

PRÍLOHA

**PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVANIE LIEKU, KTORÉ MAJÚ BYŤ IMPLEMENTOVANÉ
ČLENSKÝMI ŠTÁTMI**

PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU, KTORÉ MAJÚ BYŤ IMPLEMENTOVANÉ ČLENSKÝMI ŠTÁTMI

Členské štáty musia zabezpečiť, že všetky nižšie popísané podmienky s ohľadom na bezpečné a účinné používanie lieku sú implementované:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii schvaľuje informácie uvedené vo vzdelávacom programe spolu s Národnou kompetentnou autoritou a tento program musí uskutočniť celoštátne, aby sa zabezpečilo, že pred predpísaním lieku bude všetkým lekárom poskytnutý balík informácií pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý obsahuje nasledovné:

- Vzdelávací materiál
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) a Písomnú informáciu pre používateľov a Označenie obalu

Kľúčové zložky, ktoré sú súčasťou vzdelávacieho materiálu

Hepatotoxicita

- Vzdelávať pacientov ohľadne možného zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov, dôležitosti mesačného laboratórneho sledovania ALT a AST, ako aj znakov a príznakov spojených s poškodením pečene (napr. žltáčka).
 - Stanoviť sérové hladiny ALT, AST a bilirubínu pred zahájením liečby, nasledovne každé 2 týždne počas fázy úpravy dávkovania a mesačne po stanovení stabilnej dávky.
 - Ukončiť liečbu s Revolade ak sa hladina ALT zvýši (≥ 3 x horná hranica normálu [ULN]) a:
 - narastá, alebo
 - pretrváva po dobu > 4 týždne, alebo
 - je sprevádzaná zvýšenou hladinou priameho bilirubínu, alebo
 - je sprevádzaná klinickými príznakmi poškodenia pečene alebo prítomnosťou zlyhania pečene.
 - U pacientov so stredným až ťažkým poškodením pečene má byť Revolade podávaný opatrne, a títo pacienti by mali byť tiež podrobne sledovaní kvôli zvýšenej expozícii na liek.

Tromboembolické príhody

- Eltrombopag sa nemá podávať pacientom so stredným až ťažkým poškodením funkcie pečene pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko portálnej venózne trombózy. Ak sa použije eltrombopagu považuje za nevyhnutné, tak počiatočná dávka musí byť 25 mg raz denne.
- Vzdelávať pacientov ohľadne možných tromboembolických príhod u pacientov s chronickou ITP a u pacientov so známymi rizikovými faktormi tromboembólie (napr. Faktor V Leiden, nedostatok ATIII, antifosfolipidový syndróm).
- Vzdelávať pacientov ohľadne chronického ochorenia pečene a rizika tromboembolických príhod.
- Zníženie dávky sa odporúča u pacientov s počtom krvných doštičiek medzi 150 000-250 000/ μ l.
- Podávanie Revolade má byť prerušené, ak sa počet krvných doštičiek zvýši na $> 250 000$ / μ l. Ako náhle počet krvných doštičiek dosiahne $< 100 000$ / μ l, treba obnoviť liečbu zníženou dennou dávkou.

Dávkovanie

- Vzdelávať pacientov ohľadne vhodného podávania Revolade (napr. titrácia Revolade, potravinovo-liekové interakcie, odporúčané dávkovanie pre špecifické populácie pacientov [napr. pacienti východoázijského pôvodu]).
- Upovedomiť lekárov ohľadne schválených indikácií a upozorneniach súvisiacich s neindikovanými populáciami (napr. neodporúča sa podávať deťom, tehotným alebo dojčiacim ženám, iné „off label“ použitie).

Interakcie s potravinami

- Vzdelávať pacientov ohľadne možnej interakcie s potravinami a inými liekmi (t.j. chelácia s polyvalentnými kationmi ako je železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok). Antacidá, mliečne produkty a iné produkty obsahujúce polyvalentné kationy, napríklad minerálne doplnky, treba užívať minimálne štyri hodiny od užitia Revolade, aby nedošlo k významnému zníženiu absorpcie Revolade v dôsledku chelácie.
- Pomáhať pacientom vypracovať plán ako podávať Revolade každý deň v takom čase, ktorý vyhovuje vlastnému dennému režimu pacienta.

Opätovný výskyt trombocytopénie

- Vzdelávať pacientov ohľadne možného rizika krvácania po ukončení liečby (vrátane výskytu v klinických štúdiách a pravdepodobnosť opätovného výskytu trombocytopénie po ukončení liečby).
- Po ukončení liečby s Revolade sa počet krvných doštičiek vráti na pôvodnú hladinu v priebehu 2 týždňov u väčšiny pacientov, čo zvyšuje riziko krvácania a v niektorých prípadoch to môže priamo viesť ku krvácaniu.
- Po ukončení liečby s Revolade je nutné týždenne sledovať počet krvných doštičiek po dobu 4 týždňov.

Zvýšená tvorba retikulínových vlákien v kostnej dreni

- Vzdelávať pacientov ohľadne možnej tvorby retikulínových vlákien v kostnej dreni.
- Základné informácie o retikulíne v kostnej dreni (t.j. základné hladiny retikulínu v kostnej dreni u pacientov s ITP a pozorovaný výskyt a potenciálny mechanizmus účinku hromadenia retikulínu ako odpoveď na Revolade).
- Pred začiatkom liečby s Revolade je potrebné podrobne vyšetriť periférny krvný náter, aby bolo možné určiť úroveň morfológických abnormalít buniek.
- Po stanovení stabilnej dávky Revolade treba kontrolovať krvný obraz (CBC – complete blood count) vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WBC – white blood cell count) raz mesačne.
- V prípade spozorovania nezrelých alebo dysplastických buniek treba vyšetriť periférne krvné nátery na zistenie nových alebo zhoršujúcich sa morfológických abnormalít (napr. slzičkovité červené krvinky a červené krvinky s jadrom, nezrelé biele krvinky) alebo cytopénia(e).
- Ak sa u pacienta vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa morfológické abnormality alebo cytopénia(e), treba ukončiť liečbu s Revolade a mala by sa zvážiť biopsia kostnej drene, vrátane určenia stupňa fibrózy.

Hematologické malignity

- Diagnóza ITP u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických diagnóz spojených s trombocytopéniou. Má sa zvážiť cytologické a bioptické vyšetrenie kostnej drene počas ochorenia a liečby zvlášť u pacientov vo veku nad 60 rokov, so systémovými príznakmi alebo abnormálnymi nálezmi.
- Vzdelávať pacientov ohľadne teoretického rizika hematologických malignít s agonistami trombopoetínového receptora.
- Význam nepoužívania Revolade mimo kontextu jeho registrácie okrem použitia v klinickom skúšaní.

Možné „off-label“ použitie

- Pomer rizika a prínosu v liečbe trombocytopénie u populácií pacientov bez ITP sa nestanovil.
- Pomer rizika a prínosu Revolade v liečbe pediatrickej ITP sa nestanovil.