



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel REVOLADE. Het verplicht plan voor risicobeperking in België en in Luxemburg, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van REVOLADE te waarborgen (RMA versie 06/2014).



# INFORMATIEGIDS VOOR ARTSEN

## REVOLADE in ITP

*(immuun trombocytopenische purpura)*

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: lees aandachtig de SPK (in bijlage) vooraleer REVOLADE voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SPK is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "bijsluiters en SPK".

## **Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities) :**

Deze informatie maakt deel uit van het plan, voor risicobeperking in België en in Luxemburg, dat informatief materiaal ter beschikking stelt aan zorgverleners (en patiënten). Dit bijkomend materiaal van risicobeperking heeft als doel een veilig en efficiënt gebruik van REVOLADE te verzekeren en moet volgende onderdelen bevatten :

- Informatiegids voor artsen
- Samenvatting van de Productkenmerken (SPK)

### **Belangrijke elementen van dit opleidingsprogramma**

#### **Hepatotoxiciteit**

- Informeer patiënten over het mogelijk optreden van leverenzymenverhoging, het belang van maandelijkse laboratoriumcontroles van ALAT en ASAT, en over de klachten en verschijnselen van leverbeschadiging.
- Controleer serum ALAT, ASAT 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 ALAT-waarden stijgen ( $\geq 3$  maal de bovenlimiet van de normaalwaarden) 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 van eltrombopag aan patiënten met leveraandoeningen moet voorzichtig worden gedaan.

#### **Trombo-embolische voorvallen bij ITP-patiënten**

- Eltrombopag mag niet worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het vastgestelde risico op vena-portatrombose. Indien het gebruik van eltrombopag noodzakelijk wordt geacht, dient de startdosering eenmaal daags 25 mg te bedragen.
- Informeer patiënten over het mogelijk optreden van trombo-embolische voorvallen (TEE) bij patiënten met chronische ITP en met de bekende risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.
- Informeer patiënten over chronische leverziekte en het risico op trombo-embolische voorvallen.
- Bij patiënten met chronische leveraandoeningen die behandeld worden met eltrombopag is er een associatie tussen TEE en aantallen bloedplaatjes  $> 200\ 000/\mu\text{l}$ .
- Een verlaging van de dosering is aanbevolen voor ITP-patiënten met een bloedplaatjesaantal tussen  $150\ 000$ - $250\ 000/\mu\text{l}$ .
- REVOLADE moet worden onderbroken wanneer het aantal bloedplaatjes stijgt tot  $> 250\ 000/\mu\text{l}$ . Zodra het aantal bloedplaatjes is gedaald tot  $< 100\ 000/\mu\text{l}$ , herstart dan de behandeling met een verlaagde dagelijkse dosering.

#### **Dosering**

- Instrueer patiënten over het juiste gebruik van REVOLADE.
- Maak voorschrijvers bewust van de geregistreerde indicaties en de waarschuwingen die verband houden met niet-geïndiceerde populaties

## **Interacties met voedsel**

- Informeer patiënten over de mogelijke interacties tussen voedsel en geneesmiddel. Antacida, zuivelproducten en andere producten die polyvalente kationen bevatten, zoals minerale supplementen, dienen ten minste 4 uur voor of na toediening van eltrombopag te worden gebruikt.
- 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**

- Informeer patiënten over het mogelijke risico op bloedingen na het stoppen 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**

- Informeer patiënten over de mogelijkheid van de vorming van reticulinevezels in het beenmerg.
- Geef achtergrondinformatie over reticuline in het beenmerg.
- Bestudeer, voorafgaand aan behandeling met REVOLADE, de perifere bloeditstrijkjes nauwkeurig om een baseline-waarde van cellulaire morfologische afwijkingen te bepalen.
- Zodra een stabiele REVOLADE dosering 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 bloeditstrijkjes worden onderzocht op nieuwe of verergerde morfologische afwijkingen 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 en 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 klachten.
- Informeer patiënten over het theoretische risico op het optreden van hematologische maligniteiten met trombopoëtinereceptor-agonisten.
- Beklemtoon 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 buiten de geregistreerde indicatie is niet vastgesteld.
- De voordeel-risicobalans van REVOLADE bij pediatrische ITP patiënten is niet vastgesteld. Tot de pediatrische populatie worden alle patiënten van 0 tot 18 jaar gerekend.

