



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament REVOLADE de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament REVOLADE (RMA version 06/2014).



GUIDE DU MEDECIN

REVOLADE en thrombopénie et VHC

(virus de l'hépatite C)

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire REVOLADE. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique «notices et RCP».

But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities) :

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients). Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de REVOLADE et doivent comporter les parties importantes suivantes :

- Guide du médecin
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Principaux éléments du matériel de formation

Hépatotoxicité

- Sensibiliser 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.
- Mesurer les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine sériques avant l'initiation du traitement, toutes les 2 semaines en phase d'adaptation, 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) 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.

Événements thrombo-emboliques chez les patients infectés par le VHC

- Les patients thrombopéniques ayant une infection par le VHC doivent débuter eltrombopag à une dose de 25 mg une fois par jour.
- Sensibiliser les patients thrombopéniques ayant une infection chronique par le VHC sur le risque d'événements thrombo-emboliques, en particulier l'augmentation de l'incidence de thrombose veineuse portale et sur les facteurs de risque connus d'événements thrombo-emboliques.
- Chez les patients thrombopéniques ayant une infection chronique par le VHC, il n'y a pas eu de relation temporelle spécifique entre le début du traitement et la survenue d'un événement thrombo-embolique. Les événements thrombo-emboliques ont été plus fréquents chez les patients âgés de > 60 ans et chez les patients ayant un taux d'albumine en dessous de 35 g/l.
- Une diminution de dose est recommandée chez les patients thrombopéniques ayant une infection chronique par le VHC dont le taux de plaquettes est compris entre 100 000 - 150 000/ μ l.
- REVOLADE doit être interrompu si le taux de plaquettes augmente > 150 000/ μ l. Une fois que le taux de plaquettes est revenu < 100 000/ μ l, réintroduire le traitement à une dose quotidienne réduite.

Posologie

- Sensibiliser les patients sur l'administration appropriée de REVOLADE.
- 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.

Interactions avec la nourriture

- Sensibiliser les patients sur les interactions potentielles nourriture-médicament. Les antiacides, 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.
- 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

- Sensibiliser les patients sur le risque potentiel de saignement après l'arrêt du traitement.
- 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

- Donner une information sur la réticuline présente dans la moelle osseuse.
- 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 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.

Utilisation hors AMM : mises en garde

- Le rapport bénéfice/risque du traitement de la thrombopénie dans les populations de patients en dehors des indications enregistrées n'a pas été établi.
- Le rapport bénéfice/risque de REVOLADE dans la population pédiatrique ayant une thrombopénie associée à une infection par le VHC n'a pas été établi. La population pédiatrique est définie par des personnes âgées de 0 à 18 ans.

Décompensation hépatique (utilisation en association avec l'interféron)

- Les patients avec une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose peuvent avoir un risque plus élevé de décompensation hépatique d'un traitement antiviral par interféron-alfa.
- Sensibiliser les patients thrombopéniques ayant une infection chronique par le VHC sur le fait que des événements suggérant une décompensation hépatique ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par eltrombopag/interféron/ribavirine.
- Les patients thrombopéniques ayant une infection chronique par le VHC avec un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou avec un score « Model for End Stage Liver Disease » (« MELD ») ≥ 10 à l'initiation avaient un risque plus élevé de décompensation hépatique lors d'un traitement par eltrombopag/interféron/ribavirine. Les patients présentant ces signes doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes de décompensation hépatique.

Evénements indésirables d'issue fatale chez les patients thrombopéniques avec une infection par le VHC

- Parmi les patients thrombopéniques avec une infection chronique par le VHC, les patients qui reçoivent un traitement antiviral en association avec eltrombopag peuvent avoir un risque plus élevé d'événements indésirables d'issue fatale, en particulier ceux ayant un pronostic le plus défavorable, à savoir : Score MELD ≥ 10 ou Albumine ≤ 35 g/l.
- Sensibiliser les patients ayant un pronostic le plus défavorable, sur le risque augmenté d'événements indésirables d'issue fatale, en particulier une décompensation hépatique (insuffisance hépatique, ascites, encéphalopathie et hémorragie variqueuse), des complications infectieuses et ischémiques.
- Le traitement par eltrombopag doit être arrêté si des signes et des symptômes évocateurs d'événements thrombotiques et de décompensation hépatique surviennent.

