



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
trombocytopenie en HCV
(hepatitis C-virus)

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, 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 (≥ 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

Trombo-embolische voorvallen (TEE) bij patiënten met HCV-infectie

- Trombocytopenie patiënten met HCV moeten de behandeling met eltrombopag starten met een dosis van 25 mg eenmaal daags.
- Leer trombocytopenie patiënten met chronische HCV over het risico van trombo-embolische voorvallen, in het bijzonder de toegenomen incidentie van vena-portatrombose en de bekende risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.
- Bij trombocytopenie patiënten met chronische HCV was er geen specifieke tijdsrelatie tussen de start van de behandeling en de trombo-embolische voorvallen. Trombo-embolische voorvallen kwamen vaker voor bij patiënten > 60 jaar oud en bij patiënten met albuminewaarden lager dan 35 g/l.
- Een dosisreductie wordt aanbevolen voor chronische trombocytopenie HCV-patiënten met bloedplaatjesaantallen tussen 100 000-150 000/ μ l.
- REVOLADE moet worden onderbroken als de bloedplaatjesaantallen toenemen tot $> 150 000/\mu$ l. Zodra de bloedplaatjesaantallen $< 100 000/\mu$ l liggen, mag de behandeling opnieuw gestart worden met een lagere 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.
- Controleer het aantal bloedplaatjes wekelijks gedurende vier weken na het staken van REVOLADE.

Verhoogde beenmergreticulinevorming

- Geef achtergrondinformatie over reticuline in het beenmerg.
- Bestudeer, voorafgaand aan behandeling met REVOLADE, de perifere bloeditrijkjes 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 bloeditrijkjes 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.

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 trombocytopenie HCV-patiënten is niet vastgesteld. Tot de pediatrische populatie worden alle patiënten van 0 tot 18 jaar gerekend.

Leverdecompensatie (gebruik met interferon)

- Chronische HCV-patiënten met cirrose kunnen een risico lopen op leverdecompensatie wanneer ze een behandeling met alfa-interferon ondergaan.
- Leer trombocytopenie patiënten met chronische HCV dat veiligheidsresultaten suggereren dat leverdecompensatie vaker werd gemeld bij patiënten die met eltrombopag/interferon/ribavirine behandeld werden.
- Trombocytopenie patiënten met chronische HCV met lage albuminewaarden (≤ 35 g/l) of 'Model for End-Stage Liver Disease' (MELD) score ≥ 10 bij het begin van de behandeling, hadden een hoger risico op leverdecompensatie als ze werden behandeld met eltrombopag/interferon/ribavirin. Patiënten met deze tekenen moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van leverdecompensatie.

Fatale bijwerkingen bij trombocytopenie patiënten met HCV

- Bij trombocytopenie patiënten met chronische HCV, kunnen de patiënten die een antivirale behandeling krijgen in combinatie met eltrombopag een hoger risico lopen op fatale bijwerkingen, in het bijzonder diegenen met de slechtste prognose, te weten: MELD waarde ≥ 10 of albumine ≤ 35 g/l
- Leer patiënten met de slechtste prognose over het toegenomen risico op fatale bijwerkingen, in het bijzonder leverdecompensatie (leverfalen, ascites, encefalopathie en bloedende varices), infectieuze en ischemische complicaties.
- De behandeling met eltrombopag moet worden gestaakt als er zich klachten en symptomen voordoen die wijzen op trombotische voorvallen en wanneer leverdecompensatie optreedt.

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 trombocytopenie en HCV

A/ Inleiding	5
B/ Aanpassing van de dosering en stopzetting van de behandeling ¹	6
C/ Veiligheidsprofiel	7
1. Leverdecompensatie	7
2. Trombo-embolische voorvallen	8
3. Hepatotoxiciteit	10
4. Ooggerelateerde veranderingen	10
5. Bloedingen na het stoppen van de behandeling.....	11
6. Reticulinevorming in het beenmerg en risico op beenmergfibrose.....	11
7. Fatale bijwerkingen	11
8. Interacties met voedsel en voornaamste geneesmiddeleninteracties	12
9. Gebruik bij niet-goedgekeurde indicaties in situaties waar de voordeel-risicobalans niet werd onderzocht	13
D/ Overdosering	13
E/ Informatiepakket voor patiënten met trombocytopenie en chronische infectie met het HCV	14
ANNEX : Samenvatting van de monitoring.....	15

A/ Inleiding

REVOLADE (eltrombopag) is geïndiceerd voor gebruik bij **volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie**, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt.¹



Deze gids is bedoeld om informatie te verstrekken over **REVOLADE voor de behandeling van volwassen trombocytopenie patiënten met HCV** (*REVOLADE is ook geïndiceerd bij volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die een splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen of als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontra-indiceerd is. Voor deze indicatie, raadpleeg de « Informatiegids voor artsen : REVOLADE in ITP »*).