Deze informatiegids heeft als doel u het veiligheidsprofiel van REVOLADE, de voorwaarden van de doseringsaanpassingen, de criteria voor het stopzetten van de behandeling, het toezicht en de te nemen maatregelen in geval van bijwerkingen, beter helpen te begrijpen. De voorschrijver moet de voordelen en de risico's van REVOLADE, in het kader van de behandeling van de ziekte, met zijn patiënt bespreken en moet zich er van vergewissen dat de verstrekte informatie begrijpelijk is.

## Overzicht – REVOLADE in ITP

A/ Inleiding .....	5
B/ Aanpassing van de dosering en stopzetting van de behandeling.....	6
C/ Veiligheidsprofiel .....	7
1. Hepatotoxiciteit.....	8
2. Trombotische/trombo-embolische complicaties.....	9
3. Recidief van de trombopenie na stopzetting van de behandeling .....	10
4. Interacties met voedsel en voornaamste geneesmiddelen .....	11
5. Reticulinevorming van in het beenmerg en risico op beenmergfibrose.....	12
6. Hematologische maligniteiten.....	12
7. Cataract .....	13
8. Mogelijkheid voor off-label gebruik in situaties waar de voordeel-risicobalans niet werd onderzocht .....	13
D/ Overdosering .....	14
E/ Informatiepakket voor patiënten met ITP .....	14
<i>ANNEX : Samenvatting van de monitoring.....</i>	<i>15</i>

## A/ Inleiding

REVOLADE (eltrombopag) is geïndiceerd bij volwassen patiënten met **chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP)** die een splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroïden, immunoglobulinen). REVOLADE kan overwogen worden als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontra-indiceerd is.<sup>1</sup>



Deze gids is bedoeld om informatie te verstrekken over **REVOLADE voor de behandeling van ITP** (*REVOLADE is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie. Voor deze indicatie, raadpleeg de « Informatiegids voor artsen : REVOLADE in trombocytopenie en HCV »*).

REVOLADE is een trombopoïetine-receptoragonist (TPO-R) die inwerkt op het transmembrane gebied van humaan TPO-R leidend tot proliferatie en differentiatie van megakaryocyten uit beenmergvooorlopercellen.<sup>1,2</sup>

Het doel van een behandeling met REVOLADE is niet om het bloedplaatjesaantal te normaliseren maar om op een niveau te houden boven de drempel geassocieerd met een risico op bloedingscomplicaties (> 50 000/ $\mu$ l).<sup>1</sup>

REVOLADE wordt oraal toegediend.<sup>1</sup>

De behandeling met REVOLADE (eltrombopag) bij ITP moet worden gestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen.<sup>1</sup>



- *In ITP mag REVOLADE alleen in een ziekenhuis worden gegeven en moet het worden voorgeschreven door hematologen of internisten.*
- *Geneesmiddel dat een bijzondere bewaking vergt tijdens de behandeling.*

Tijdens de klinische ontwikkeling van REVOLADE werd de veiligheid en de tolerantie van het product onderzocht bij ongeveer 500 patiënten met chronische ITP<sup>1-4</sup>. Volgens de meest recente gegevens (Februari 2012) van de nog steeds lopende studie EXTEND, werden 253 patiënten gedurende ten minste 6 maanden behandeld waarvan 217, 176, 59 en 10 patiënten respectievelijk tot 1, 2, 4 en 5 jaar. Meer dan 200 patiënten met chronische ITP kregen REVOLADE gedurende minstens één jaar en 277 patiënten met chronische ITP werden gedurende minstens 6 maanden behandeld.<sup>1</sup>

### **Kinderen**

REVOLADE wordt vanwege onvoldoende gegevens niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.<sup>1</sup>

### **Zwangerschap en borstvoeding**

REVOLADE wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het is niet bekend of de werkzame stof of de metabolieten van REVOLADE worden uitgescheiden in de moedermelk. Het risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen om ofwel de borstvoeding te staken dan wel om de behandeling met REVOLADE te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met REVOLADE voor de vrouw.<sup>1</sup>

