

BILAG

**BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET, SOM SKAL IMPLEMENTERES AF
MEDLEMSSTATERNE**

BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET, SOM SKAL IMPLEMENTERES AF MEDLEMSSTATERNE

Medlemslandene skal sikre, at alle betingelser med hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af de nedenfor beskrevne lægemidler bliver implementeret:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale indholdet i et undervisningsprogram med de relevante nationale myndigheder og skal derefter implementere programmet nationalt for at sikre, at læger, før de ordinerer lægemidlet, modtager en informationspakke, der er målrettet mod sundhedspersonale, og som har følgende indhold:

- Informationsmateriale
- Produktresumé (SPC) samt indlægsseddel og etikettering.

Centrale punkter, der skal være omfattet af informationsmaterialet

Hepatotoksicitet

- Information til patienterne om risikoen for stigninger i niveauer af leverenzymen og vigtigheden af en månedlig monitorering af ALAT og ASAT samt tegn og symptomer på leverskade (f.eks. gulsot).
- Måling af ALAT, ASAT og bilirubin før behandling med Revolade påbegyndes samt hver 2. uge i dosisjusteringsfasen og månedligt efter at en stabil dosis er fundet.
- Afbrydelse af behandlingen med Revolade, hvis ALAT-niveauet stiger (≥ 3 gange den øvre normalgrænse) og er:
 - progressiv, eller
 - varer ved i > 4 uger, eller
 - ledsages af øget direkte bilirubin, eller
 - ledsages af kliniske symptomer på leverskader eller tegn på hepatisk dekomensation.
- Administration til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed og skal følges nøje pga. en øget eksponering af lægemidlet.

Tromboemboliske hændelser

- Eltrombopag bør ikke gives til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, medmindre den forventede fordel ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetromboser. Hvis behandlingen med eltrombopag vurderes at være nødvendig, skal startdosis være 25 mg én gang daglig.
- Information til patienterne om risikoen for tromboemboliske hændelser hos patienter med kronisk ITP og de kendte risikofaktorer forbundet med tromboemboliske hændelser (f.eks. Faktor V Leiden, ATIII-mangel, antifosfolipid-syndrom).
- Information til patienterne om patienter med kronisk leversygdom og risiko for tromboemboliske hændelser.
- En dosisreduktion anbefales hos patienter med trombocytaltal mellem 150.000-250.000 pr. μ l.
- Behandlingen med Revolade bør stoppes, hvis trombocytaltallet stiger til > 250.000 pr. μ l. Når trombocytaltallet er < 100.000 pr. μ l genoptages behandlingen med en reduceret daglig dosis.

Dosering

- Information til patienterne om hensigtsmæssig administration af Revolade (f.eks. titrering af Revolade, interaktion med fødevarer, dosisanbefalinger for specielle populationer [f.eks. østasiater]).
- Gør lægerne opmærksom på den angivne indikationen og advarsler forbundet med populationer udenfor indikationen (f.eks. ikke anbefalet til behandling af børn, gravide eller ammende kvinder og andet off-label-brug)

Interaktioner med fødevarer

- Information til patienterne om risikoen for interaktioner mellem fødevarer og lægemidlet (f.eks. chelering med polyvalente kationer som jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink). Antacida, mejeriprodukter og andre produkter med polyvalente kationer, f.eks. mineraltilskud, skal gives mindst fire timer forskudt fra Revolade for at undgå en signifikant reduktion af absorptionen af Revolade pga. chelering.
- Hjælp patienten med at lave en plan for, på hvilket tidspunkt på dagen de skal tage Revolade, så det passer ind i patientens egen daglige tidsplan.

Tilbagevendende trombocytopeni

- Information til patienterne om risikoen for blødning efter behandlingen er stoppet (inkluder forekomsten i kliniske forsøg og sandsynligheden for trombocytopeni efter behandlingsophør).
- Efter behandlingen med Revolade er stoppet, vil trombocytallet vende tilbage til udgangsniveauet inden for 2 uger hos de fleste patienter, hvilket øger risikoen for blødning og i nogle tilfælde kan føre til blødning.
- Monitorering af trombocytallet ugentligt i 4 uger efter behandlingen med Revolade stoppes.

Forøget retikulinfibre i knoglemarven

- Information til patienterne om risikoen for dannelse af retikulinfibre i knoglemarven.
- Baggrundsinformation om retikulin i knoglemarven (dvs. baggrundsmængde af retikulin i knoglemarven hos ITP-patienter og den observerede forekomst og potentielle virkningsmekanisme for retikulinaflejring ved behandling med Revolade).
- Før behandlingen med Revolade påbegyndes, skal den perifere blodudstrykning undersøges nøje med henblik på at fastlægge et udgangsniveau for cellemorfologiske abnormiteter.
- Efter fastlæggelse af en stabil dosis Revolade, skal det fuldstændige blodbillede (*complete blood count* (CBC)), med differentialtal for hvide blodlegemer, foretages hver måned.
- Hvis der ses umodne eller dysplastiske celler, skal den perifere blodudstrykning undersøges for nye eller forværede morfologiske abnormiteter (f.eks. dråbeformede, røde blodlegemer med kerne eller umodne hvide blodlegemer) eller cytopeni(er).
- Hvis patienten udvikler nye eller forværede morfologiske abnormiteter eller cytopeni(er), skal behandlingen med Revolade stoppes, og en knoglemarvsbiopsi inklusive farvning for fibrose skal overvejes.

Hæmatologisk malignitet

- ITP-diagnosen hos voksne og ældre patienter bør bekræftes ved at udelukke andre kliniske tegn forbundet med trombocytopeni. Det bør overvejes at udføre en knoglemarvsaspiration og -biopsi i løbet af sygdommen og behandlingen – især hos patienter over 60 år samt hos patienter med systemiske symptomer og unormale tegn.
- Information til patienterne om den teoretiske risiko for hæmatologisk malignitet forbundet med trombopoietin receptor-agonister.
- Det er vigtigt, at Revolade ikke anvendes udenfor den godkendte indikation, medmindre det er i forbindelse med et klinisk forsøg.

Potentiale for off-label-brug

- Forholdet mellem risikoen og fordelene ved behandling af trombocytopeni hos ikke-ITP-patientpopulationer er ikke afklaret.
- Forholdet mellem risikoen og fordelene ved Revolade til pædiatrisk ITP ikke er afklaret.