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 beenmergvoorlopercellen.^{1,2}

Het doel van een behandeling met REVOLADE is **het beoogde bloedplaatjesaantal te bereiken waarbij begonnen kan worden met de antivirale behandeling**, en op een niveau te houden dat een risico op bloedingscomplicaties ($> 50\ 000/\mu\text{l}$) voorkomt of een dosisreductie van interferon vereist.¹

Over het gehele klinisch onderzoek van REVOLADE, werd de veiligheid en de tolerantie van het product geëvalueerd bij 1576 HCV patiënten²⁻³.

Kinderen

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

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.¹

B/ Aanpassing van de dosering en stopzetting van de behandeling¹

- De **aanbevolen begindosering** van REVOLADE is **eenmaal daags 25 mg**.
- Geef geen hogere dosering dan **100 mg** per dag.
- Bij HCV-patiënten van Oost-Aziatische afkomst of bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie is geen doseringsaanpassing nodig.
- **De dosis eltrombopag moet elke 2 weken met stappen van 25 mg worden aangepast teneinde het beoogde bloedplaatjesaantal te bereiken waarbij begonnen kan worden met de antivirale behandeling.** Voor aanvang van de antivirale behandeling moet het aantal bloedplaatjes wekelijks worden gecontroleerd. Bij de start met de antivirale behandeling kan het aantal bloedplaatjes dalen en daarom moeten onmiddellijke eltrombopag dosisaanpassingen worden vermeden.

Pas tijdens de antivirale behandeling zo nodig de dosis eltrombopag aan teneinde dosisreducties van peginterferon te voorkomen vanwege dalende bloedplaatjesaantallen die kunnen leiden tot een bloedingsrisico voor de patiënt.

Het aantal bloedplaatjes moet wekelijks worden gecontroleerd tijdens de antivirale behandeling totdat het bloedplaatjesaantal is gestabiliseerd. Vervolgens dient elke maand een volledig bloedbeeld, met inbegrip van de bloedplaatjes en een perifeer bloeduitstrijkje, te worden bepaald.

Het doel van de behandeling met REVOLADE is niet het normaliseren van het aantal bloedplaatjes.

Aantal bloedplaatjes	Doseringsaanpassing of respons
< 50 000/ μ l na ten minste 2 weken behandeling	Verhoog de dagelijkse dosering met 25 mg tot een maximum van 100 mg/dag.
\geq 50 000/ μ l tot \leq 100 000/ μ l	Gebruik de laagst mogelijke dosering van eltrombopag om verlaging van de peginterferon-dosis te vermijden.
> 100 000/ μ l tot \leq 150 000/ μ l	Verlaag de dagelijkse dosering met 25 mg. Wacht 2 weken alvorens het resultaat hiervan en van eventuele volgende doseringsaanpassingen vast te stellen**.
> 150 000/ μ l	Stop met REVOLADE , verhoog de frequentie van de controle op het aantal bloedplaatjes naar tweemaal per week. Hervat, zodra het aantal bloedplaatjes \leq 100.000/ μ l is, de behandeling met een met 25 mg verminderde dagelijkse dosering*.

* Bij patiënten die eenmaal daags 25 mg eltrombopag gebruiken, dient voor het hervatten van de behandeling een dosering van 25 mg om de dag te worden overwogen.

** Bij de start met de antivirale behandeling kan het aantal bloedplaatjes dalen, dus onmiddellijke eltrombopag dosisverlagingen moeten worden vermeden.

- 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.

Stopzetting van de behandeling

- Als na 2 weken behandeling met 100 mg REVOLADE het gewenste aantal bloedplaatjes om de virale behandeling te kunnen starten nog niet is bereikt, moet de behandeling met eltrombopag worden gestaakt.
- De behandeling met REVOLADE dient, tenzij anders aangewezen, te worden beëindigd zodra de antivirale behandeling wordt gestaakt. Ook bij een overmatige respons ten aanzien van het aantal bloedplaatjes, of bij belangrijke afwijkingen ten aanzien van leverfunctieparameters, moet de behandeling worden stopgezet.