## B/ Aanpassing van de dosering en stopzetting van de behandeling<sup>1</sup>

- De aanbevolen begindosering van REVOLADE is eenmaal daags 50 mg.
- Geef geen hogere dosering dan 75 mg per dag.
- Bij Oost-Aziatische patiënten (zoals Chinezen, Japanners, Taiwanesezen, Thai of Koreanen), moet gestart worden met een verlaagde dosering van eenmaal daags 25 mg REVOLADE.
- Tijdens de behandeling met REVOLADE moet wekelijks een volledig bloedbeeld met inbegrip van de bloedplaatjes en een perifeer bloeduitstrijkje, worden bepaald, totdat een stabiel aantal bloedplaatjes ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  gedurende ten minste 4 weken) is bereikt. Daarna moet maandelijks een volledig bloedbeeld, met inbegrip van de bloedplaatjes en een perifeer bloeduitstrijkje, worden bepaald.

Aantal bloedplaatjes	Doseringsaanpassing of respons
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ na ten minste 2 weken behandeling	Verhoog de dagelijkse dosering met 25 mg tot een maximum van 75 mg/dag.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ tot $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Gebruik de laagst mogelijke dosering van eltrombopag en/of bijkomende ITP-behandeling om het aantal bloedplaatjes op een zodanig peil te houden, dat bloedingen worden voorkomen of verminderd.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ tot $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Verlaag de dagelijkse dosering met 25 mg. Wacht 2 weken alvorens het resultaat hiervan en van eventuele volgende doseringsaanpassingen vast te stellen.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Stop met eltrombopag en verhoog de frequentie van de controle op het aantal bloedplaatjes naar tweemaal per week. Hervat, zodra het aantal bloedplaatjes $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ is, de behandeling met een met 25 mg verminderde dagelijkse dosering.

- Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, is geen doseringsaanpassing nodig. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten REVOLADE met voorzichtigheid gebruiken, bijvoorbeeld door het bepalen van serumcreatinine en/of door een analyse van de urine.

REVOLADE kan worden toegediend samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van ITP. Wel moet de dosering van de concomitante geneesmiddelen worden aangepast om een te sterke stijging van het aantal plaatjes te voorkomen.

- Wacht ten minste 2 weken alvorens het resultaat van iedere doseringsaanpassing op het aantal bloedplaatjes van de patiënt te bekijken en een nieuwe doseringsaanpassing te overwegen.
- Gewoonlijk kan de dosering van REVOLADE met 25 mg daags verhoogd of verlaagd worden. Echter, bij enkele patiënten kan een combinatie van verschillende sterktes (25 mg of 50 mg) op verschillende dagen nodig zijn.

### **Stopzetting van de behandeling**

- De behandeling met REVOLADE moet worden onderbroken als het aantal plaatjes na vier weken behandeling met REVOLADE in de maximale dosering van 75 mg 1 maal per dag, niet stijgt tot een niveau dat voldoende hoog is om klinisch belangrijke bloedingen te vermijden.
- De patiënten moeten regelmatig worden gevolgd en de arts beslist patiënt per patiënt hoelang de behandeling moet worden voortgezet. De trombopenie kan recidiveren na onderbreking van de behandeling (zie Rubriek C/3 *Recidief van de trombopenie na stopzetting van de behandeling*).

Raadpleeg de SPK in bijlage voor de volledige informatie omtrent de dosering en wijze van toediening (rubriek 4.2).

## **C/ Veiligheidsprofiel**

De volgende hoofdstukken beschrijven de belangrijkste bekende en mogelijke risico's van een behandeling met REVOLADE en het beleid dat moet worden gevoerd om die bijwerkingen te voorkomen of te behandelen.

**De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van REVOLADE te melden :**  
**In België : aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en drie maal per jaar via de Folia Pharmacotherapeutica . De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per mail naar : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).**  
**In Luxemburg : aan het Ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg (Division de la Pharmacie et des Médicaments per fax op het nummer +35 2 24795615 of per post) of aan het Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (per fax op het nummer +33 3 83 27 60 of per mail naar [crpv@chu-nancy.fr](mailto:crpv@chu-nancy.fr)).**

