

BIJLAGE

**VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL DIE
DOOR DE LIDSTATEN MOETEN WORDEN GEIMPLEMENTEERD**

VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL DIE DOOR DE LIDSTATEN MOETEN WORDEN GEIMPLEMENTEERD

De lidstaten dienen ervoor te zorgen dat alle voorwaarden met betrekking tot het veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel, zoals hieronder beschreven, worden geïmplementeerd.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient met de nationale autoriteiten de details overeen te komen van een opleidingsprogramma en dient een dergelijk programma nationaal te implementeren om ervoor te zorgen dat alle artsen, voordat ze voorschrijven, een informatiepakket voor beroepsbeoefenaren hebben ontvangen dat de volgende informatie bevat:

- opleidingsmaterialen
- samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter

Belangrijke elementen die in het opleidingsprogramma moeten worden opgenomen

Hepatotoxiciteit

- Onderwijs patiënten over het mogelijk optreden van leverenzymenverhoging, het belang van maandelijkse laboratoriumcontroles van ALT en AST, en over de klachten en verschijnselen van leverbeschadiging (zoals geelzucht).
- Controleer serum ALT, AST en bilirubine voorafgaand aan de behandeling met Revolade, iedere twee weken gedurende de doseringsaanpassingsperiode en maandelijks na het instellen van een stabiele dosering.
- Stop met Revolade, zodra de ALT-waarden stijgen (≥ 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden [BLN] en wanneer deze:
 - progressief zijn, of
 - aanhouden gedurende ≥ 4 weken, of
 - vergezeld gaan van verhoogde directe bilirubine waarde, of
 - vergezeld gaan van klinische verschijnselen van leverschade of tekenen van leverdecompensatie.
- Toediening aan patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie moet voorzichtig worden gedaan en onder nauwkeurige controle vanwege de verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel.

Trombo-embolische voorvallen

- Eltrombopag mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie tenzij het verwachte voordeel opweegt tegen het vastgestelde risico op portale veneuze trombose. Indien het gebruik van eltrombopag noodzakelijk wordt geacht, dient de startdosering eenmaal daags 25 mg te bedragen.
- Onderwijs patiënten over het mogelijk optreden van trombo-embolische voorvallen bij patiënten met chronische ITP en met de bekende risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (zoals factor V Leiden, ATIII-deficiëntie, antifosfolipidensyndroom).
- Onderwijs patiënten over chronische leverziekte en het risico op trombo-embolische voorvallen.
- Een verlaging van de dosering is aanbevolen voor patiënten met een bloedplaatjesaantal tussen 150.000-250.000/ μ l.
- Revolade dient te worden onderbroken wanneer het aantal bloedplaatjes stijgt tot $> 250.000/\mu$ l. Zodra het aantal bloedplaatjes is gedaald tot $< 100.000/\mu$ l, herstart dan de behandeling met een verlaagde dagelijkse dosering.

Dosering

- Onderwijs patiënten over het juiste gebruik van Revolade (zoals de titrerings van Revolade, interacties tussen voedsel en geneesmiddel, doseringsaanbevelingen voor speciale populaties (zoals Oost-Aziaten).
- Maak voorschrijvers bewust van de geregistreerde indicaties en de waarschuwingen die verband houden met niet-geïndiceerde populaties (zoals niet aangeraden voor gebruik bij kinderen, zwangere en borstvoeding gevende vrouwen en ander off-label gebruik).

Interacties met voedsel

- Onderwijs patiënten over de mogelijke interacties tussen voedsel en geneesmiddel (zoals binding met polyvalente kationen, zoals ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink). Maagzuurremmers, zuivelproducten en andere producten die polyvalente kationen bevatten, zoals minerale supplementen, dienen ten minste 4 uur voor of na toediening van Revolade te worden gebruikt, om te voorkomen dat een aanzienlijke verlaging van de Revolade-absorptie optreedt als gevolg van binding.
- Help patiënten met het ontwikkelen van een plan om Revolade iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen dat past binnen het dagelijkse schema van de patiënt.

Opnieuw optredende trombocytopenie

- Onderwijs patiënten over het mogelijke risico op bloedingen na het stoppen van de behandeling (neem hierin mee het voorkomen in klinische studies en de mogelijkheid op het opnieuw optreden van trombocytopenie na het staken van de behandeling).
- Na het staken van Revolade keert bij het merendeel van de patiënten het bloedplaatjesaantal binnen twee weken terug naar de baseline-waarde, met als gevolg een verhoogd bloedingsrisico en in sommige gevallen het optreden van bloedingen.
- Controleer het aantal bloedplaatjes wekelijks gedurende vier weken na het staken van Revolade.

Verhoogde beenmergreticulinevorming

- Onderwijs patiënten over de mogelijkheid van de vorming van reticulinevezels in het beenmerg.
- Achtergrondinformatie over reticuline in het beenmerg (zoals achtergrondwaarden van reticuline in beenmerg van ITP-patiënten en de waargenomen incidentie en het mogelijke werkingsmechanisme van reticuline-afzetting als reactie op Revolade).
 - Bestudeer, voorafgaand aan behandeling met Revolade, de perifere bloeditrijkjes nauwkeurig om een baseline-waarde van cellulaire morfologische afwijkingen te bepalen.
 - Zodra een stabiele Revoladedosering is vastgesteld, moet maandelijks een volledig bloedbeeld met een differentiële witte bloedceltelling worden gedaan.
 - Wanneer onvolgroeide of dysplastische cellen worden gevonden, dan moeten de perifere bloeditrijkjes worden onderzocht op nieuwe of verergerde morfologische afwijkingen (zoals traanvormige en kernhoudende rode bloedcellen, onvolgroeide witte bloedcellen) of cytopenie(ën).
 - Wanneer de patiënt nieuwe of verergerde morfologische afwijkingen of cytopenie(ën) ontwikkelt, moet de behandeling met Revolade worden gestaakt en een beenmergbiopsie worden overwogen, met inbegrip van fibrosekleuring.

Hematologische maligniteiten

- De diagnose van ITP bij volwassenen en oudere patiënten moet zijn bevestigd via uitsluiting van andere klinische entiteiten met trombocytopenie. Men dient te overwegen een beenmergaspiraats biopsie uit te voeren tijdens het verloop van de ziekte en de behandeling. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten ouder dan 60 jaar, voor patiënten met systemische symptomen of met abnormale tekenen.
- Onderwijs patiënten over het theoretische risico op het optreden van hematologische maligniteiten met trombopoïëtine-receptor-agonisten.

- Het belang van het niet gebruiken van Revolade buiten de context van de vergunning tenzij in een klinische studie opzet.

Mogelijkheid voor off-label gebruik

- De voordeel-risicobalans van de behandeling van trombocytopenie bij niet-ITP patiëntenpopoulaties is niet vastgesteld.
- De voordeel-risicobalans van Revolade bij pediatische ITP