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 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.**
 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).**

1. Leverdecompensatie

Patiënten met een chronische HCV-infectie kunnen tijdens het gebruik van een bijkomende behandeling met interferon alfa een verhoogde kans op leverdecompensatie ontwikkelen.¹

In de fase III klinische studies, was de incidentie van leverdecompensatie (ascites, leverencefalopathie, varicesbloeding, spontane bacteriële peritonitis) hoger bij patiënten die met REVOLADE werden behandeld dan bij de patiënten uit de placebogroep.¹

Een vroegtijdige behandeling van voorvallen die een leverdecompensatie doen vermoeden is aangewezen.



Patiënten moeten worden ingelicht over het **risico op leverdecompensatie** tijdens de behandeling met REVOLADE.

Patiënten moeten worden aangeraden te stoppen met REVOLADE en de antivirale behandeling en **onmiddellijk een arts te raadplegen** bij ontwikkeling van één van de hieronder vermelde symptomen:

Slaperigheid	Leukonychia
Hyperventilatie	Perifeer oedeem
Asterixis	Kneuzingen
Verergeren van geelzucht	Elke bloeding (in het bijzonder bloedbraken wat wijst op oesophageale varices)
Ascites	

Incidentie

Over het gehele onderzoek van REVOLADE werden ascites en leverencefalopathie, die bij minstens 1 % maar niet bij meer dan 10 % van de patiënten voorkwamen, ingedeeld als « vaak». In de fase III klinische studies werd leverdecompensatie gemeld bij 11 % van de patiënten die met REVOLADE werden behandeld en bij 6 % van de patiënten uit de placebogroep.¹

Welke patiënten lopen een risico ?

Bij patiënten met een chronische HCV-infectie en cirrose kan tijdens het gebruik van een behandeling met interferon alfa sprake zijn van een verhoogde kans op leverdecompensatie. In de fase III studies van REVOLADE bleek er een 3 maal hoger risico op leverdecompensatie te zijn en was er een toegenomen risico op een fatale bijwerking bij patiënten met gevorderde leverziekte (gedefinieerd door lage albuminewaarden van ≤ 35 g/l of MELD* score ≥ 10 bij het opstarten).¹

Bovendien waren de voordelen van de behandeling gemeten volgens het percentage dat een blijvende virologische respons bereikte gering bij deze patiënten vergeleken met de resultaten van de patiënten zonder gevorderde leverziekte.¹



REVOLADE mag alleen worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van een gevorderd stadium van HVC, na zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen en risico's. Patiënten met deze risicofactoren dienen nauwlettend te worden gecontroleerd.

Behandeling

Patiënten met symptomen die een leverdecompensatie laten vermoeden moeten opgenomen worden in afdelingen die ervaring hebben met het behandelen van gevorderde leveraandoeningen. Het gebruik van REVOLADE dient te worden beëindigd indien de antivirale behandeling als gevolg van opgetreden leverdecompensatie wordt gestaakt.

* MELD = Model for End-Stage Liver Disease

2. Trombo-embolische voorvallen

Trombo-embolische voorvallen (TEE's) kunnen optreden bij patiënten met een chronische HCV-infectie. Patiënten met gevorderde leverziekte hebben een verhoogd risico op vena-portatrombose.³



Patiënten moeten worden ingelicht over **de verhoogde kans op TEE alsook de risicofactoren**. Patiënten moeten worden aangeraden **onmiddellijk een arts te raadplegen** indien er zich één van de hieronder vermelde symptomen van TEE ontwikkelt :

Zwelling, pijn of gevoeligheid van de benen

Plotselinge kortademigheid, in combinatie met een stekende pijn op de borst of snelle ademhaling

Buikpijn, opgezette buik, bloed in de ontlasting

Incidentie

In de fase III klinische studies werd TEE gemeld bij 4 % van de patiënten die met REVOLADE werden behandeld en bij 1 % van de patiënten uit de placebogroep.¹ Er werd geen specifieke tijdsrelatie gezien tussen de aanvang van de behandeling en het optreden van de TEE.¹ Bij beide behandelgroepen was vena- portatrombose de meest voorkomende TEE (optredend bij 2% van de met REVOLADE behandelde patiënten en bij < 1% van de met placebo behandelde patiënten.¹

Welke patiënten lopen een risico ?

