

LIITE

**EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ JA JOTKA JÄSENVALTIOIDEN TULEE
TOTEUTTAA**

EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ JA JOTKA JÄSENVALTIOIDEN TULEE TOTEUTTAA

Jäsenvaltioiden on huolehdittava siitä, että kaikki alla kuvatut kyseisten lääkkeiden turvallista ja tehokasta käyttöä koskevat ehdot toteutetaan:

Myyntiluvan haltijan tulee sopia koulutusohjelman yksityiskohdista toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa ja sen on toteutettava kyseinen ohjelma kansallisesti ja huolehdittava siitä, että kaikille lääkäreille toimitetaan ennen valmisteen määräämistä terveydenhuoltohenkilöstölle tarkoitettu tietopaketti, johon kuuluvat:

- Koulutusmateriaali
- Valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja myyntipäällysmerkinnät

Suunnitellun koulutusmateriaalin pääasiallinen sisältö

Maksaan kohdistuvat haitat

- Kerrotaan potilaille mahdollisesta maksaentsyymiarvojen kohoamisesta, kuukausittain tehtävien ASAT- ja ASAT-määritysten tärkeydestä sekä maksavaurioon viittaavista merkeistä ja oireista (esim. keltaisuus).
- Määritetään ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvo ennen Revolade-hoidon aloittamista, 2 viikon välein annoksenmääritysvaiheen aikana ja kuukauden välein, kun vakaa annos on saavutettu.
- Keskeytetään Revolade-hoito, jos ALAT-arvot kohoavat ($\geq 3x$ normaalialueen yläraja (ULN)) ja:
 - muutos on etenevä tai
 - arvot pysyvät koholla > 4 viikkoa tai
 - muutokseen liittyy kohonnut konjugoituneen bilirubiinin arvo tai
 - muutokseen liittyy kliinisiä maksavaurion oireita tai viitteitä maksan vajaatoiminnasta.
- Valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin suurentuneen lääkealtistuksen vuoksi.

Tromboemboliset tapahtumat

- Eltrombopagihoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski. Jos eltrombopagihoito katsotaan välttämättömäksi, aloitusannoksen on oltava 25 mg kerran vuorokaudessa.
- Kerrotaan potilaille kroonista ITP:tä sairastavilla potilailla mahdollisesti esiintyvistä tromboembolisista tapahtumista ja tromboembolisten tapahtumien tunnetuista riskitekijöistä (esim. tekijä V:n Leiden-mutaatio, ATIII:n puute, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä).
- Kerrotaan potilaille krooniseen maksasairauteen liittyvästä tromboembolisten tapahtumien riskistä.
- Suositellaan annoksen pienentämistä, jos potilaan trombosyyttiarvo on 150 000–250 000/ μ l.
- Revolade-hoito on keskeytettävä, jos trombosyyttiarvo nousee tasolle $> 250 000/\mu$ l. Kun trombosyyttiarvo on $< 100 000/\mu$ l, hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä vuorokausiannoksella.

Annostus

- Kerrotaan potilaille Revoladen asianmukaisesta käytöstä (esim. Revolade-annoksen muuttamisesta, yhteisvaikutuksista tiettyjen ruoka-aineiden kanssa, annossuosituksista erityisryhmissä (esim. itäaasilaisilla potilailla)).

- Parannetaan valmistetta määrävien lääkeiden tietoisuutta hyväksytystä käyttöaiheesta ja käyttöaiheen ulkopuolisia ryhmiä koskevista varoituksista (esim. valmistetta ei suositella lapsille, raskaana oleville ja imettäville naisille eikä muuhun hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavaan käyttöön).