## 1. Hepatotoxiciteit

- In klinische studies werd aangetoond dat REVOLADE een stoornis van de hepatobiliaire functie kan veroorzaken, aangegeven door de toename van bepaalde parameters van de leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van REVOLADE aan patiënten met een leveraandoening.<sup>1</sup>
- De patiënten moeten worden ingelicht over de kans op leverafwijkingen, het belang van laboratoriumcontroles van de serumtransaminasen (ALAT en ASAT) en het bilirubinegehalte, en ook van tekenen en symptomen die wijzen op beschadiging van de lever (bijvoorbeeld geelzucht).<sup>1</sup>
- In de klinische studies waren die hepatobiliaire stoornissen doorgaans matig (graad 1-2) en reversibel en gingen ze niet gepaard met klinisch significante symptomen van een verminderde leverfunctie.<sup>1</sup>
- Bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pughscore  $\geq 5$ ) mag REVOLADE niet worden gebruikt tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen het bekende risico op trombose van de vena portae. In dat geval moet REVOLADE worden gestart aan een dosering van 25 mg eenmaal per dag.<sup>1</sup> Na het starten van REVOLADE bij patiënten met leverinsufficiëntie, moet men 3 weken wachten vooraleer de dosis te verhogen. Een nauwgezette controle van deze patiënten moet worden opgestart.

### Incidentie van leveraantasting met REVOLADE

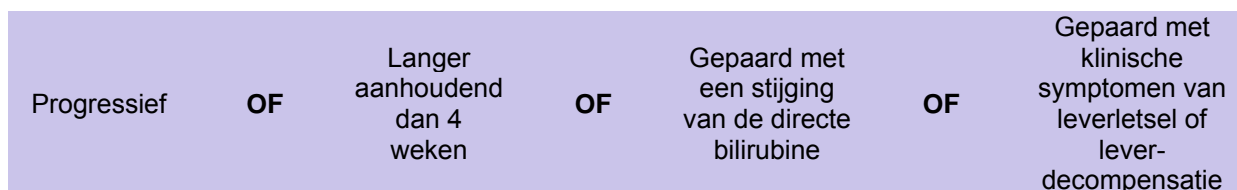
Voor het hele klinische ontwikkelingsprogramma van REVOLADE werd de frequentie van stijging van de transaminasen en het bilirubinegehalte geklasseerd als “vaak” (tussen 1% en 10% van de patiënten heeft een dergelijke stijging vertoond).<sup>1</sup>

### Bij patiënten die worden behandeld met REVOLADE moeten vooraf en vervolgens regelmatig levertests worden uitgevoerd<sup>1</sup>



### Wanneer moet REVOLADE worden stopgezet ?

De behandeling met REVOLADE moet worden stopgezet als de ALAT-spiegel hoger is dan driemaal de bovenste limiet van het normale en indien:





## **2. Trombotische/trombo-embolische complicaties**

Trombo-embolische voorvallen (TEE) kunnen optreden bij patiënten met ITP.<sup>1</sup> In een prospectieve, explorerende studie bij 205 patiënten met ITP werden TEE waargenomen bij ongeveer 5% van de patiënten.<sup>5</sup> Het zou kunnen dat die trombotische of trombo-embolische complicaties optreden als gevolg van een te sterke stijging van het aantal plaatjes.<sup>1</sup>

→ Voorzichtigheid is geboden bij toediening van REVOLADE bij patiënten met bekende risicofactoren van trombo-embolie.

→ De patiënten moeten worden ingelicht over de mogelijke trombo-embolische incidenten.

