

**CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À L'INNOCUITÉ ET À L'UTILISATION
EFFICACE DU PRODUIT MÉDICAL IMPOSÉES AUX ÉTATS MEMBRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À L'INNOCUITÉ ET À L'UTILISATION EFFICACE DU PRODUIT MÉDICAL IMPOSÉES AUX ÉTATS MEMBRES

Les États membres de l'Union européenne doivent s'assurer que :

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en place un programme de surveillance destiné à collecter des renseignements concernant : les données démographiques des patients chez qui Thelin est prescrit, sur tout effet indésirable et sur les motifs de l'interruption du traitement par Thelin. Les détails concernant ce programme de surveillance doivent être approuvés par les autorités nationales compétentes de chaque État membre et mis en place avant la mise sur le marché du produit.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit approuver les détails du système de distribution contrôlée auprès des autorités nationales compétentes et doit mettre en œuvre ce programme à l'échelle nationale afin de s'assurer qu'avant de prescrire du Thelin, les médecins reçoivent un ensemble d'informations médicales comprenant les éléments suivants :

- Information sur le produit
- Renseignements médicaux relative à Thelin
- Carte d'information destinée au patient
- Carte d'information destinée au partenaire du patient

Les renseignements médicaux sur Thelin doivent indiquer les éléments fondamentaux suivants :

- Que Thelin est tératogène
 - Qu'une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge d'avoir des enfants
 - Qu'une interaction avec les contraceptifs oraux et une augmentation du risque thromboembolique sont possibles
 - Qu'il convient d'expliquer aux patientes les risques de tératogénicité, de les informer sur la contraception et, si nécessaire, sur la nécessité d'un test de grossesse, et de leur indiquer la marche à suivre en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement.
 - Qu'il convient d'orienter les patientes enceintes vers un médecin expérimenté ou spécialisé en tératologie et en diagnostic d'anomalies tératologiques, afin d'obtenir une évaluation et un conseil
- Que Thelin est hépatotoxique
 - Qu'un bilan des fonctions hépatiques est nécessaire avant et pendant le traitement
 - Que Thelin est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (Child Pugh Class A-C)
 - Que Thelin est contre-indiqué chez les patients ayant une élévation de la bilirubine conjuguée $> 2 \times \text{LSN}$ avant la mise en route du traitement.
 - Une surveillance étroite est requise si le taux des transaminases hépatiques est supérieur ou égal à 3 fois la normale (LSN = Limite Supérieure à la Normale)

> 3 et $\leq 5 \times \text{LSN}$ Confirmez par un nouveau bilan hépatique. Si l'augmentation des transaminases est confirmée, la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement par Thelin doit être envisagée en fonction du cas clinique. Poursuivre la surveillance par une mesure des taux sériques au moins une fois toutes les 2 semaines. Si les taux des transaminases reviennent à leurs valeurs de base, il peut être envisagé de reprendre le traitement selon les modalités du schéma de traitement initial.

> 5 et $\leq 8 \times \text{LSN}$ Confirmez par un nouveau bilan hépatique ; si l'augmentation des transaminases est confirmée, arrêtez le traitement et surveillez les taux des transaminases au moins toutes les 2 semaines jusqu'à leur normalisation. Si les

taux sériques des transaminases reviennent à leurs valeurs de base avant initiation du traitement, la réintroduction de Thelin pourra être envisagée.

> 8× LSN le traitement doit être interrompu et il ne doit pas être envisagé de réintroduction de Thelin.

- Que le traitement par le Thelin entraîne souvent une diminution du taux d'hémoglobine et du taux de globules rouges.
 - Qu'une numération formule sanguine est nécessaire avant toute utilisation et doit être surveillée selon fréquence adaptée en fonction de la situation clinique
- Effet de Thelin sur les hémorragies
 - Qu'une interaction avec la warfarine et avec les antagonistes de la vitamine K entraîne une augmentation de l'INR
 - Qu'une diminution de la dose d'antagonistes de la vitamine K est nécessaire au début du traitement par sitaxentan sodium
 - Qu'une dose moindre d'antagonistes de la vitamine K est recommandée si le patient est déjà sous traitement par sitaxentan sodium
 - Qu'une surveillance régulière de l'INR est nécessaire
 - Qu'il faut tenir compte des risques d'hémorragie et de conduire les investigations appropriées.
 - Risque accru d'épistaxis et d'hémorragie gingivale
- Qu'il existe une interaction avec la cyclosporine A, susceptible d'entraîner une concentration supérieure de Thelin dans le sang et donc un risque accru d'effets indésirables.
- Que les renseignements concernant la sécurité du Thelin sont limités et que les médecins sont invités à inscrire les patients à un programme de surveillance afin d'accroître les connaissances acquises sur le produit en terme d'incidence des effets indésirables sévères du médicament. Le programme de surveillance doit encourager les médecins à signaler immédiatement les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables indiqués ci-dessous et à signaler tous les trois mois les autres effets indésirables sans gravité.

Les renseignements collectés doivent comprendre :

- Détails sur le patient anonyme – âge, sexe et étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- Associations médicamenteuses
- Motifs de l'interruption du traitement
- Effets indésirables graves
- Tous les effets indésirables graves
- Augmentation des enzymes hépatiques au delà de 3 x LSN
- Augmentation de la bilirubine conjuguée au-delà de 2 × LSN
- Anémie
- Hémorragie
- Grossesse et évolutions
- Œdème pulmonaire (associé à une maladie veino-occlusive)
- Interactions présumées
- Effets indésirables inattendus par rapport aux mentions du résumé des caractéristiques du produit.

La carte d'information destinée au patient doit indiquer :

- Que Thelin est tératogène
- Qu'il faut s'assurer de l'utilisation d'une contraception efficace chez les femmes en âge d'avoir des enfants. Les patientes doivent informer leur médecin de toute possibilité de grossesse avant chaque nouvelle prescription.

- Que les patientes doivent immédiatement contacter leur médecin traitant si elles pensent être enceintes
- Que Thelin est hépatotoxique et que les patients devront régulièrement subir des examens sanguins
- Que les patients doivent signaler tout effet indésirable à leur médecin
- Que les patients doivent informer leur médecin qu'ils prennent du Thelin

La carte d'information destinée au partenaire du patient doit indiquer :

- Que Thelin est tératogène et que les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace

Ce médicament n'est plus autorisé