Ce guide d'information a pour but de vous aider à mieux connaître le profil de sécurité de REVOLADE, les conditions d'adaptation posologique, les critères d'arrêt du traitement, les modalités de surveillance et les conduites à tenir en cas d'effets indésirables. Le prescripteur doit discuter avec son patient des bénéfices et des risques de REVOLADE dans le cadre du traitement de sa maladie et doit s'assurer de la bonne compréhension des informations délivrées.

Sommaire – REVOLADE en thrombopénie et VHC

A/ Introduction.....	5
B/ Adaptation posologique et arrêt du traitement ¹	6
C/ Profil de sécurité.....	7
1. Décompensation hépatique.....	7
2. Evènements thrombo-emboliques.....	8
3. Hépatotoxicité.....	10
4. Troubles oculaires.....	10
5. Saignements suite à l'arrêt du traitement.....	11
6. Formation de réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse.....	11
7. Effets indésirables avec issue fatale.....	11
8. Interactions alimentaires et principales interactions médicamenteuses.....	12
9. Utilisation hors-AMM dans des situations où le rapport bénéfice/risque n'a pas été étudié.....	13
D/ Surdosage.....	13
E/ Pack d'information pour les patients souffrant de thrombopénie et d'infection chronique par le VHC.....	14
<i>ANNEXE : Récapitulatif des surveillances.....</i>	<i>15</i>

A/ Introduction

REVOLADE (eltrombopag) est indiqué dans le traitement de la **thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC)**, lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron.¹



Ce guide est destiné à informer sur le médicament **REVOLADE dans le traitement thrombopénie chez le patient adulte infecté par le VHC** (*REVOLADE est également indiqué chez le patient adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements ou comme traitement de seconde intention chez le patient adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Pour cette indication, veuillez vous référer au « Guide du médecin : REVOLADE en PTI »*).

REVOLADE est un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R) qui interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain induisant la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des précurseurs de la moelle osseuse.^{1,2}

L'objectif du traitement par REVOLADE est **d'obtenir le taux plaquettaire cible requis pour initier un traitement antiviral**, et de le maintenir au-dessus du seuil associé à un risque hémorragique (> 50 000/ μ l) ou nécessitant une réduction de la dose d'interféron.¹

Au cours du programme de développement clinique de REVOLADE, la sécurité et la tolérance du produit ont été évaluées chez 1576 patients atteints de VHC²⁻³.

Enfants

En l'absence de données suffisantes, REVOLADE n'est pas recommandé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.¹

Grossesse et allaitement

REVOLADE n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.

Il n'existe pas de données sur le passage du principe actif ou des métabolites de REVOLADE dans le lait maternel. Le risque encouru par l'enfant allaité ne peut être exclu. Un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou le renoncement au traitement par REVOLADE, en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement par REVOLADE pour la mère.¹

B/ Adaptation posologique et arrêt du traitement¹

- La **dose initiale recommandée** de REVOLADE est de **25 mg une fois par jour**.
- La dose journalière ne doit pas excéder **100 mg**.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC, originaires de l'Asie de l'Est ou ayant une insuffisance hépatique légère.
- **La dose d'eltrombopag doit être adaptée par palier de 25 mg toutes les 2 semaines dans le but d'obtenir le taux plaquettaire cible requis pour initier et maintenir un traitement antiviral.** Le taux plaquettaire doit être contrôlé chaque semaine avant de débiter un traitement antiviral. Une chute du taux de plaquettes pouvant survenir à l'initiation du traitement antiviral, des adaptations immédiates de la dose d'eltrombopag doivent par conséquent être évitées.

Pendant le traitement antiviral, les doses d'eltrombopag doivent être adaptées de manière à éviter des réductions de dose d'interféron dues à une diminution du taux plaquettaire pouvant entraîner un risque de saignement pour les patients.

Le taux de plaquettes doit être contrôlé chaque semaine pendant le traitement antiviral jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable. Par la suite, des hémogrammes complets incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

L'objectif du traitement par REVOLADE n'est pas de normaliser le taux plaquettaire.