### **Incidentie van trombotische/trombo-embolische complicaties met REVOLADE<sup>1</sup>**

- In 3 gecontroleerde en 2 ongecontroleerde klinische studies met volwassen chronische ITP-patiënten die REVOLADE kregen (n = 446)<sup>1</sup>, ondervonden 17 proefpersonen in totaal 19 TEE, waaronder (in afnemende mate van optreden) diep veneuze trombose (n=6), longembolie (n=6), acuut myocardinfarct (n=2), cerebraal infarct (n=2), embolie (n=1).<sup>1</sup> In de lange termijn studie EXTEND, die nog steeds loopt, waarbij patiënten met REVOLADE werden behandeld gedurende een periode gaande tot 5,5 jaar, is de incidentie van TEE 2,70 per 100 patiënten/jaar (95% CI : 1,62-4,21)<sup>4</sup>. Er werd geen verhoogde incidentie waargenomen na een langdurige behandeling.<sup>6</sup> Er is geen enkel verband waargenomen tussen TEE's en verhoogde bloedplaatjes.<sup>4</sup>
- Het risico op TEE bleek verhoogd bij trombocytopenie patiënten (aantal bloedplaatjes <50.000/ $\mu$ l) met een chronische leverziekte, zonder bijkomende ITP.<sup>1</sup> In een placebogecontroleerde studie (n = 288, veiligheidspopulatie), na twee weken behandeling ter voorbereiding op invasieve verrichtingen, ervoeren 6 van de 143 (4%) volwassen patiënten met chronische leverziekte die REVOLADE kregen, 7 TEE's in het vena-portasysteem en 2 van de 145 (1%) patiënten in de placebogroep hadden 3 TEE's. Vijf van de 6 patiënten behandeld met REVOLADE hadden een TEE met een aantal bloedplaatjes > 200.000/ $\mu$ l.<sup>1</sup>
  - ➔ Bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pughscore  $\geq$  5) mag REVOLADE niet worden gebruikt tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen het bekende risico op trombose van de vena portae. In dat geval moet REVOLADE worden gestart aan een dosering van 25 mg eenmaal per dag.<sup>1</sup> Na het starten van REVOLADE bij patiënten met leverinsufficiëntie, moet men 3 weken wachten vooraleer de dosis te verhogen.<sup>1</sup>

### **Wat zijn de risicofactoren van trombo-embolie ?**

De risicofactoren van trombo-embolie zijn onder meer erfelijke factoren (bv. factor V Leiden), verworven factoren (bv. ATIII-deficiëntie, antifosfolipidensyndroom), hoge leeftijd, langdurige immobilisatie, maligne tumor, anticonceptiva, hormonale substitutietherapie, chirurgie, een trauma, obesitas en roken.<sup>1</sup> Bij trombocytopenie patiënten (bloedplaatjesaantal <50.000/ $\mu$ l) met een chronische leverziekte zonder concomitante ITP, toonden een hoger risico op TEE. Deze patiënten werden behandeld met 75 mg REVOLADE eenmaal daags gedurende twee weken ter voorbereiding van chirurgische ingrepen. Er zijn geen specifieke risicofactoren geïdentificeerd bij deze patiënten die een TEE hebben gehad, met uitzondering van een bloedplaatjesaantal > 200.000/ $\mu$ L.<sup>1</sup> Analyse van de gegevens van de klinische studie, uitgevoerd bij 446 patiënten met een chronische ITP die een behandeling met REVOLADE kregen, tonen geen enkele correlatie tussen het aantal verhoogde bloedplaatjes en TEE incidentie.<sup>7</sup> Artsen die REVOLADE willen voorschrijven aan patiënten met die risicofactoren, moeten de risico-batenverhouding van de behandeling evalueren.

### Hoe het risico op trombotische/trombo-embolische complicaties te verlagen ?

Om het risico op trombotische/trombo-embolische complicaties te verlagen, moet men het aantal plaatjes aandachtig controleren, wekelijks gedurende de behandeling tot een stabiel niveau.<sup>1</sup> Daarna maandelijks.<sup>1</sup> De dosis van REVOLADE dient te worden verlaagd wanneer het aantal plaatjes boven de 150.000/ $\mu$ l stijgt, of stopgezet wanneer het aantal plaatjes boven de 250.000/ $\mu$ l stijgt.<sup>1</sup> Bij patiënten met een risico op trombo-embolische incidenten moet de risico-batenverhouding worden geëvalueerd, ongeacht de oorzaak ervan.<sup>1</sup>

In geval van overdosering kan het aantal plaatjes te sterk stijgen en dat kan trombotische/trombo-embolische complicaties veroorzaken (zie rubriek D/ Overdosering).

### **3. Recidief van de trombopenie na stopzetting van de behandeling<sup>1</sup>**

Bij de meeste patiënten daalt het aantal plaatjes na stopzetting van REVOLADE binnen 2 weken weer tot het beginniveau, wat het risico op bloedingen verhoogt.

In de 3 gecontroleerde klinische studies daalde bij 8% van de patiënten in de REVOLADE-groep en in de placebogroep het aantal plaatjes na stopzetting van de behandeling tijdelijk tot beneden het aantal plaatjes bij inclusie.

