

ANHANG

**VON DEN MITGLIEDSTAATEN ZU IMPLEMENTIERENDE
BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER
SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

VON DEN MITGLIEDSTAATEN ZU IMPLEMENTIERENDE BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Die Mitgliedstaaten müssen sicherstellen, dass die unten beschriebenen Bedingungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor Inverkehrbringen Details eines Lehrprogrammes mit den nationalen Zulassungsbehörden abstimmen und dieses Programm national implementieren, um sicherzustellen, dass allen Ärzten vor der Verschreibung von Eltrombopag ein Informationspaket für Angehörige der medizinischen Fachkreise zur Verfügung gestellt wird, welches folgendes beinhaltet:

- Lehrmaterial
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Gebrauchsinformation und Etikettierung

Hauptbestandteile des Lehrmaterials:

Hepatotoxizität

Unterweisung der Patienten über das Potential für Leberenzym erhöhungen, die Wichtigkeit monatlicher Laboruntersuchungen von ALAT (GPT) und ASAT (GOT), sowie über die mit einer Leberschädigung verbundenen Anzeichen und Symptome (z. B. Gelbsucht).

- Bestimmung von ALAT (GPT), ASAT (GOT) und Bilrubin im Serum vor Beginn der Behandlung mit Revolade, alle 2 Wochen während der Dosiseinstellungsphase und monatlich nach Festlegung einer stabilen Dosis.
- Absetzen von Revolade, wenn die ALAT (GOT)-Werte ansteigen ($\geq 3x$ des oberen Grenzwertes des Normalbereichs [ULN]) bei folgenden Verlauf:
 - progredient, oder
 - über ≥ 4 Wochen persistierend, oder
 - von einem Anstieg des indirekten Bilirubins begleitet, oder
 - von klinischen Symptomen begleitet sind, die auf eine Leberschädigung oder eine hepatische Dekompensation hinweisen.
- Eine Gabe bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung sollte wegen der erhöhten Arzneimittel-Exposition mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Thromboembolische Ereignisse

- Keine Anwendung von Eltrombopag bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung, es sei denn, der zu erwartende Nutzen übersteigt ein bereits identifiziertes Risiko für eine Portalvenenthrombose. Wenn die Anwendung von Eltrombopag für notwendig erachtet wird, muss die Anfangsdosis 25 mg einmal täglich betragen.
- Unterweisung der Patienten über das Potential für thromboembolische Ereignisse bei chronischer ITP und bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien (z. B. Faktor V Leiden, ATIII-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom).
- Unterweisung der Patienten über das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei chronischer Lebererkrankung.
- Empfehlung einer Dosisreduktion bei Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen 150.000 und 250.000/ μl .
- Unterbrechung der Behandlung mit Revolade, wenn die Thrombozytenwerte auf $> 250.000/\mu\text{l}$ ansteigen. Sobald die Thrombozytenzahl auf $< 100.000/\mu\text{l}$ abgefallen ist, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis.

Dosierung

- Unterweisung der Patienten über die geeignete Anwendung von Revolade (z. B. Dosistitration von Revolade, Nahrungs-Arzneimittel-Wechselwirkungen, Dosisempfehlungen für besondere Patientengruppen [z. B. Ostasiaten]).
- Bewusstseinsbildung bei Verschreibern über die genehmigte Indikation und die mit nicht-genehmigten Indikationen verbundenen Warnhinweise (z. B. keine Empfehlung für die Anwendung bei Kindern, Schwangeren oder Stillenden, oder anderen Gebrauch außerhalb der Zulassung)

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

- Unterweisung der Patienten über mögliche Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln (z. B. Komplexbildung mit polyvalenten Kationen wie Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink). Antazida, Milchprodukte oder andere polyvalente Kationen enthaltende Produkte wie Mineralergänzungsmittel müssen mit einem Mindestabstand von vier Stunden zur Einnahme von Revolade eingenommen werden, um eine signifikante Reduktion der Resorption von Eltrombopag durch Komplexbildung zu vermeiden.
- Hilfestellung für Patienten bei der Entwicklung eines Einnahmeplans für Revolade zu der Tageszeit, die am besten an das Patienten-eigene Ablaufschema angepasst ist.

Erneutes Auftreten einer Thrombozytopenie

- Unterweisung der Patienten über das potentielle Risiko von Blutungen nach Absetzen (einschließlich der Häufigkeit in klinischen Studien und der Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens einer Thrombozytopenie nach Beendigung der Behandlung.
- Nach Abbruch der Behandlung mit Revolade kehren die Thrombozytenwerte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von 2 Wochen auf die Ausgangswerte zurück, wodurch das Blutungsrisiko erhöht sein und es in einigen Fällen zu Blutungen kommen kann.
- Wöchentliche Kontrollen der Thrombozytenzahl über 4 Wochen hinweg nach Absetzen von Revolade.

Verstärkte Retikulinfaserbildung im Knochenmark

- Unterweisung der Patienten über die Möglichkeit einer verstärkten Retikulinfaserbildung im Knochenmark.
- Hintergrundinformation zu Retikulin im Knochenmark (d.h. physiologische Verteilung von Retikulin im Knochenmark bei ITP-Patienten und die beobachtete Inzidenz sowie mögliche Wirkmechanismen von Retikulinablagerungen als Ansprechen auf Revolade).
- Peripherer Blutaussstrich mit genauer Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit Revolade, um einen Ausgangswert für zelluläre morphologische Anomalien festlegen zu können.
- Monatliche Untersuchung des großen Blutbild einschließlich des Differentialblutbilds nach Bestimmung einer stabilen Eltrombopag-Dosis.
- Bei Beobachtung unreifer oder dysplastischer Zellen Untersuchung peripherer Blutausstriche auf neue oder zunehmende morphologische Anomalien (z. B. tränenförmige oder kernhaltige rote Blutkörperchen, unreife weiße Blutkörperchen) oder Zytopenien.
- Abbruch der Behandlung mit Revolade, falls der Patient neue oder zunehmende morphologische Anomalien oder Zytopenie(n) entwickelt, und Erwägung einer Knochenmarkbiopsie einschließlich einer Färbung zur Erkennung von Fibrosen.

Hämatologische Malignitäten

- Bestätigung der Diagnose einer ITP bei erwachsenen und älteren Patienten durch Ausschluss anderer klinischer Krankheitsbilder, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert sind. Im Verlauf der Erkrankung und Behandlung sollten bei Patienten mit systemischen Anzeichen oder vom Normbereich abweichenden Werten, insbesondere bei Patienten über 60 Jahren, Knochenmarkaspirate und Biopsien in Betracht gezogen werden.

- Unterweisung der Patienten über das theoretische Risiko von hämatologischen Malignitäten durch Thrombopoetinrezeptoragonisten.
- Bedeutung der Nichtanwendung von Revolade außerhalb der Zulassungsbestimmung außer im Rahmen einer klinischen Prüfung.

Möglichkeit der Anwendung außerhalb der Zulassung

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung von Thrombozytopenien bei Nicht-ITP-Patientengruppen wurde bisher nicht bestimmt.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung von pädiatrischen ITP-Patienten wurde bisher nicht bestimmt.