

PŘÍLOHA

**PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNOST A ÚČINNOST POUŽITÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ BUDOU IMPLEMENTOVÁNY ČLENSKÝMI
STÁTY**

PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNOST A ÚČINNOST POUŽITÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ BUDOU IMPLEMENTOVÁNY ČLENSKÝMI STÁTY

Členské státy EU musí zajistit, aby s ohledem na bezpečné a účelné užití léčivého přípravku Revolade byly splněny následující podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci dojedná detaily národního edukačního programu s příslušnými národními regulačními úřady a musí implementovat tento program v daném státě, aby zajistil, že každý lékař před předepsáním léčivého přípravku bude obeznámen s informacemi o přípravku Revolade formou poskytnutí:

- Edukačního materiálu
- Souhrnu údajů o přípravku (SPC), příbalové informace a obalů

Nejdůležitější informace, které je nezbytné zmínit ve edukačních materiálech pro lékaře

Hepatotoxicita

- Je nutné poučit pacienta o možnosti zvýšení hodnot jaterních enzymů a důležitosti pravidelných kontrol hodnot jaterních enzymů ALT a AST v měsíčních intervalech stejně tak o příznacích poškození jater (např. objevení se žloutenky)
- Před započatím léčby přípravkem Revolade je zapotřebí změřit sérové hodnoty ALT, AST a bilirubinu a dále kontrolovat tyto hodnoty v intervalu 2 týdnů v průběhu titrace dávky a posléze v intervalu 1 měsíce, když je již stanovena účinná dávka nutná k léčbě pacienta
- Je nutné léčbu přípravkem Revolade přerušit, pokud se hodnoty ALT zvýší 3x nad limit normálních hodnot a současně dochází (1) k dalšímu zvyšování hodnot ALT, (2) nebo zvýšení hodnot ALT trvá déle než 4 týdny, (3) nebo je zvýšení hodnot ALT nad trojnásobek normy doprovázeno zvýšením přímého bilirubinu v krvi, (4) nebo je zvýšení hodnot ALT nad trojnásobek normy doprovázeno klinickými symptomy poškození jater či jsou patrné známky jaterní dekompenzace.
- Podávání přípravku pacientům se středně závažným až závažným poškozením jater by se mělo provádět se opatrností a takoví pacienti by se měli pečlivě sledovat, neboť je u nich vyšší expozice léčivé látky.

Tromboembolické příhody

- Eltrombopag by neměl být podáván pacientům se s středně závažnou až závažnou poruchou jaterních funkcí, jestliže nelze předpokládat, že benefit léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly. Pokud je podávání eltrombopagu považováno za nezbytné, musí být počáteční dávka 25mg jednou denně.
- Pacienty je nezbytné poučit o riziku tromboembolických příhod v případě výskytu onemocnění chronickou idiopatickou purpurou a při existenci známých rizikových faktorů pro vznik tromboembolických příhod (např. při nemoci deficiencie srážecího faktoru V Leiden, při deficienci antitrombinu III a antifosfolipidovém syndromu)
- Pacienty je nezbytné rovněž poučit o souvislosti mezi chronickým onemocněním jater a riziku vzniku tromboembolických příhod
- U pacientů s hodnotami krevních destiček v rozmezí 150000-250000/ μ l je doporučeno snížit dávku přípravku
- V případě zvýšení hodnot krevních destiček na hodnoty $>250000/\mu$ l, by se mělo podávání přípravku Revolade přerušit. Jakmile je počet krevních destiček $<100000/\mu$ l, započnete opět léčbu přípravkem Revolade ve snížené denní dávce.

