l.
- Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los recuentos de plaquetas aumentan a  $> 250.000/\mu$ l. En el momento que el recuento de plaquetas sea  $\leq 100.000/\mu$ l, reiniciar el tratamiento a una dosis diaria reducida.

#### **Posología**

- Educar a los pacientes sobre la administración adecuada de Revolade (por ej. ajuste de dosis de Revolade, interacción alimento-fármaco, recomendaciones de dosis para poblaciones especiales (por ej. Este Asiático)).

- Concienciar a los prescriptores sobre la indicación y las advertencias asociadas con poblaciones en las que no está indicado (por ej. no recomendado para uso en niños, embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, otros usos fuera de indicación).

### **Interacciones con los alimentos**

- Educar a los pacientes sobre la potencial interacción alimento-fármaco (por ej. formación de quelatos con cationes polivalentes como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc). Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como suplementos minerales, deben administrarse al menos con cuatro horas de diferencia con la dosis de Revolade para evitar una reducción significativa en la absorción de Revolade debido a la quelación.
- Ayudar a los pacientes en el desarrollo de un plan para administrar Revolade a una hora del día adecuada para el paciente.

### **Reaparición de trombocitopenia**

- Educar a los pacientes sobre el potencial riesgo de sangrado tras la interrupción del tratamiento (incluye incidencia en los ensayos clínicos y probabilidad de reaparición de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento).
- En la mayoría de los pacientes, tras la interrupción de tratamiento con Revolade, los recuentos de plaquetas vuelven a los niveles basales en 2 semanas lo que aumenta el riesgo de sangrado y en algunos casos puede conducir a sangrado.
- Se debe monitorizar los recuentos de plaquetas semanalmente durante 4 semanas tras la interrupción del tratamiento con Revolade.

### **Aumento de fibras de reticulina en médula ósea**

- Educar a los pacientes sobre el potencial de formación de fibras de reticulina en médula ósea.
- Información sobre antecedentes de reticulina en médula ósea (por ej. grado previo de reticulina en médula ósea en pacientes con PTI y la incidencia observada y el potencial mecanismo de acción de la sedimentación de reticulina en respuesta a Revolade).
- Antes de iniciar el tratamiento con Revolade, examinar estrechamente los frotis de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías morfológicas celulares.
- Tras la identificación de una dosis estable de Revolade, realizar mensualmente un recuento sanguíneo completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos.
- Si se observan células inmaduras o displásicas, se debe examinar el frotis de sangre periférica para detectar anomalías morfológicas nuevas o un empeoramiento (p. ej. dacriocitos y eritrocitos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenia(s).
- Si el paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o hay un empeoramiento o citopenia(s), se debe interrumpir el tratamiento con Revolade y considerar hacer una biopsia de médula ósea, incluyendo una tinción para detectar fibrosis.

### **Neoplasias hematológicas**

- El diagnóstico de PTI en adultos y ancianos se debe haber confirmado mediante la exclusión de otras entidades clínicas que se presentan con trombocitopenia. Se debe estudiar la posibilidad de realizar un aspirado y una biopsia de médula ósea durante el curso de la enfermedad y el tratamiento, particularmente en pacientes mayores de 60 años, en aquellos pacientes que tengan síntomas sistémicos o signos anómalos.
- Educar a los pacientes sobre el potencial riesgo de neoplasias hematológicas con agonistas del receptor de trombopoyetina.
- Señalar la importancia de no utilizar Revolade fuera del contexto de la autorización, a menos que sea en un ensayo clínico.

### **Potencial de uso fuera de indicación**

- No se ha establecido el riesgo/beneficio del tratamiento de la trombocitopenia en pacientes que no tienen PTI.
- No se ha establecido el riesgo/beneficio de Revolade en PTI en p