Het risico op bloeding stijgt bij stopzetting van de behandeling met REVOLADE als de patiënt wordt behandeld met anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers. Bij onderbreking van de behandeling met REVOLADE, wordt aanbevolen de behandeling voor ITP te hervatten volgens de gebruikelijke richtlijnen. Eventueel moeten anticoagulantia en/of plaatjesaggregatieremmers definitief worden stopgezet of kan worden overwogen een antidotum van de anticoagulantia of een plaatjestransfusie toe te dienen.<sup>1</sup>



De patiënten moeten worden ingelicht over het risico op bloeding en het aantal plaatjes moet wekelijks worden gevolgd **gedurende 4 weken na stopzetting van REVOLADE.**<sup>1</sup>


## **4. Interacties met voedsel en voornaamste geneesmiddeleninteracties**

**Polyvalente kationen**, meer bepaald ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink, chelateren REVOLADE, en verminderen de absorptie van het geneesmiddel sterk.<sup>1</sup>

- Daarom mogen producten die polyvalente kationen bevatten (antacida, zuivelproducten en andere producten zoals supplementen van mineralen) niet worden toegediend **gedurende 4 uur voor en na** de inname van REVOLADE.<sup>1</sup>
- Bij behandeling met antacida moet het geneesmiddel op een ander uur worden ingenomen of moet een geneesmiddel worden ingenomen dat geen metaalkationen bevat.<sup>1</sup>

### **Interactie met voedsel<sup>1</sup>**

REVOLADE mag worden ingenomen met voedsel dat weinig (< 50 mg) of bij voorkeur geen calcium bevat, zoals fruit, rundvlees of magere hesp en niet-verrijkte sojamelk.<sup>9</sup>

	<p><b>De patiënten moeten worden ingelicht over de interacties met voedsel.</b> Ze moeten het geneesmiddel innemen op een geschikt uur afhankelijk van hun eetgewoontes. De « Gids voor patiënten » van REVOLADE geeft extra informatie over de planning van de maaltijden.<sup>1</sup></p>
---	---

### **HMG CoA reductaseremmers<sup>1</sup>**

Toediening van eenmaal daags 75 mg REVOLADE gedurende 5 dagen met een eenmalige 10 mg dosering van rosuvastatine aan 39 gezonde volwassen vrijwilligers verhoogde de plasma rosuvastatine C<sub>max</sub> en AUC. Interacties met andere HMG-CoA reductaseremmers worden ook verwacht, met inbegrip van pravastatine, simvastatine en lovastatine.

Wanneer statines worden gegeven als comediatie met REVOLADE, dan dient overwogen te worden de statinedosering te verlagen en moet nauwkeurige controle op statinebijwerkingen plaatsvinden.

### **Geneesmiddelen voor de behandeling van ITP**

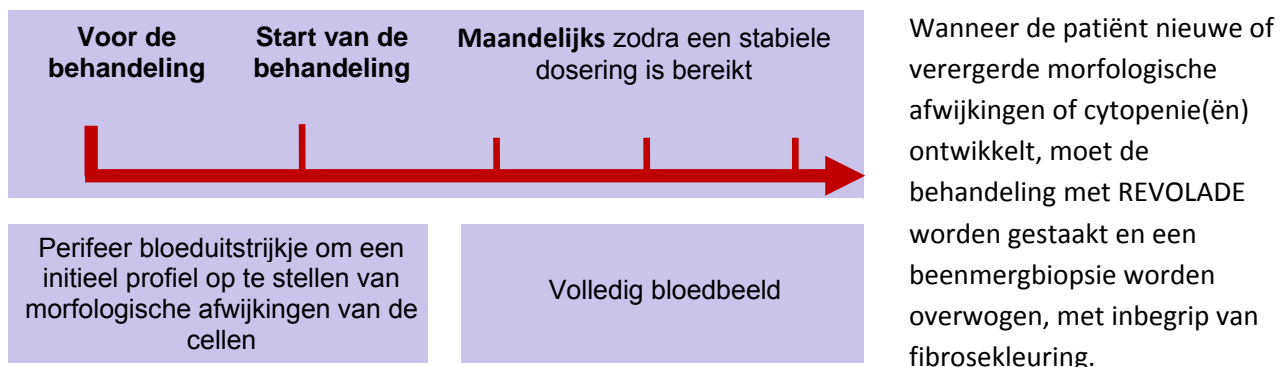
Het bloedplaatjesaantal moet worden gecontroleerd, wanneer REVOLADE wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen voor de behandeling van ITP, om te voorkomen dat het bloedplaatjesaantal buiten de aanbevolen waarden komt.<sup>1</sup>