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
< 50 000/ μ l après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25 mg jusqu'à un maximum de 100 mg/jour.
De \geq 50 000/ μ l à \leq 100 000/ μ l	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag permettant d'éviter des diminutions de dose d'interféron.
De > 100 000/ μ l à \leq 150 000/ μ l	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie**.
> 150 000/ μ l	Arrêter REVOLADE et augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à deux fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à \leq 100 000/ μ l, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg*.

* Pour les patients recevant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, la réinitialisation du traitement à une dose de 25 mg un jour sur deux doit être envisagée.

** Le taux de plaquettes pouvant chuter à l'initiation du traitement antiviral, des diminutions immédiates de la dose d'eltrombopag doivent par conséquent être évitées.

- Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. REVOLADE doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une fonction rénale altérée en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine.

Arrêt du traitement

- Si après 2 semaines de traitement par REVOLADE à la posologie de 100 mg, le taux de plaquettes requis pour initier le traitement antiviral n'est pas obtenu, eltrombopag doit être arrêté.
- Le traitement par REVOLADE doit être arrêté lorsque le traitement antiviral est arrêté sauf justification contraire. Des réponses excessives du taux de plaquettes ou des anomalies hépatiques sévères nécessitent également l'arrêt de REVOLADE.

Veillez également vous référer à la rubrique 4.2 du RCP ci-joint pour une information complète concernant la posologie.

C/ Profil de sécurité

Les chapitres suivants décrivent les risques les plus importants associés au traitement par REVOLADE et la conduite à tenir pour prévenir ou gérer au mieux ces effets indésirables.

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de REVOLADE :

En Belgique : *au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et trois fois par an via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@afmps.be.*

Au Luxembourg : *au Ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg (Division de la Pharmacie et des Médicaments au numéro de fax +35 2 24795615 ou par courrier postal) ou au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (au numéro de fax +33 3 83 27 60 ou crpv@chu-nancy.fr).*

1. Décompensation hépatique

Les patients ayant une infection chronique par le VHC sont à risque de développer une décompensation hépatique lors d'un traitement concomitant antiviral à base d'interféron.¹ Dans les études cliniques de Phase III, l'incidence de la décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, péritonite bactérienne spontanée) était plus élevée chez les patients traités par REVOLADE que dans le groupe placebo.¹ Le traitement précoce des événements suggérant une décompensation hépatique est recommandé.



Les patients doivent être informés du **risque de décompensation hépatique** lors du traitement avec REVOLADE.

Il est nécessaire de recommander au patient d'arrêter REVOLADE et le traitement antiviral et de **consulter immédiatement un médecin** s'il développe l'un des symptômes suivants :

Somnolence	Leuconychie
Hyperventilation	Œdème périphérique
Astérisis	Meurtrissure
Aggravation d'une jaunisse	Tout saignement (en particulier hématomèse suggérant des varices oesophagiales)
Ascites	

Incidence

Au cours du programme de développement clinique de REVOLADE, les ascites et les encéphalopathies hépatiques ont été classifiées comme « fréquentes », se produisant chez au moins 1 % mais pas plus de 10 % des patients. Dans les études cliniques de Phase III, une décompensation hépatique a été rapportée chez 11% des patients traités par REVOLADE et 6 % des patients recevant le placebo.¹

Quels sont les patients à risque ?

Les patients ayant une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose peuvent être à risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent le traitement par interféron alfa. Dans les études REVOLADE de Phase III, il y avait un risque trois fois plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable d'issue fatale chez les patients atteints de maladie hépatique avancée (définie par un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou par un score MELD* ≥ 10 à l'initiation).¹ De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) étaient modestes chez ces patients par rapport aux résultats obtenus chez les patients sans maladie hépatique avancée.¹



REVOLADE ne doit être initié que par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hépatite C avancée, après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients présentant ces facteurs de risque doivent être étroitement surveillés.

Traitement

Les patients présentant des symptômes suggérant une décompensation hépatique doivent être pris en charge dans des unités hépatiques expérimentées dans la prise en charge des maladies hépatiques avancées. REVOLADE doit être arrêté si le traitement antiviral est arrêté en raison d'une décompensation hépatique.