Dávkování

- Pacienty je nutné poučit o správném podávání přípravku Revolade (např. o postupu při titraci dávky, interakcích přípravku s jídlem, doporučeních týkajících se dávkování přípravku u některých skupin pacientů, jako jsou např. pacienti východoasijského původu)
- Je nezbytné lékaře seznámit s indikacemi, pro které je přípravek Revolade určen a v této souvislosti lékaře seznámit s fakty, pro které pacienty není podávání přípravku doporučeno (tj. např. nevhodnost podávání přípravku u dětí, těhotných nebo kojících žen, v jiných indikacích mimo indikace uvedené v souhrnu údajů o přípravku)

Interakce přípravku s jídlem

- Pacienty je zapotřebí poučit o riziku interakcí přípravku s jídlem (tj. chelaci s polyvalentními kationty jako jsou železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek). Antacida, mléčné výrobky a jiné produkty obsahující polyvalentní kationty, jako např. různé doplňky stravy s obsahem minerálů, musí být podávány s alespoň čtyřhodinovým odstupem od podání přípravku Revolade, aby nedocházelo k významnému snižování vstřebávání přípravku Revolade do organismu díky procesu chelace.
- Je zapotřebí být pacientovi nápomocen při stanovení časového plánu podávání přípravku každý den v dobu, která je v souladu s denními aktivitami pacienta.

Opětovný výskyt trombocytopenie

- Pacienty je zapotřebí poučit o riziku krvácení, pokud byla přerušena léčba (včetně incidence v klinických studiích a pravděpodobnosti opětovného výskytu trombocytopenie po přerušení léčby).
- Po přerušení léčby přípravkem Revolade, se počty destiček u většiny pacientů vracejí na původní hodnotu během dvou týdnů u většiny pacientů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech může vést ke krvácení
- Po přerušení léčby přípravkem Revolade je zapotřebí monitorovat počet destiček u pacientů každý týden po dobu 4 týdnů.

Zvýšení množství retikulinových vláken v kostní dřeni

- Pacienty je zapotřebí poučit o možnosti tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni během léčby přípravkem Revolade.
- Je zapotřebí podat informace o retikulinových vláčkách v kostní dřeni (tj. informace o tvorbě retikulinových vláken v kostní dřeni u pacientů trpících ITP a informace o pozorované incidenci a potenciálním mechanismu vzniku tvorby retikulinových vláken jako odpovědi na podávání přípravku Revolade)
- Před započatím léčby přípravkem Revolade je zapotřebí zhotovit nátěr z periferní krve za účelem zjištění výchozího stavu morfologických abnormalit buněk periferní krve.
- Po stanovení udržovací dávky přípravku Revolade provádějte vyšetření krevního obrazu včetně vyšetření diferenciálního krevního rozpočtu buněk bílé krevní řady v měsíčních intervalech.
- Pokud jsou v krevním nátěru upozorovány nezralé nebo dysplastické krevní buňky, vyšetřujte nátěry zhotovené z periferní krve na přítomnost nových morfologických abnormalit nebo zhoršení stávajících morfologických abnormalit (např. výskyt slzovitých nebo jadernatých erytrocytů, nezralých leukocytů) a dále sledujte, zda nedochází k cytopenii.

- Pokud se u pacienta vyskytne nová nebo zhoršující se abnormalita krevních buněk nebo se vyskytne cytopenie přerušte léčbu přípravkem Revolade a zvažte provedení biopsie kostní dřeně, zahrnující vyšetření s použitím barvení na přítomnost fibrotických změn.

Hematologické malignity

- Diagnóza ITP u dospělých a starších pacientů by měla být potvrzena vyloučením jiných možných onemocnění, u kterých je přítomna trombocytopenie. V průběhu léčby onemocnění ITP by se mělo zvážit provedení aspirace kostní dřeně a následného biopsického vyšetření, a to zvláště u pacientů starších 60 let, u pacientů se systémovými příznaky onemocnění nebo u pacientů s abnormálními symptomy.
- Poučte pacienty o teoretickém riziku vzniku hematologických malignit, které při léčbě léky ze skupiny agonistů trombopoetinového receptoru existuje.
- Důležitost užívání přípravku Revolade pouze v indikacích, na které bylo použití léčivého přípravku schváleno s výjimkou možnosti jiného použití v rámci provádění klinických studií.

Možnost použití přípravku mimo indikace vymezené textem SPC (použití off-label)

- Poměr přínos versus riziko použití přípravku Revolade pro léčbu trombocytopenie u pacientů, kteří netrpí idiopatickou trombocytopenickou purpurou, nebyl stanoven.
- Poměr přínos versus riziko použití přípravku Revolade pro léčbu dětských pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou nebyl stanoven.