## 5. Reticulinevorming van in het beenmerg en risico op beenmergfibrose

- REVOLADE, net als andere trombopoëetine-receptoragonisten (TPO-R), kan het risico verhogen op ontwikkeling of toename van reticulinevezels in het beenmerg.<sup>1</sup> Het initiële risico, voor de behandeling begint, is evenwel al hoger bij patiënten met ITP. De relevantie van de effecten van TPO-receptoragonisten op de verandering van de reticulinevezels is dan ook niet bewezen.<sup>1</sup>
- Tijdens de klinische studies “ITP” met REVOLADE heeft geen enkele patiënt klinisch significante afwijkingen van het beenmerg of klinische elementen vertoond die zouden wijzen op een disfunctie van het beenmerg. Bij één patiënt werd de behandeling met REVOLADE stopgezet wegens het verschijnen van reticulinevezels in het beenmerg.<sup>1</sup>

Zoals met andere trombopoëetine-receptoragonisten moeten de effecten van REVOLADE op het risico van reticulinevorming in het beenmerg worden gevolgd.<sup>1</sup>

**Patiënten die worden behandeld met REVOLADE, moeten routinematige bloedcontroles krijgen**<sup>1</sup> en die patiënten moeten worden ingelicht over het mogelijke risico op het verschijnen van reticulinevezels in het beenmerg.<sup>1</sup> Wanneer onvolgroeide of dysplastische cellen worden gevonden, dan moeten de perifere bloeduitstrijkjes worden onderzocht op nieuwe of verergerde morfologische afwijkingen of cytopenie(ën).



## 6. Hematologische maligniteiten

Trombopoëetine-receptor (TPO-R)-agonisten zijn groeifactoren die leiden tot toename in trombopoëetische voorlopercellen, differentiatie en bloedplaatjesproductie. De TPO-R wordt voornamelijk tot expressie gebracht aan het oppervlak van cellen van myeloïde origine. Er is een aanname dat TPO-R-agonisten de progressie van bestaande maligne hemopoëetische afwijkingen, zoals myelodysplastische syndromen (MDS), zouden stimuleren.<sup>1</sup> In studies werd aangetoond dat patiënten met een auto-immuunziekte en vooral ITP een zeer hoog risico liepen om bloedkanker te ontwikkelen ongeacht de behandeling.<sup>8</sup>

- Bij klinische onderzoeken met een TPO-R agonist bij patiënten met MDS, zijn gevallen van tijdelijke toename in blastcellen waargenomen en gevallen van MDS ziekte progressie naar acute myeloïde leukemie (AML) gerapporteerd.



De patiënten moeten dan ook worden ingelicht dat er een risico bestaat dat trombopoïetine-receptor agonisten de progressie van bestaande maligne hemopoïetische afwijkingen, zoals MDS, zouden stimuleren.

- De diagnose ITP bij volwassenen en oudere patiënten moet zijn bevestigd door uitsluiting van andere klinische oorzaken die zich manifesteren met trombocytopenie, met name MDS moet worden uitgesloten.



Er moet worden overwogen om een beenmerg-aspiraats en -biopsie uit te voeren gedurende het verloop van de ziekte en de behandeling, vooral bij patiënten ouder dan 60 jaar die systemische verschijnselen en afwijkende symptomen hebben, zoals verhoogde perifere blastcellen.

- REVOLADE mag niet buiten de goedgekeurde indicaties worden gebruikt, tenzij in het kader van een klinische studie. (zie rubriek C/8).

In de klinische studies “ITP” met REVOLADE werd bloedkanker gerapporteerd bij één patiënt in de REVOLADE-groep en bij één patiënt in de placebogroep.<sup>3</sup>

## **7. Cataract<sup>1</sup>**

Cataract werd waargenomen in toxicologische studies met REVOLADE bij knaagdieren. Het wordt aanbevolen de ogen van patiënten die worden behandeld met REVOLADE regelmatig te controleren op cataract.