* MELD = Model for End-Stage Liver Disease

2. Evènements thrombo-emboliques

Des évènements thrombo-emboliques (ETE) peuvent survenir chez des patients ayant une infection chronique par le VHC. Les patients souffrant d'une maladie hépatique avancée ont un risque plus élevé de thrombose veineuse portale.³



Les patients doivent être informés du **risque élevé d'ETE ainsi que des facteurs de risque**. Il est nécessaire de recommander au patient de **consulter immédiatement un médecin** s'il développe des signes suggérant un ETE tels que :

Gonflement, douleur ou sensibilité dans les jambes

Essoufflement soudain accompagné de douleur thoracique et de tachypnée

Douleur abdominale, augmentation du volume abdominal ou présence de sang dans les selles

Incidence

Dans les études cliniques de Phase III, des ETE ont été rapportés chez 4 % des patients traités par REVOLADE et chez 1% des patients ayant reçu le placebo.¹ Aucune relation temporelle spécifique entre le début du traitement et la survenue de l'ETE n'a été observée.¹ La thrombose veineuse portale était l'ETE le plus fréquent dans les deux groupes de traitement (2 % chez les patients traités par REVOLADE *versus* < 1 % pour le groupe placebo).¹

Quels sont les patients à risque ?

Les facteurs de risque thrombo-embolique incluent, mais sont non limités à, des facteurs héréditaires (ex : Facteur V de Leiden) ou acquis (ex : déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides), un âge avancé, des immobilisations prolongées, les tumeurs malignes, les contraceptifs et les traitements hormonaux de substitution, une chirurgie, un traumatisme, l'obésité et le tabagisme.¹

Dans les études cliniques de Phase III, les patients ayant un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 avaient un risque deux fois plus élevé d'ETE que ceux avec des taux plus élevés d'albumine, les patients âgés de ≥ 60 ans avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport aux patients plus jeunes.



- ➔ REVOLADE ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. De tels patients doivent être étroitement surveillés.
- ➔ Un surdosage avec REVOLADE peut entraîner une élévation du taux plaquettaire et augmenter le risque d'ETE.

Surveillance additionnelle

Pendant le traitement, le taux de plaquettes doit être contrôlé chaque semaine jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable (normalement autour de 50.000 - 75.000/ μ l). Par la suite, ce taux est contrôlé mensuellement.¹ La dose de REVOLADE doit être diminuée par paliers de 25 mg si le taux plaquettaire dépasse 100.000/ μ l, et le traitement interrompu si il dépasse 150.000/ μ l.¹

Le traitement pourra être réinitié à une dose réduite lorsque le taux plaquettaire sera revenu à $\leq 100\ 000$ / μ l.¹

Traitement

Le traitement par REVOLADE devra être stoppé immédiatement chez les patients présentant les symptômes d'un ETE. De tels patients doivent être pris en charge dans des unités hépatiques expérimentées dans la prise en charge des patients cirrhotiques présentant une thrombose veineuse portale ou un autre ETE. Le traitement des ETE inclut les antagonistes de la vitamine K ou les héparines de faible poids moléculaire et/ou une revascularisation interventionnelle.

Le traitement par REVOLADE doit être réinstauré à la dose la plus faible possible après une évaluation clinique approfondie des bénéfices attendus de continuer le traitement par REVOLADE par rapport au risque de présenter de nouveaux ETE et/ou d'autres effets indésirables.

3. Hépatotoxicité

L'hyperbilirubinémie est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par ribavirine⁴ et les études cliniques ont démontré que REVOLADE pouvait entraîner des modifications de la fonction hépatobiliaire.¹ La plupart des patients recevant REVOLADE en association avec un traitement antiviral présenteront une hyperbilirubinémie indirecte.¹



