

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΣΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΣΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Τα Κράτη Μέλη πρέπει να διασφαλίσουν ότι εφαρμόζονται όλοι οι όροι σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου που περιγράφονται παρακάτω:

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας πρέπει να συμφωνήσει τις λεπτομέρειες ενός εκπαιδευτικού προγράμματος με τις Εθνικές Αρχές και πρέπει να εφαρμόσει τέτοιο πρόγραμμα εθνικά για να διασφαλιστεί ότι, πριν τη συνταγογράφηση όλοι οι γιατροί έχουν εφοδιαστεί με ένα πακέτο πληροφοριών για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που περιέχει τα ακόλουθα:

- Εκπαιδευτικό υλικό
- Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και Επισήμανση

Βασικά στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνονται στο εκπαιδευτικό υλικό

Ηπατοτοξικότητα

- Εκπαίδευση των ασθενών για την πιθανότητα αύξησης των ηπατικών ενζύμων, την σημασία μηνιαίας εργαστηριακής παρακολούθησης της ALT και AST, καθώς και των σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με βλάβη του ήπατος (π.χ. ίκτερος).
- Μέτρηση της ALT, AST και χολερυθρίνης στον ορό πριν την έναρξη του Revolade, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της φάσης προσαρμογής της δόσης και μηνιαίως μετά από τεκμηρίωση σταθερής δόσης.
- Διακοπή του Revolade εάν αυξηθούν τα επίπεδα ALT ($\geq 3X$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN]) και είναι:
 - επιδεινούμενα, ή
 - εμμένοντα για > 4 εβδομάδες, ή
 - συνοδεύονται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, ή
 - συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ενδείξεις αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας
- Η χορήγηση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση λόγω της αυξημένης έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν.

Θρομβοεμβολικές καταστάσεις

- Το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Εάν η χρήση eltrombopag θεωρηθεί απαραίτητη, η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg άπαξ ημερησίως.
- Εκπαίδευση των ασθενών για την πιθανότητα θρομβοεμβολικών καταστάσεων σε ασθενείς με χρόνια ITP και εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές καταστάσεις (π.χ. Παράγοντα V Leiden, ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο).
- Εκπαίδευση των ασθενών για χρόνια ηπατοπάθεια και τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών καταστάσεων.
- Συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 150.000-250.000/μl.
- Το Revolade θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων αυξηθεί σε $> 250.000/\mu\text{l}$. Μόλις ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 100.000/\mu\text{l}$, επαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένη ημερήσια δόση.

Δοσολογία

- Εκπαίδευση των ασθενών στον κατάλληλο τρόπο χορήγησης του Revolade (π.χ. τιτλοποίηση του Revolade, αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τροφή, δασολογικές συστάσεις για ειδικούς πληθυσμούς [π.χ. ανατολικοασιατικής καταγωγής]).

- Ενημέρωση των συνταγογράφων για την εγκεκριμένη ένδειξη και τις προειδοποιήσεις που σχετίζονται με μη ενδεικνυόμενους πληθυσμούς (π.χ. δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά, εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν, άλλες χρήσεις εκτός ένδειξης).

Αλληλεπιδράσεις με τροφή

- Εκπαίδευση των ασθενών για πιθανή αλληλεπίδραση του φαρμάκου με τροφή (π.χ. χηλίωση με πολυσθενή κατιόντα όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο). Αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα και λοιπά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, όπως συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, πρέπει να χορηγούνται με διαφορά τουλάχιστον τεσσάρων ωρών από τη χορήγηση της δόσης του Revolade προς αποφυγή σημαντικής μείωσης της απορρόφησης του Revolade λόγω χηλίωσης.
- Βοήθεια του ασθενή στην ανάπτυξη σχεδίου χορήγησης του Revolade σε ώρα της ημέρας που ταιριάζει με το καθημερινό πρόγραμμα του ασθενή.

Επανεμφάνιση Θρομβοπενίας

- Εκπαίδευση των ασθενών για πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας μετά τη διακοπή της θεραπείας (συμπεριλάβετε τη συχνότητα εμφάνισης σε κλινικές δοκιμές και την πιθανότητα επανεμφάνισης της θρομβοπενίας μετά τη διακοπή της θεραπείας).
- Μετά τη διακοπή του Revolade, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες στην πλειονότητα των ασθενών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία.
- Να παρακολουθείται ο αριθμός αιμοπεταλίων εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Revolade.

Αύξηση ινών ρετικουλίνης μυελού των οστών

- Εκπαίδευση των ασθενών για πιθανό σχηματισμό ινών ρετικουλίνης μυελού των οστών.
- Γενικές πληροφορίες για τη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών (π.χ. αρχικά ποσοστά ρετικουλίνης στο μυελό των οστών σε ασθενείς με ITP και παρατηρηθείσα συχνότητα και πιθανός μηχανισμός δράσης της εναπόθεσης ρετικουλίνης ως αντίδραση στο Revolade).
- Πριν από την έναρξη του Revolade, εξετάστε προσεκτικά το επίχρισμα περιφερικού αίματος, ώστε να τεκμηριώσετε αρχικό επίπεδο κυτταρικών μορφολογικών ανωμαλιών.
- Μετά από την αναγνώριση σταθερής δόσης Revolade, πραγματοποιείτε μηνιαίως γενική εξέταση αίματος με αριθμό λευκοκυττάρων κατά τύπο.
- Εάν παρατηρηθούν ανώριμα ή δυσπλαστικά κύτταρα, εξετάστε τα επιχρίσματα περιφερικού αίματος για νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες (π.χ. δακρύρροια και εμπύρηνια ερυθροκύτταρα, ανώριμα λευκοκύτταρα) ή κυτταροπενίες.
- Εάν ο ασθενής αναπτύξει νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες ή κυτταροπενίες, διακόψτε τη θεραπεία με Revolade και εξετάστε το ενδεχόμενο λήψης βιοψίας μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης χρώσης για ίνωση.

Αιματολογικές κακοήθειες

- Η διάγνωση της ITP σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί με τον αποκλεισμό άλλων κλινικών καταστάσεων που παρουσιάζονται με την θρομβοπενία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναρρόφησης μυελού των οστών και βιοψίας κατά την πορεία της πάθησης και της θεραπευτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, αυτών με συστηματικά συμπτώματα ή μη φυσιολογικά σημεία.
- Εκπαίδευση των ασθενών για τον θεωρητικό κίνδυνο αιματολογικών κακοηθειών με αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης.
- Σημασία της μη χρήσης του Revolade εκτός πλαισίου της άδειας κυκλοφορίας του, εκτός από περιβάλλον κλινικών δοκιμών.

Δυνητική Χρήση εκτός ένδειξης

- Ο κίνδυνος-όφελος στην θεραπεία της θρομβοπενίας σε πληθυσμούς ασθενών που δεν έχουν ITP δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Ο κίνδυνος-όφελος του Revolade στην παιδιατρική ITP δεν έχει τεκμηριωθεί.