## **8. Mogelijkheid voor off-label gebruik in situaties waar de voordeel- risicobalans niet werd onderzocht**

De voordeel-risicobalans van REVOLADE werd alleen onderzocht bij volwassenen met chronische ITP. REVOLADE mag niet worden gebruikt voor de behandeling van trombocytopenie als gevolg van chemotherapie en myelodysplastische syndromen.<sup>1</sup>

De voordeel-risicobalans van REVOLADE bij pediatrische ITP patiënten is niet vastgesteld. Tot de pediatrische populatie worden alle patiënten van 0 tot 18 jaar gerekend.



**REVOLADE is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie. Raadpleeg de « Informatiegids voor artsen : REVOLADE in trombocytopenie en HCV ».**

## D/ Overdosering

In het geval van overdosering kan het aantal bloedplaatjes excessief zijn verhoogd en resulteren in trombotische/trombo-embolische complicaties.

In geval van overdosering moeten volgende stappen worden gerespecteerd: <sup>1</sup>




\*Preparaten die metaalkationen bevatten, zoals calcium, magnesium en aluminium, chelateren REVOLADE en verminderen de absorptie.

Raadpleeg de SPK in bijlage voor de volledige informatie omtrent de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (rubriek 4.4) of de bijwerkingen (rubriek 4.8).

## E/ Informatiepakket voor patiënten met ITP

Om de RMA-voorwaarden in de praktijk te optimaliseren moet de arts **aan elke patiënt met ITP** een informatiepakket, die de patiënt kan helpen gedurende zijn behandeling met REVOLADE, **overhandigen**.

Dit pakket bevat een gids alsook een kopie van de bijsluiter. De gids is bedoeld om patiënten te helpen een beter inzicht in hun behandeling te krijgen en om te informeren over belangrijke gegevens over de veiligheid. Het bevat ook voorbeelden van een maaltijdplanning.

	<b>Overhandig aan iedere patient een informatiepakket !</b>
---	---

 **Bestel uw extra exemplaren op tijd :**

**Uw INFORMATIEPAKKET bevat 2 « Informatiepakketten voor patiënten met ITP ». Extra exemplaren zijn verkrijgbaar via de afdeling MEDICAL Information van GlaxoSmithKline Pharmaceuticals n.v. :**

TEL : België : 010/85 85 00 – Luxemburg : 0032 10/85 85 00

Mail : [be.medinfo@gsk.com](mailto:be.medinfo@gsk.com)

Informatiepakketten voor patiënten zijn eveneens beschikbaar in het Frans en in het Duits. Geef bij het bestellen aan in welke taal u de informatiepakketten wil ontvangen.

## ANNEX : Samenvatting van de monitoring

Voor de behandelingsfase	<b>Start REVOLADE</b>	Fase van aanpassing van de dosering	Fase van stabilisering van de dosering
		Bloedbeeld (eenmaal per week)	Bloedbeeld (eenmaal per maand)
Monitoring van de leverfunctie*		Controle van de leverfunctie (om de 2 weken)	Controle van de leverfunctie (eenmaal per maand)
Perifeer-bloeduitstrijkje		Perifeer-bloeduitstrijkje (eenmaal per week)	Perifeer-bloeduitstrijkje (eenmaal per maand)
Oogonderzoek (cataract)		Oogonderzoek (cataract)	

\*Controle van de leverfunctie: ALAT, ASAT en serumbilirubine.

#### Referenties :

- 1 REVOLADE Samenvatting van de productkenmerken. Juni 2014
- 2 Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2237–2247.
- 3 Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, *et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; **377**: 393–402. Erratum in *Lancet* 2011; **377**: 382.
4. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, *et al.* Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. *Blood* 2012; **120**: Abstract 2198.
5. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; **76**: 205–213.
6. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, *et al.* Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. Poster presented at 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8–11 2012.
7. Bussel J, Cheng G, Saleh M, Mayer B, Vasey S, Brainsky A. Incidence of thromboembolic events across eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenia (ITP). Presented at the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 4–7 2010: Abstract 70.
8. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 3028–3033.
9. Williams DD, Peng B, Bailey CK, Wire MB, Deng Y, Park JW, *et al.* Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther* 2009; **31**: 764–776.

