

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET, SOM SKALIMPLEMENTERES AF MEDLEMSLANDENE

EU-medlemslandene skal sikre at:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal etablere et overvågningsprogram, der indsamler information om: demografien for de patienter, der ordineres Thelin, alle uønskede hændelser samt årsager til ophør med Thelin. Enkelthederne i et sådant overvågningsprogram bør aftales med de kompetente nationale myndigheder i hver enkelt medlemsstat og være på plads før markedsføring af produktet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale enkelthederne i et kontrolleret distributionssystem med de kompetente nationale myndigheder og skal implementere et sådan program nationalt for at sikre, at alle læger, der har til hensigt at ordinere Thelin før ordinerings får tilsendt en lægeinformationspakke, som indeholder følgende:

- Produktinformation
- Lægens information om Thelin
- Informationskort til patienten
- Informationskort til patientens partner

Lægens information om Thelin bør indeholde følgende hovedelementer:

- At Thelin er teratogent
 - Brug af sikker kontraception hos kvinder i den fertile alder.
 - Mulig interaktion med orale kontrceptiva samt øget risiko for tromboemboli.
 - Nødvendigheden af at informere kvindelige patienter om risikoen for teratogenicitet, kontraception og om nødvendig nødvendigheden af graviditetstests, samt om hvad de skal gøre, hvis de bliver gravide.
 - Henvisning af patienter, der bliver gravide, til en læge, der er specialist i eller har erfaring med teratologi samt dens diagnose, for evaluering og råd.
- At Thelin er hepatotoksisk
 - Nødvendigheden af leverfunktionstests før og i løbet af behandlingen.
 - Kontraindikation hos patienter med allerede eksisterende nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A-C).
 - Kontraindikation hos patienter med forhøjet direkte bilirubin inden påbegyndelse af behandling ($> 2 \times \text{ULN}$).
 - Nødvendigheden af tæt overvågning, hvis leverenzymene er $> 3 \times$ den øvre normalgrænse (ULN).
 - $> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$: Bekræft med ny levertest. Ved bekræftelse bør det på individuel basis afgøres, om Thelin-Behandling skal fortsættes eller standses. Monitorering af aminotransferaser fortsættes mindst hver fjortende dag. Hvis aminotransferaseniveauerne vender tilbage til niveauerne, inden indledning af behandlingen, bør genoptagelse af den initiale dosering overvejes.
 - $> 5 \text{ og } \leq 8 \times \text{ULN}$: Bekræft med ny levertest. Ved bekræftelse skal behandlingen afbrydes, og aminotransferaseniveauer monitoreres mindst hver fjortende dag, indtil niveauerne normaliseres. Hvis aminotransferaseniveauerne returnerer til værdierne inden behandling, kan genoptagelse af Thelinbehandling overvejes.
 - $> 8 \times \text{ULN}$: Behandlingen skal afbrydes, og behandling med Thelin bør ikke genoptages.

- At behandling med Thelin ofte forårsager et fald i hæmoglobin og tilknyttede røde blodlegemers parametre
 - Nødvendigheden af undersøgelse af det samlede blodbillede før brug og kontrol med klinisk hensigtsmæssige intervaller.
- Thelins effekt på blødning
 - Interaktion med warfarin- og vitamin K-antagonister, der fører til en øget INR.
 - Behov for dosisreduktion af vitamin K-antagonister efter initiering af sitaxentanbehandling.
 - Start behandling med vitamin K-antagonister i reduceret dosis, hvis patienten er i behandling med sitaxentannatrium.
 - Behov for regelmæssig kontrol af INR.
 - Vær opmærksom på risikoen for hæmoragi og undersøg det, der er relevant
 - Forøget risiko for epistaxis og gingival blødning.
- At der er interaktion med ciclosporin, som kan medføre højere blodkoncentrationer af Thelin og således en øget risiko for bivirkninger.
- At sikkerhedsdatabasen for Thelin er begrænset, og at læger opfordres til at indskrive patienter i et overvågningsprogram med henblik på at øge kendskabet til forekomsten af væsentlige bivirkninger (ADR'er). Overvågningsprogrammet bør tilskynde læger til at indberette alvorlige bivirkninger og visse bestemte bivirkninger, som er nævnt nedenfor, øjeblikkeligt samt andre ikke-alvorlige bivirkninger med tre måneders intervaller.

Den indhentede information bør omfatte:

- Anonymiserede patientoplysninger – alder, køn og ætiologi for PAH
- Anden medicin
- Årsager til ophør
- Bivirkninger
- Alle alvorlige bivirkninger
- Stigning i leverenzymen til $\geq 3 \times \text{ULN}$
- Forhøjet direkte bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$
- Anæmi
- Hæmoragi
- Graviditet og udfald
- Lungeødem (forbundet med veneokklusiv sygdom)
- Forventede interaktioner
- Uventede bivirkninger i henhold til produktresumé.

Informationskortet til patienten bør omfatte følgende information:

- At Thelin er teratogent.
- At kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention, og at de skal informere deres læge om mulig graviditet, før udskrivning af en ny recept.
- Nødvendigheden af at kvindelige patienter kontakter deres behandlingslæge, straks efter at de får mistanke om, at de er gravide.
- At Thelin er levertoksisk, og at de er nødt til at møde op til regelmæssig blodprøvetagning.
- Nødvendigheden af at fortælle deres læge om alle uønskede hændelser.
- Nødvendigheden af at fortælle deres læge, at de tager Thelin.

Informationskortet til patientens partner bør omfatte følgende information:

- At Thelin er teratogent, og at kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention.