

ANEKS

**WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO SPEŁNIENIA
PRZEZ PAŃSTWA CZŁONKOWSKIE**

WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO SPEŁNIENIA PRZEZ PAŃSTWA CZŁONKOWSKIE

Państwa Członkowskie muszą zapewnić, że wszystkie warunki odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego opisane poniżej są wdrożone:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do sprzedaży powinien uzgodnić szczegóły programu edukacyjnego z lokalnym władzami rejestracyjnymi i musi wdrożyć ten program lokalnie, aby zapewnić wszystkim lekarzom dostęp do zestawu informacyjnego dla pracowników personelu medycznego zawierający:

- materiały edukacyjne
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), Ulotkę dla pacjenta i tekst na opakowania

Główne informacje, które powinny być zawarte w materiałach edukacyjnych

Hepatotoksyczność

- Należy poinformować pacjentów o możliwości zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz konieczności comiesięcznego oznaczania aktywności AlAT i AspAT, a także o objawach związanych z uszkodzeniem wątroby (takich jak żółtaczka).
- Należy oznaczyć aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem stosowania produktu Revolade, co 2 tygodnie w okresie dostosowywania dawki i co miesiąc po ustaleniu stałej dawki.
- Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AlAT zwiększy się (≥ 3 x górna granica normy [ULN]) i:
 - będzie się nadal zwiększać, lub
 - będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, lub
 - będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
 - będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.
- Podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność oraz prowadzić ścisłą kontrolę z powodu zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

- Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne, to leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.
- Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą samoistną płamicą małopłytkową oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (t.j. czynnik V Leiden, niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy).

- Należy poinformować pacjentów o ryzyku incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.
- U pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosi 150 000 do 250 000/ μ l zaleca się zmniejszenie dawki.
- W przypadku zwiększenia liczby płytek krwi $> 250 000/\mu$ l należy przerwać stosowanie produktu Revolade. Jeśli liczba płytek zmniejszy się $< 100 000/\mu$ l należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując zmniejszoną dawkę dobową.

Dawkowanie

- Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie stosowania produktu Revolade (tj. indywidualnym dostosowaniu dawki, interakcjach z pożywieniem, zaleceniach dotyczących dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów [t.j. u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego]).
- Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą mieć świadomość zatwierdzonego wskazania oraz zagrożeń występujących w przypadku stosowania produktu w grupach pacjentów, które nie są objęte zatwierdzonym wskazaniem (tj. stosowanie produktu nie jest zalecane u dzieci, u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz w innych stanach nie ujętych we wskazaniach).

Interakcje z pożywieniem

- Należy poinformować pacjentów o możliwości interakcji leku z pożywieniem (chelatowanie wielowartościowych kat ionów, takich jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk). Środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał i inne produkty zawierające wielowartościowe kationy, takie jak suplementy mineralne, należy podawać przynajmniej cztery godziny przed podaniem produktu Revolade lub cztery godziny po nim, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania produktu Revolade wywołanego chelatowaniem.
- Należy pomóc pacjentowi opracować plan podawania produktu Revolade codziennie o takiej porze, aby było to zgodne z układem posiłków pacjenta.

Nawrót małopłytkowości

- Należy poinformować pacjentów możliwym ryzyku krwawienia po przerwaniu leczenia (uwzględnić częstość w badaniach klinicznych i prawdopodobieństwo nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia).
- U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia.
- Przez 4 tygodnie po przerwaniu stosowania produktu Revolade należy co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykuliny w szpiku kostnym

- Należy poinformować pacjentów o możliwości tworzenia się włókien retykuliny w szpiku kostnym.
- Materiały muszą zawierać podstawowe informacje dotyczące retykuliny w szpiku kostnym (tj. obecność retykuliny w szpiku kostnym u pacjentów z samoistną płamicą małopłytkową oraz obserwowana częstość występowania i prawdopodobny mechanizm odpowiadający za odkładanie retykuliny w odpowiedzi na stosowanie produktu Revolade).
- Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi.
- Po ustaleniu stałej dawki eltrombopagu należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek.
- W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrzaste erytrocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii.

- Jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub postępujące nieprawidłowości morfologiczne lub cytopenia, należy przerwać leczenie eltrombopagiem i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie.

Nowotwory układu hematopoetycznego

- U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie samoistnej płamicy małopłytkowej należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami.
- Należy poinformować pacjentów o teoretycznie możliwym ryzyku nowotworów układu hematopoetycznego związanym ze stosowaniem agonistów receptora trombopoetyny.
- Istotne jest niestosowanie produktu Revolade w sposób inny niż zatwierdzony pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, za wyjątkiem badań klinicznych.

Możliwe zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami

- Nie określono stosunku korzyści do ryzyka odnośnie stosowania produktu Revolade u pacjentów z małopłytkowością związaną z innymi chorobami niż samoistna płamica małopłytkowa.
- Nie określono stosunku korzyści do ryzyka odnośnie stosowania produktu Revolade u dzieci i młodzieży z samoistną płamicą małopłytkową.