

MELLÉKLET

**FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA, MELYEKET A TAGÁLLAMOKNAK
TELJESÍTENIÜL KELL**

FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA, MELYEKET A TAGÁLLAMOKNAK TELJESÍTENIÜL KELL

A Tagállamok kötelesek biztosítani a gyógyszer biztonságos és hatásos alkalmazásával kapcsolatos, az alábbiakban felsorolt összes feltétel teljesülését:

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja megegyezik az illetékes nemzeti hatóságokkal egy oktató program részleteiről, és országonként végre kell hajtania egy ilyen programot annak biztosítása érdekében, hogy a gyógyszer rendelését megelőzően minden orvos megkapjon egy egészségügyi szakmai csomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Oktató anyag
- Alkalmazási előírás, betegtájékoztató és címkeszöveg

Az oktató anyagnak az alábbi fontos elemeket kell tartalmaznia

Hepatotoxicitás

- Fel kell világosítani a betegeket a májenzimszintek emelkedésének lehetőségéről, az ALT- és AST-szintek havi ellenőrzésének fontosságáról és a májkárosodás jeleiről és tüneteiről (pl. sárgaság).
- Ellenőrizni kell a szérum ALT-, AST- és bilirubinszintet a Revolade-kezelés megkezdése előtt, majd a dózisbeállítás időszakában 2 hetente, és a stabil dózis megállapítása után havonta.
- Abba kell hagyni a Revolade alkalmazását, ha az ALT-szint megemelkedik (a normál érték felső határának 3-szorosára vagy annál magasabbra), és ha az emelkedés:
 - progresszív, vagy
 - 4 hétig vagy tovább fennáll, vagy
 - a direkt bilirubin emelkedésével jár együtt, vagy
 - a májkárosodás klinikai tünetei vagy a máj-dekompensáció nyilvánvaló jelei kísérik.
- Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer körültekintően alkalmazandó, a beteg gondos megfigyelése mellett, a fokozott gyógyszer expozíció miatt.

Thromboemboliás események

- Az eltrombopag nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata. Amennyiben az eltrombopag alkalmazását szükségesnek ítélik, a kezdő adag naponta egyszer 25 mg kell, hogy legyen.
- Fel kell világosítani a betegeket a thromboemboliás események lehetőségéről a krónikus ITP-ben szenvedő és a thromboemboliás események ismert rizikófatoraival (pl. Faktor V Leiden, ATIII hiány, antifoszfolipid szindróma) rendelkező betegek esetében.
- Fel kell világosítani a betegeket a krónikus májbetegségről és a thromboemboliás szövődmények kockázatáról.
- Az adag csökkentése javasolt, ha a beteg vérlemezkeszáma 150 000/μl és 250 000/μl között van.
- Le kell állítani a Revolade adását, ha a vérlemezkeszám 250 000/μl fölé emelkedik. Amikor a vérlemezkeszám 100 000/μl alá csökken, alacsonyabb napi adaggal újra kell kezdeni a kezelést.

Adagolás

- Fel kell világosítani a betegeket a Revolade helyes alkalmazásáról (pl. a Revolade beállítása, az élelmiszerek és a gyógyszer közötti kölcsönhatás, dózisaajánlás különleges betegcsoportok számára [pl. kelet-ázsiaiak]).

- A gyógyszert rendelő orvosoknak ismerniük kell az elfogadott indikációkat és az indikációval nem rendelkező populációkkal kapcsolatos figyelmeztetéseket (pl. nem javasolt gyermekek, terhes vagy szoptató anyák számára, egyéb indikáción túli alkalmazások).

Kölcsönhatás élelmiszerekkel

- Fel kell világosítani a betegeket az élelmiszerek és a gyógyszer közötti kölcsönhatás lehetőségéről (kelátképzés polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel). Antacidok, tejtermékek és más, polivalens kationokat tartalmazó termékek, így az ásványianyag-pótló készítmények, valamint a Revolade bevétele között legalább négy órának kell eltelnie, hogy a Revolade felszívódása ne csökkenjen jelentős mértékben a kelátképzés miatt.
- Segíteni kell a betegeket a Revolade alkalmazásának megtervezésében, úgy hogy azt minden nap ugyanabban az időpontban tudják bevenni.

A thrombocytopenia kiújulása

- Fel kell világosítani a betegeket a vérzés kiújulásának lehetőségéről a kezelés leállítása után (beleértve az előfordulás gyakoriságát a klinikai vizsgálatok során és a thrombocytopenia kiújulásának valószínűségét a kezelés befejezése után).
- A Revolade leállítását követően a vérlemezkeszám a betegek többségénél 2 hét alatt visszatér a kiindulási szintre, ami növeli a vérzés kockázatát, sőt bizonyos esetekben vérzést okozhat.
- A Revolade leállítása után a vérlemezkeszámot 4 hétig hetente monitorozni kell.

Fokozott retikulin rost képződés a csontvelőben

- Fel kell világosítani a betegeket a retikulin rostok képződésének lehetőségéről a csontvelőben.
- Háttérinformáció a csontvelő retikulinról (a retikulin előfordulási aránya ITP-s betegek csontvelőjében, és a Revolade hatására történő retikulin lerakódás megfigyelt gyakorisága és lehetséges hatásmechanizmusa).
- A Revolade-kezelés elkezdése előtt figyelmesen meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet, a kóros sejt morfológiai eltérések kiindulási szintjének megállapítása érdekében.
- A stabil Revolade dózis elérése után havonta el kell végezni a teljes vérkép vizsgálatot, a fehérvérsejtszám minőségi összetételének meghatározásával.
- Ha éretlen vagy dysplasiás sejtek láthatók, meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet az új vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések (pl. könnyecsepp alakú és magot tartalmazó vörösvérsejtek, éretlen fehérvérsejtek) vagy a cytopenia/cytopeniák szempontjából.
- Ha a betegnél új, vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések vagy cytopeniák alakulnak ki, le kell állítani a Revolade-kezelést, és meg kell fontolni a csontvelő biopsziát, csontvelőfestéssel a fibrosis kimutatására.

Rosszindulatú hematológiai betegségek

- Felnőtt és időskorú betegeknél az ITP diagnózisát meg kell erősíteni a thrombocytopeniára utaló egyéb klinikai entitások kizárásával. Meg kell fontolni egy csontvelőaspirációs és biopszia vizsgálat elvégzését a betegség és a kezelés folyamán, különösen 60 évesnél idősebb betegeknél, illetve szisztémás tünetek és rendellenességek észlelése esetén.
- Fel kell világosítani a betegeket arról, hogy thrombopoietin receptor agonisták alkalmazása mellett elméletileg fennáll a rosszindulatú hematológiai betegségek kockázata.
- Fontos, hogy a Revolade-ot ne alkalmazzák a forgalomba hozatali engedélyben foglaltaktól eltérően, kivéve a klinikai vizsgálatokat.

Az indikáción túli alkalmazás lehetősége

- A thrombocytopenia kezelés kockázat-előny arányát nem-ITP-s betegpopulációknál még nem határozták meg.
- A Revolade kockázat-előny arányát gyermekkori ITP-ben még nem határozták meg.