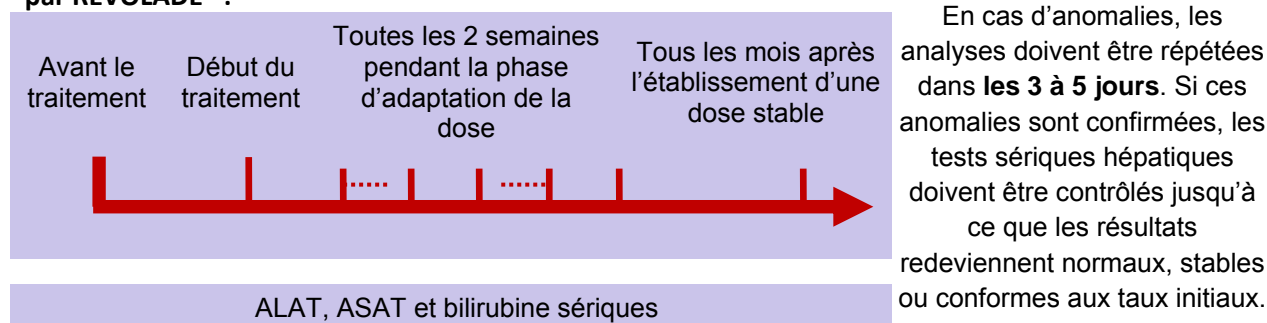
Les patients doivent être informés des éventuelles anomalies hépatiques et de l'importance de la surveillance biologique.

Incidence

L'hyperbilirubinémie et la jaunisse ont été classifiées comme des effets indésirables « fréquents », se produisant chez au moins 1 % mais pas plus de 10 % des patients.¹ Dans les études cliniques de Phase III, un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN (limite supérieure de la normale) a été rapporté chez 76 % des patients traités par REVOLADE et chez 50 % des patients recevant un placebo.¹

Surveillance additionnelle

Les tests hépatiques doivent être contrôlés préalablement et régulièrement chez les patients traités par REVOLADE¹ :



À quel moment faut-il arrêter REVOLADE ?

Le traitement par REVOLADE doit être arrêté si les taux d'ALAT sont supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale et sont :

Progressifs	OU	Persistants pendant ou plus de 4 semaines	OU	Associés à une augmentation de la bilirubine directe	OU	Accompagnés de symptômes cliniques de lésion hépatique ou d'une décompensation hépatique
-------------	-----------	---	-----------	--	-----------	--

4. Troubles oculaires

Dans les études cliniques chez les patients infectés par le VHC recevant un traitement à base d'interféron, la progression de cataracte(s) préexistante(s) au moment de l'initiation ou la survenue de cataractes a été rapportée chez 8 % des patients recevant REVOLADE et chez 5 % des patients du groupe placebo.¹ Des hémorragies rétinienne, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez des patients recevant de l'interféron et REVOLADE.¹



Il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière ophtalmique des patients.

5. Saignements suite à l'arrêt du traitement

Dans les études cliniques de Phase III, des saignements gastro-intestinaux ont été rapportés suite à l'arrêt de l'interféron, de la ribavirine et de REVOLADE.¹ Après l'arrêt du traitement, les patients doivent être surveillés pour tout signe ou symptôme de saignement gastro-intestinal.



Les patients doivent être informés du risque de saignement et les taux plaquettaires doivent être surveillés de façon hebdomadaire pendant les 4 semaines suivant l'arrêt de REVOLADE.¹

6. Formation de réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse

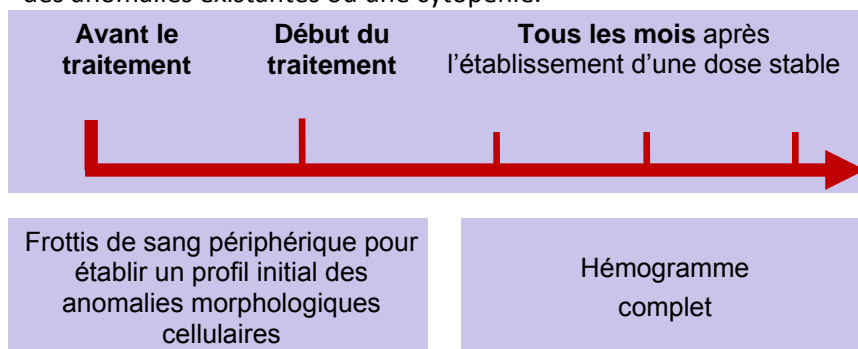
REVOLADE, comme tout autre agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO), peut augmenter le risque de développement ou d'augmentation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse.¹

Incidence

Au cours du programme de développement clinique «VHC» de REVOLADE, aucun patient n'a présenté d'anomalies cliniquement significatives de la moelle osseuse ou d'éléments cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse.¹

Surveillance additionnelle

Les patients traités par REVOLADE doivent bénéficier d'une surveillance hématologique régulière¹ et doivent être informés des risques d'apparition potentielle de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.¹ 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 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.