Risicofactoren op trombo-embolie zijn onder andere, erfelijke (zoals factor V Leiden) of verworven factoren (ATIII-deficiëntie, antifosfolipidesyndroom), ouderdom, langdurige bedlegerigheid, maligniteiten, behandeling met anticonceptiva of hormoonsubstitutie, chirurgische ingrepen, trauma, obesitas en roken.¹

In de fase III klinische studies, hadden patiënten met lage albuminewaarden (≤ 35 g/l) of MELD ≥ 10 een tweemaal hoger risico op TEEs dan degenen met hogere albuminewaarden; personen van ≥ 60 jaar oud hadden een tweemaal hoger risico op TEEs vergeleken met jongere patiënten.



- ➔ REVOLADE mag enkel worden toegediend aan dergelijke patiënten na zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen en risico's. Patiënten met deze kenmerken dienen nauwlettend te worden gecontroleerd.
- ➔ Een overdosering met REVOLADE kan het aantal bloedplaatjes verhogen en het TEE risico verhogen

Bijkomende controle

Het aantal bloedplaatjes moet wekelijks worden gecontroleerd tijdens de behandeling totdat het bloedplaatjesaantal is gestabiliseerd (normaal gesproken variërend tussen 50.000-75.000/ μ l).

Vervolgens wordt dit aantal maandelijks gecontroleerd.¹ De dosis REVOLADE moet verlaagd worden met stappen van 25 mg wanneer het aantal bloedplaatjes 100.000/ μ l overschrijdt, en de behandeling moet worden onderbroken als hij 150.000/ μ l overschrijdt.¹

Zodra het aantal bloedplaatjes is gedaald tot $< 100.000/\mu$ l, kan de behandeling met een verlaagde dagelijkse dosering herstart worden.¹

Behandeling

De behandeling met REVOLADE moet onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die symptomen van een TEE ontwikkelen. Zulke patiënten moeten opgenomen worden in afdelingen die ervaring hebben met het behandelen van patiënten met levercirrose die een vena-portatrombose of een andere TEE vertonen. De behandeling van TEE's omvat vitamine K-antagonisten of laagmoleculaire heparines en/of interventionele revascularisatie.

De behandeling met REVOLADE mag opnieuw gestart worden met de laagst mogelijke dosering na een grondige klinische evaluatie van de verwachte voordelen die een voortzetting van de behandeling met REVOLADE kan meebrengen ten opzichte het risico op nieuwe TEE en/of andere bijwerkingen.

3. Hepatotoxiciteit

Hyperbilirubinemie is een vaak voorkomende bijwerking bij patiënten die met ribavirine⁴ worden behandeld en klinische studies hebben aangetoond dat REVOLADE kan leiden tot wijzigingen van de hepatobiliaire functie.¹ De meeste patiënten die REVOLADE in combinatie met een antivirale behandeling krijgen zullen een indirecte hyperbilirubinemie vertonen.¹



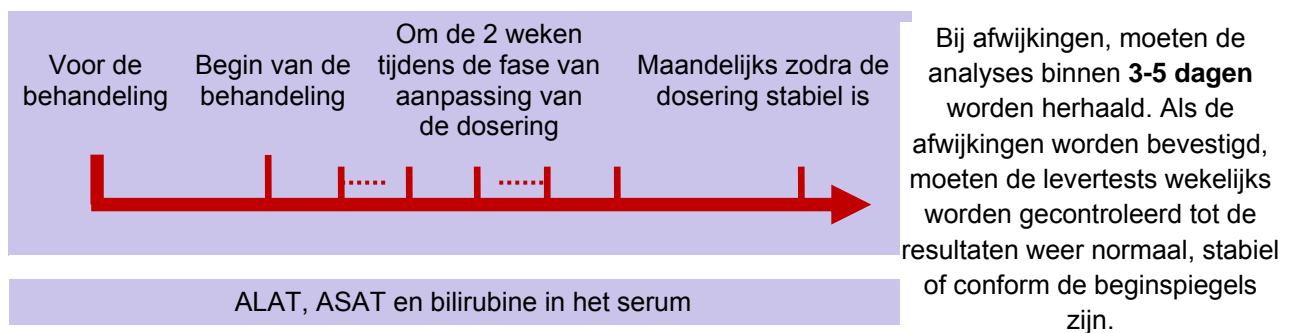
De patiënten moeten worden ingelicht over de kans op leverafwijkingen en het belang van laboratoriumcontroles.