Yhteisvaikutukset ruoka-aineiden kanssa

- Kerrotaan potilaille mahdollisesta yhteisvaikutuksesta tiettyjen ruoka-aineiden kanssa (kelatoitumisesta moniarvoisten kationien, kuten raudan, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin, seleenin ja sinkin vaikutuksesta). Antasidit, maitotuotteet ja muut moniarvoisia kationeja sisältävät aineet, kuten kivennäisainevalmisteet, on annettava vähintään neljä tuntia ennen Revoladea tai neljä tuntia sen jälkeen, jotta vältetään kelatoituminen, joka vähentää merkittävästi Revoladen imeytymistä.
- Autetaan potilasta laatimaan suunnitelma Revolade-annosten ottamisesta kunakin päivänä potilaan omaan päivöohjelmaan parhaiten sopivana ajankohtana.

Trombosytopenian uusiutuminen

- Kerrotaan potilaille mahdollisesta verenvuotovaarasta hoidon lopettamisen jälkeen (myös kliinisissä tutkimuksissa havaitusta trombosytopenian uusiutumisen ilmaantuvuudesta ja sen todennäköisyydestä hoidon lopettamisen jälkeen).
- Revolade-hoidon lopettamisen jälkeen useimpien potilaiden trombosyytti-arvo palautuu lähtötasolle 2 viikon kuluessa, mikä lisää verenvuodon vaaraa ja voi joissakin tapauksissa johtaa verenvuotoihin.
- Seurataan trombosyytti-arvoja viikoittain 4 viikon ajan Revolade-hoidon lopettamisen jälkeen.

Luuytimen retikuliinisäikeiden lisääntyminen

- Kerrotaan potilaille mahdollisesta retikuliinisäikeiden muodostumisesta luuytimessä.
- Taustatietoja luuytimen retikuliinista (taustatietoja retikuliinin esiintymisestä ITP-potilaiden luuytimessä sekä retikuliinikertymien havaittu ilmaantuvuus ja mahdollinen vaikutusmekanismi Revolade-hoidon yhteydessä).
- Ennen Revolade-hoidon aloittamista tutkitaan tarkoin perifeerisen veren sivelyvalmiste solujen morfologisten poikkeavuuksien selvittämiseksi lähtötilanteessa.
- Kun vakaa Revolade-annos on määritetty, tarkistetaan täydellinen verenkuvaa ja siihen sisältyvä valkosolujen erittelylaskenta kuukausittain.
- Jos epäkypsiä tai dysplastisia soluja esiintyy, tutkitaan perifeerisen veren sivelyvalmiste uusien tai vaikeampien morfologisten muutosten (esim. pisananmuotoisten ja tumallisten punasolujen, epäkypsiä valkosolujen) tai sytopenioiden havaitsemiseksi.
- Jos potilaalle kehittyy uusia tai vaikeampia morfologisia muutoksia tai sytopenioita, lopetetaan Revolade-hoito ja harkitaan luuydinbiopsiaa, jonka yhteydessä tehdään myös värjäys fibroosin havaitsemiseksi.

Pahanlaatuiset verisairaudet

- ITP-diagnoosi on vahvistettava aikuisilla ja iäkkäillä potilailla sulkeamalla pois muut trombosytopeniaa aiheuttavat kliiniset tilat. Luuydinaspiraatiota ja -biopsiaa on harkittava sairauden ja hoidon aikana erityisesti, jos potilas on yli 60-vuotias tai jos hänellä on systeemisiä oireita tai poikkeavia löydöksiä.
- Kerrotaan potilaille pahanlaatuisten verisairauksien teoreettisesta riskistä trombopoietinireseptorin agonisteja käytettäessä.
- Korostetaan, että on tärkeää, ettei Revoladea käytetä myyntiluvasta poikkeavalla tavalla muutoin kuin kliinisten tutkimusten yhteydessä.

Hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeava käyttö

- Riski-hyötysuhdetta ei ole vahvistettu muiden potilasryhmien kuin ITP-potilaiden trombosytopenian hoidossa.
- Revoladen riski-hyötysuhdetta ei ole vahvistettu lasten ITP:n hoidossa.