7. Effets indésirables avec issue fatale

Les patients thrombopéniques ayant une infection chronique par le VHC, recevant REVOLADE en association avec un traitement à base d'interféron, ont un risque accru d'événements indésirables avec issue fatale.¹



Les patients ayant le pronostic le plus défavorable (défini par un taux bas d'albumine ≤ 35 g/l ou un score « MELD » ≥ 10) doivent être informés du risque augmenté d'événements indésirables d'issue fatale, en particulier une décompensation hépatique (insuffisance hépatique, ascites, encéphalopathie et hémorragie variqueuse), des complications infectieuses et ischémiques.

Quels sont les patients à risque ?

Les patients particulièrement à risque sont ceux qui présentent le diagnostic le plus faible, tel qu'une maladie hépatique avancée (taux bas d'albumine ≤ 35 g/l et un score « MELD » ≥ 10).

Traitement

Dans les études cliniques de Phase III, les bénéfices du traitement avec REVOLADE étaient modestes chez les patients présentant le diagnostic le plus défavorable (plus particulièrement ceux avec un taux initial d'albumine ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe.¹ Le traitement par REVOLADE chez ces patients doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hépatite C avancée et uniquement lorsque les risques de thrombopénie ou de suspension du traitement antiviral sont supérieurs aux risques d'un traitement avec REVOLADE.¹

Le traitement par REVOLADE devra être arrêté en cas de signes ou symptômes suggérant des ETE ou en cas de décompensation hépatique (voir rubriques correspondantes : 1. *Décompensation hépatique*/ 2. *Evènements thrombo-emboliques*).

8. Interactions alimentaires et principales interactions médicamenteuses

Les cations polyvalents, notamment le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc réduisent de façon importante l'absorption de REVOLADE.¹

→ Par conséquent, les produits contenant des cations polyvalents (antiacides, les produits laitiers et autres produits tels que des compléments minéraux) ne doivent pas être administrés **au cours des 4 heures qui précèdent et qui suivent** la prise de REVOLADE.¹

→ En cas de traitement par antiacides, il faut envisager une heure de prise différente ou un médicament ne contenant pas de cations métalliques.¹

Interaction avec la nourriture

Il a été démontré que les aliments contenant un taux de calcium modéré ou élevé diminuent l'exposition à REVOLADE.¹ Les patients doivent être informés qu'il ne faut consommer que des aliments contenant peu (< 50 mg) ou de préférence pas de calcium dans les 4 heures précédant ou suivant la prise de REVOLADE.¹



Les patients doivent être informés des interactions alimentaires.

Il convient de discuter avec le patient de l'heure de prise la plus adaptée, en fonction de ses habitudes alimentaires. Le « Guide d'accompagnement pour les patients » de REVOLADE fournit des informations supplémentaires sur la planification des repas.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase¹

REVOLADE est un inhibiteur du transporteur OATP1B1, et un substrat et inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). La co-administration de REVOLADE avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase tels que la rosuvastatine, la pravastatine, la simvastatine et la lovastatine doit se faire avec prudence car l'exposition à ces médicaments peut être augmentée. Lors d'une administration concomitante avec REVOLADE, une dose réduite de statines doit être envisagée.

9. Utilisation hors-AMM dans des situations où le rapport bénéfice/risque n'a pas été étudié

Il est important de rappeler que le rapport bénéfice/risque de REVOLADE a été seulement établi :

- pour le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C¹
- chez le patient adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements ou comme traitement de seconde intention chez le patient adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée¹

REVOLADE ne doit pas être utilisé pour le des thrombopénies chimio-induites et des syndromes myélodysplasiques.¹

Le rapport bénéfice/risque de REVOLADE dans la population pédiatrique ayant une thrombopénie associée à une infection par le VHC n'a pas été établi. La population pédiatrique est définie par des personnes âgées de 0 à 18 ans.