Incidentie

Hyperbilirubinemie en geelzucht, die bij minstens 1 % maar niet bij meer dan 10 % van de patiënten voorkwamen, werden ingedeeld als « vaak » voorkomende bijwerking.¹ In de fase III klinische studies werd een totale hoeveelheid bilirubine van $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal) gemeld bij 76 % van de patiënten die met REVOLADE werden behandeld en bij 50 % van de patiënten uit de placebogroep.¹

Bijkomende controle

Bij patiënten die worden behandeld met REVOLADE moeten vooraf en vervolgens regelmatig levertests worden uitgevoerd¹:



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:

Progressief	OF	Langer aanhoudend dan 4 weken	OF	Gepaard met een stijging van de directe bilirubine	OF	Gepaard met klinische symptomen van leverletsel of leverdecompensatie
-------------	-----------	-------------------------------	-----------	--	-----------	---

4. Ooggerelateerde veranderingen

In klinische studies bij patiënten met een HCV-infectie die behandeling met interferon kregen werd bij 8% van de patiënten uit de REVOLADE-groep en bij 5% van de patiënten uit de placebogroep melding gemaakt van progressie van al in de uitgangssituatie bestaande cataract of eerste tekenen cataract.¹ Retinabloedingen, hoofdzakelijk van graad 1 of 2, zijn gemeld bij patiënten die behandeling met interferon en REVOLADE kregen.¹



Routinematige oogcontrole bij patiënten wordt geadviseerd.

5. Bloedingen na het stoppen van de behandeling

In de fase III klinische studies werden bloedingen in het maagdarmkanaal gemeld na staking van het gebruik van interferon, ribavirine en eltrombopag.¹ Na het staken van de behandeling moeten de patiënten worden gecontroleerd op klachten of symptomen van een maagdarmbloeding.



De patiënten moeten worden ingelicht over de kans op bloedingen en de plaatjestelling moet **gedurende 4 weken wekelijks worden gecontroleerd na het staken van REVOLADE.**¹

6. Reticulinevorming in het beenmerg en risico op beenmergfibrose

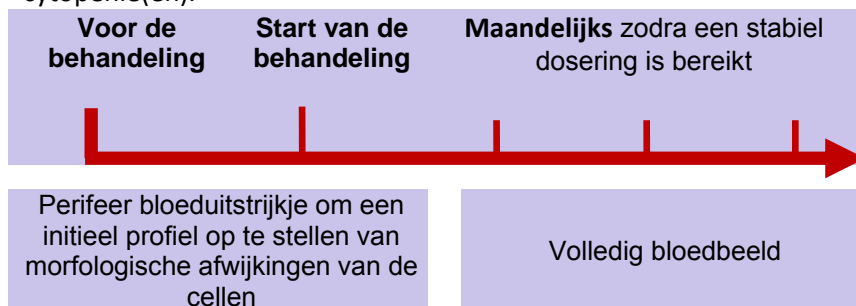
REVOLADE, net als andere trombopoïetine-receptoragonisten (TPO-R), kan het risico verhogen op ontwikkeling of toename van reticulinevezels in het beenmerg.¹

Incidentie

Over het gehele onderzoek « HCV » van REVOLADE had geen enkele patiënt een aanwijzing voor klinisch relevante beenmergafwijkingen of klinische symptomen die zouden wijzen op beenmergdisfunctie.¹

Bijkomende controle

Patiënten die worden behandeld met REVOLADE moeten routinematige bloedcontroles krijgen¹ en moeten worden ingelicht over het mogelijke risico op het verschijnen van reticulinevezels in het beenmerg.¹ 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.

7. Fatale bijwerkingen

Trombocytopenie patiënten met een chronische HCV-infectie, die REVOLADE in combinatie met een behandeling op basis van interferon krijgen, lopen een verhoogd risico op fatale bijwerkingen.¹



Patiënten met de slechtste prognose (albumine \leq 35 g/l of een MELD waarde \geq 10) moeten geïnformeerd worden over het toegenomen risico op fatale bijwerkingen, in het bijzonder leverdecompensatie (leverfalen, ascites, encefalopathie en bloedende varices), infectieuze en ischemische complicaties.

Wie zijn de risicopatiënten?

Vooraf patiënten met een ongunstige diagnose zoals een vergevorderde leveraandoening (lage albuminewaarden ≤ 35 g/l of « MELD » score ≥ 10).

