

BILAGA
VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET SOM SKALL TILLÄMPAS AV MEDLEMSSTATERNA

VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET SOM SKALL TILLÄMPAS AV MEDLEMSSTATERNA

Medlemsstaterna skall säkerställa att alla de villkor som beskrivs nedan avseende säker och effektiv användning av läkemedlet är implementerade:

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall komma överens med nationell behörig myndighet om detaljer i ett utbildningsprogram och skall genomföra programmet nationellt för att säkerställa att alla läkare före förskrivning förses med ett informationspaket för sjukvårdspersonal som innehåller följande:

- Utbildningsmaterial
- Produktresumé (SPC) samt bipacksedel och märkning

Viktiga element som skall ingå i utbildningsmaterialet

Hepatotoxicitet

- Utbilda patienter om risken för förhöjda leverenzymmer, vikten av månatliga labkontroller av ALAT och ASAT samt om tecken och symtom som förknippas med leverskada (t ex gulsot).
- Mäta serum-ALAT, -ASAT och -bilirubin före påbörjad behandling med Revolade, varannan vecka under dosjusteringsfasen och varje månad efter fastställd stabil dos.
- Avbryta behandlingen med Revolade om ALAT-nivåerna höjs ($\geq 3X$ övre normalgränsen (ULN)) och:
 - är progressiv, eller
 - är ihållande i > 4 veckor, eller
 - åtföljs av förhöjt direkt bilirubin, eller
 - åtföljs av kliniska symtom på leverskada eller tecken på leversvikt.
- Administrering till patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen skall ske med försiktighet och noggrann övervakning på grund av ökad exponering för läkemedlet.

Tromboemboliska händelser

- Eltrombopag bör inte användas till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae. Om behandling med eltrombopag bedöms vara nödvändig ska startdosen vara 25 mg en gång dagligen.
- Utbilda patienter om risken för tromboemboliska händelser hos patienter med kronisk ITP och de kända riskfaktorerna för tromboemboliska händelser (t ex Faktor V Leiden, brist på ATIII och antifosfolipid syndrom).
- Utbilda patienter om kronisk leversjukdom och risken för tromboemboliska händelser.
- En dosminskning rekommenderas för patienter med trombocytnivåer mellan $150-250 \times 10^9/l$.
- Behandlingen med Revolade skall avbrytas om trombocytnivåerna höjs till $> 250 \times 10^9/l$. När trombocytnivåerna är $< 100 \times 10^9/l$, återuppta behandlingen med en lägre daglig dos.

Dosering

- Utbilda patienter om lämplig administrering av Revolade (t ex titrering av Revolade, födo-läkemedelsinteraktioner, dosrekommendationer för särskilda patientgrupper (t ex öst-asiater)).
- Kunskap till förskrivare om indikationer och varningar förknippade med icke-indicerade patientgrupper (t ex inte rekommenderat för användning hos barn, gravida eller ammande kvinnor, andra användningsområden utanför indikationen).

Födointeraktioner

- Utbilda patienter om potentiella födo-läkemedelsinteraktioner (t ex kelatbildning med polyvalenta katjoner såsom järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink). Antacida, mejeriprodukter och andra produkter som innehåller polyvalenta katjoner såsom mineraltillskott måste ges minst fyra timmar före eller efter Revolade-doseringen för att undvika signifikant reducering av absorptionen av Revolade på grund av kelatbildning.

- Hjälp patienten med att utveckla en plan för att Revolade ska administreras på en tid varje dag som passar patientens eget dagliga schema.

Återkommande trombocytopeni

- Utbilda patienten om de möjliga riskerna för blödning efter att behandlingen har avslutats (inkludera förekomsten vid kliniska prövningar och möjligheten för återkommande trombocytopeni efter avslutad behandling).
- Efter utsättande av Revolade återgår trombocytnivåerna till baslinjenivåerna inom 2 veckor hos majoriteten av patienterna vilket ökar risken för blödning och i vissa fall kan leda till blödning.
- Övervaka trombocytnivåerna varje vecka under fyra veckor efter utsättande av Revolade.

Ökade retikulinfibrer i benmärg

- Utbilda patienterna om möjlig bildning av retikulinfibrer i benmärg.
- Bakgrundsinformation om retikulin i benmärgen (t ex bakgrundsfrekvens av retikulin i benmärgen hos ITP-patienter och den observerade incidensen och potentiella verkningsmekanismen för retikulinfällning som svar på Revolade).
- Undersök perifer blodutstryk noggrant före insättning av Revolade för att etablera en baslinjenivå för cellulära morfologiska abnormaliteter.
- Efter att stabil dosering för Revolade identifierats ska komplett blodstatus med differentialräkning av vita blodkroppar utföras varje månad.
- Om omogna eller dysplastiska celler observeras ska perifer blodutstryk undersökas med avseende på nya eller förvärrade morfologiska abnormaliteter (t ex tårdropsliknande och kärnförsedda blodkroppar, omogna vita blodkroppar) eller cytopeni(er).
- Om patienten utvecklar nya eller förvärrade morfologiska abnormaliteter eller cytopeni(er) ska behandlingen med Revolade avbrytas och benmärgsbiopsi övervägas, inklusive färgning för fibros.

Hematologiska maligniteter

- ITP-diagnosen hos vuxna och äldre patienter ska ha bekräftats genom uteslutning av andra kliniska diagnoser med förekomst av trombocytopeni. Benmärgsaspirat och biopsi bör övervägas under sjukdomens förlopp och behandling framförallt hos patienter över 60 år samt patienter med systemiska symtom eller avvikande statusfynd.
- Utbilda patienten om den teoretiska risken för hematologiska maligniteter med trombopoetinreceptoragonister.
- Det är viktigt att Revolade inte används utanför indikation såvida det inte är en klinisk prövning.

Möjlig användning utanför indikationen

- Risk-nyttan för behandling av trombocytopeni hos icke-ITP-patienter har inte fastställts.
- Risk-nyttan för Revolade hos pediatrika ITP-patienter har inte fastställts.