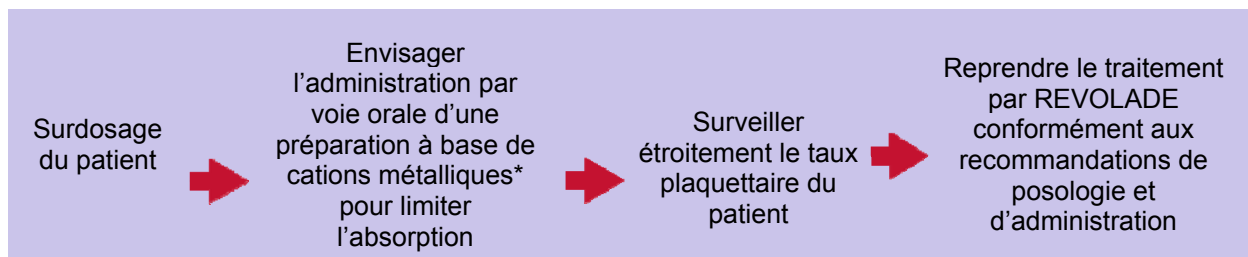


Pour l'utilisation de REVOLADE chez les adultes atteints de PTI chronique, veuillez vous référer au « **Guide du médecin : REVOLADE en PTI** »

D/ Surdosage

En cas de survenue d'un surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thrombo-emboliques.

En cas de surdosage, les étapes suivantes doivent être respectées :¹



*Les préparations contenant des cations métalliques tels que le calcium, le magnésium ou l'aluminium, chélatent avec REVOLADE et limitent l'absorption.

Veuillez vous référer au RCP ci-joint pour une information complète concernant les mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (rubrique 4.4) ou les effets indésirables (rubrique 4.8).

E/ Pack d'information pour les patients souffrant de thrombopénie et d'infection chronique par le VHC

Pour une optimisation des conditions « RMA », en pratique, le médecin **doit remettre à chaque patient souffrant de thrombopénie et de VHC** un pack d'information qui pourra aider le patient tout au long du traitement avec REVOLADE.

Ce pack contient un guide d'accompagnement ainsi qu'une copie de la notice. Le guide a pour but d'aider le patient à mieux comprendre son traitement et de l'informer sur les données de sécurité importantes. Il comprend également des exemples de planification des repas.



Veillez remettre un pack d'information à chaque patient!



Veillez commander à temps des exemplaires supplémentaires :

Votre PACK EDUCATIF contient 1 « Pack d'information pour les patients souffrant de thrombopénie et d'infection chronique par le VHC ». Des exemplaires supplémentaires peuvent être obtenus via le département MEDICAL Information de GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a. :

TEL : Belgique : 010/85 85 00 – Luxembourg : 0032 10/85 85 00

Mail : be.medinfo@gsk.com

Des packs d'information pour les patients en néerlandais et en allemand sont également disponibles. Veuillez spécifier la langue lors de votre commande.

ANNEXE : Récapitulatif des surveillances

Avant la phase de traitement	Initiation de REVOLADE	Phase d'adaptation posologique	Phase de stabilisation de la dose
		Hémogramme (une fois par semaine)	Hémogramme (une fois par mois)
Surveillance hépatique*		Surveillance hépatique (toutes les 2 semaines)	Surveillance hépatique (une fois par mois)
Frottis de sang périphérique		Frottis de sang périphérique (une fois par semaine)	Frottis de sang périphérique (une fois par mois)
Surveillance ophtalmologique (cataractes)		Surveillance ophtalmologique (cataractes)	

*Surveillance hépatique: ALAT, ASAT et bilirubine sérique.

Références bibliographiques :

1. REVOLADE Résumé des caractéristiques du produit, version juin 2014.
2. McHutchison JG, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2227–2236.
3. Giannini EG, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:669–678.
4. Ribavirin Summary of Product Characteristics, May 2009.

E.R./V.U.: GlaxosmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium.