Behandeling

In de fase III klinische studies, waren de voordelen van de behandeling met REVOLADE gering bij patiënten met de meest ongunstige diagnose (in het bijzonder bij diegenen met een albuminewaarde van ≤ 35 g/l bij de start) vergeleken met de totale groep.¹ De behandeling van deze patiënten met REVOLADE mag alleen worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van een gevorderd stadium van HVC, en alleen dan als het risico op trombocytopenie of het niet geven van een antivirale behandeling een interventie rechtvaardigen.¹

De behandeling met REVOLADE moet worden gestaakt zodra er tekenen of symptomen die een TEE of een leverdecompensatie doen vermoeden opduiken (zie rubrieken : 1. *Leverdecompensatie*/ 2. *Trombo-embolische voorvallen*).

8. Interacties met voedsel en voornaamste geneesmiddeleninteracties

Polyvalente kationen, meer bepaald ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink verminderen de absorptie van REVOLADE sterk.¹

- ➔ 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.¹
- ➔ Bij behandeling met antacida moet het geneesmiddel op een ander uur worden ingenomen of moet een geneesmiddel worden ingenomen dat geen metaalkationen bevat.¹

Interactie met voedsel

Er werd aangetoond dat voedingsmiddelen met een laag of hoog calciumgehalte de blootstelling aan REVOLADE verminderen.¹ De patiënten moeten worden ingelicht dat enkel voedsel met weinig (< 50 mg) of bij voorkeur geen calcium 4 uur voor of na de inname van REVOLADE mag genuttigd worden.¹



Patiënten moeten worden ingelicht over de interacties met voedsel.
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.

HMG CoA reductaseremmers¹

REVOLADE is een remmer van het transporteiwit OATP1B1, en een borstkankerresistent eiwit (BCRP)-substraat en -remmer. Interactie met HMG-CoA reductaseremmers zoals rosuvastatine, pravastatine, simvastatine en lovastatine moet van dichtbij opgevolgd worden want de blootstelling aan deze medicijnen kan verhogen. Bij gelijktijdige toediening van REVOLADE moet het geven van een verlaagde dosis van statines overwogen worden.

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

Het is belangrijk eraan te herinneren dat de voordeel-risicobalans van REVOLADE enkel werd onderzocht:

- voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus ter behandeling van trombocytopenie¹
- bij volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die een splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen of als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontra-indiceerd is¹

REVOLADE mag niet worden gebruikt bij trombocytopenie als gevolg van chemotherapie of myelodysplastische syndromen.¹

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

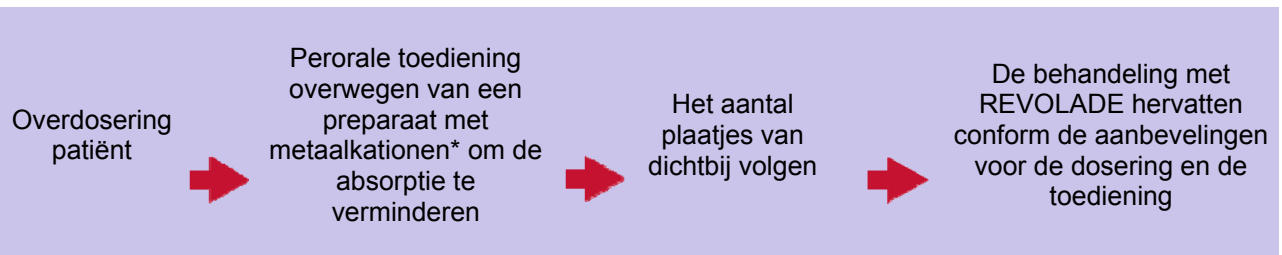


Raadpleeg de « **Informatiegids voor artsen : REVOLADE in ITP** » voor het gebruik van REVOLADE bij chronische ITP-patiënten.

D/ Overdosering

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

In het geval van overdosering moeten volgende stappen worden gerespecteerd :¹



*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 trombocytopenie en chronische HCV-infectie

Om de RMA-voorwaarden in de praktijk te optimaliseren moet de arts **aan elke patiënt met trombocytopenie en chronische HCV-infectie** 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.



Overhandig aan iedere patient een informatiepakket !



Bestel uw extra exemplaren op tijd :

Uw INFORMATIEPAKKET bevat 1 « Informatiepakket voor patiënten met trombocytopenie en chronische HCV-infectie ». 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

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	Start REVOLADE	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. McHutchison JG, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2227–2236.
3. Giannini EG, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:669–678.
4. Ribavirin Summary of Product Characteristics, May 2009.

E.R./V.U.: GlaxosmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium.

