

PŘÍLOHA
PODMÍNKY A OMEZENÍ, VZTAHUJÍCÍ SE K BEZPEČNÉMU A EFEKTIVNÍMU UŽITÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ MUSÍ BÝT IMPLEMENTOVÁNY ČLENSKÝMI STÁTY

Přípavek již není registrován

PODMÍNKY A OMEZENÍ, VZTAHUJÍCÍ SE K BEZPEČNÉMU A EFEKTIVNÍMU UŽITÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ MUSÍ BÝT IMPLEMENTOVÁNY ČLENSKÝMI STÁTY

Členské státy EU jsou povinny zajistit, že:

Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří program ke stálému sledování a shromažďování informací o: demografické skladbě pacientů, kterým je Thelin předepisován, jakýchkoliv nežádoucích účincích a důvodech přerušení léčby Thelinem. Podrobnosti takového sledovacího programu v jednotlivých členských státech by měly být předloženy odpovídajícím národním institucím a schváleny před zahájením prodeje přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci musí předložit údaje o systému kontrolované distribuce ke schválení odpovídajícím národním institucím a uvedený program musí být realizován na národní úrovni, aby pro všechny lékaře, kteří budou Thelin předepisovat, bylo možno zajistit klinický informační materiál, jež bude zahrnovat:

- Informace o přípravku
- Klinické údaje o Thelinu pro lékaře
- Informační leták pro pacienty
- Informační leták pro partnera pacienta

Klinické údaje o Thelinu pro lékaře by měly obsahovat následující klíčové body:

- Thelin je teratogenní
 - Používání účinné antikoncepce u žen v plodném věku
 - Možná interakce s perorálními kontraceptivy a zvýšené riziko trombembolické nemoci
 - Nutnost poučit pacientky o teratogenitě, antikoncepci, nezbytnosti provádět těhotenské testy a o tom, co dělat, pokud otěhotní
 - Odeslat pacientku, která otěhotní, k odborníkovi se zkušenostmi s teratogenními látkami a využít jeho diagnózu ke zhodnocení a doporučení
- Thelin je hepatotoxický
 - Před léčbou a během ní je nutno provádět vyšetření jaterních funkcí
 - Kontraindikace u pacientů s preexistujícím jaterním poškozením (Child-Pugh třída A-C)
 - Kontraindikace u pacientů se zvýšenou hladinou přímého bilirubinu $> 2 \times$ ULN před zahájením léčby.
 - Nutnost pečlivého sledování, pokud jsou hodnoty jaterních enzymů $> 3 \times$ horní hranice normy (ULN).
 - $> 3 \text{ a } \leq 5 \times$ ULN: Potvrďte dalším jaterním testem: pokud se hodnota potvrdí, je třeba rozhodnout u každého pacienta individuálně, zda pokračovat v léčbě přípravkem Thelin či nikoli. Pokračujte ve sledování aminotransferáz nejméně každé dva týdny. Pokud se hodnoty aminotransferáz vrátí k hodnotám před zahájením léčby, zvažte návrat k původnímu léčebnému schématu.
 - $> 5 \text{ a } \leq 8 \times$ ULN: Potvrďte dalším jaterním testem; pokud se hodnota potvrdí, ukončete léčbu a sledujte hodnoty aminotransferáz alespoň každé 2 týdny, dokud se hodnoty nevrátí k normálu. Pokud se hodnoty aminotransferáz vrátí k hodnotám před zahájením léčby, zvažte opětovné zahájení podávání Thelinu v souladu s níže popsány stavy.
 - $> 8 \times$ ULN: Léčba musí být ukončena a další podání přípravku Thelin nepřípadá v úvahu.
- Léčba Thelinem často vede k poklesu hemoglobinu a odpovídajícím parametrům červených krvinek
 - Před zahájením užívání je potřeba vyšetřit krevní obraz a kontrolovat jej ve vhodných klinických intervalech

- Účinek Thelinu na krvácení
 - Interakce s warfarinem a antagonisty vitamínu K vede ke zvýšení INR
 - Nutno snížit aplikovanou dávku antagonistů vitamínu K před zahájením léčby sitaxentanem
 - Zahájit terapii antagonisty vitamínu K v redukované dávce, pokud pacient již užívá sitaxentan sodný
 - Nutno pravidelně sledovat hodnotu INR
 - Uvědomte si nebezpečí možného krvácení a proveďte odpovídající vyšetření
 - Zvýšené riziko epistaxe a krvácení dásní
- Existuje interakce s ciklosporinem A, jež může způsobit vzestup koncentrace Thelinu a tím i zvýšení rizika rozvoje nežádoucích účinků.
- Databáze údajů o bezpečnosti Thelinu je omezená a lékaři jsou podněcováni k zařazování pacientů do sledovacího programu, aby bylo možno zlepšit naše znalosti o incidenci důležitých nežádoucích účinků (NÚ) léčiva. Sledovací program by měl lékaře přimět okamžitě oznámit závažné nežádoucí účinky a určité vybrané NÚ, jež jsou uvedeny níže, a jiné nezávažné NÚ ve tříměsíčních intervalech.

Shromážděné informace by měly zahrnovat:

- Anonymní údaje o pacientovi – věk, pohlaví a etiologie PAH
- Souběžnou medikaci
- Důvod pro přerušení
- NÚ léčiva
- Všechny závažné NÚ
- Zvýšení jaterních testů nad trojnásobek horní hranice normy
- Zvýšení hladiny přímého bilirubinu > 2x ULN
- Anémie
- Krvácení
- Těhotenství a jeho závěr
- Plicní edém (spojený s venookluzivní nemocí)
- Suspektní interakce
- Neočekávané NÚ podle SPC.

Informační leták pro pacienty by měl zahrnovat následující informace

- Thelin je teratogenní
- Potřeba zajistit, aby ženy v plodném věku užívaly účinnou antikoncepci a aby pacientky informovaly svého lékaře o možném těhotenství před předpisem dalšího balení
- V případě podezření na možné těhotenství se pacientky musí okamžitě obrátit na svého ošetřujícího lékaře.
- Thelin je hepatotoxický a bude potřeba provádět pravidelné testy z krve
- Nutnost informovat ošetřujícího lékaře o jakýchkoliv nežádoucích účincích
- Pacient musí sdělit svému lékaři, že užívá Thelin

Informační leták pro partnera pacienta by měl zahrnovat následující informaci:

- že Thelin je teratogenní a že ženy v plodném věku musí užívat účinnou antikoncepci