

## **BILAGA**

**VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SAKER  
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET SOM SKA  
IMPLEMENTERAS AV MEDLEMSLANDET**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET SOM SKA ADRESSERAS AV MEDLEMSLANDET

Det europeiska medlemslandet ska försäkra att:

Innehavare av tillverkningstillstånd skall sätta upp ett övervakningsprogram för att samla in information om: demografi över patienter som förskrivits Thelin, eventuella biverkningar och orsak till avbrytande av Thelin. Beståndsdelarna av ett sådant program bör ha godkänts av kompetenta nationella tillsynsmyndigheter i varje medlemsstat och satt i verk innan produkten släpps på marknaden.

Innehavare av tillverkningstillstånd och tillsynsmyndigheter måste komma överens om beståndsdelarna av ett kontrollerat distributionssystem, och måste implementera ett sådant program på nationell nivå för att försäkra att alla läkare som avser att förskriva Thelin, innan föreskrivning, förses med informationsmaterial som innehåller följande:

- produktinformation
- läkarinformation om Thelin
- patientinformationskort
- patientinformationskort för partner

Läkarinformation om Thelin bör innehålla följande nyckelelement:

- Att Thelin is fostertoxiskt
  - Användning av effektivt preventivmedel hos kvinnor som kan föda barn
  - Möjlig interaktion med orala preventivmedel och ökad risk för tromboembolism
  - Behov av att ge kvinnliga patienter råd om fostertoxicitet, preventivmedel, eventuellt behov av graviditetstest samt tillvägagångssätt vid graviditet
  - Hänvisning till specialistläkare eller läkare med erfarenhet av fostertoxicitet och dess diagnos för utvärdering och råd
- Att Thelin är toxiskt för levern
  - Behov av leverfunktionstest innan och under behandling
  - Kontraindikationer hos patienter med existerande leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A-C)
  - Kontraindikationer hos patienter med förhöjt konjugerat bilirubin  $> 2$  ULN före behandlingsstart.
  - Behov av noggrann övervakning om leverenzymerna uppnår  $> 3$  övre normal gräns (ULN):
    - $> 3$  och  $\leq 5 \times$  ULN: Bekräfta med ytterligare ett leverprov: om värdet bekräftas, skall ett beslut om fortsatt eller avbruten administrering av Thelin tas baserat på en individuell bedömning. Fortsätt att kontrollera aminotransferaserna minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till värdena före behandlingen, kan man överväga att återgå till initial behandlingsregim..
    - $> 5$  och  $\leq 8 \times$  ULN: Bekräfta med ytterligare ett leverprov. Om värdet bekräftas skall behandlingen sättas ut och aminotransferasnivåerna skall kontrolleras minst varannan vecka tills värdena har återgått till de normala. Om aminotransferasnivåerna återgår till värdena före behandlingen, kan man överväga att återinsätta Thelin.
    - $> 8 \times$  ULN: Behandlingen ska avbrytas och Thelin ska ej återinsättas.
- Att behandling med Thelin ofta orsakar en sänkning i hemoglobin och relaterade röda blodkroppsp parametrar
  - Behov av en komplett blodcellsräkning innan påbörjande och övervakning vid kliniskt lämpliga intervaller

- Thelins effekt på blödningsbenägenhet
  - Interaktion med warfarin och vitamin K-antagonister vilket leder till ett ökat INR-värde.
  - Behov av sänka etablerad dos av vitamin K-antagonist vid påbörjande av sitaxentan-behandling.
  - Påbörja vitamin K-antagonistbehandling vid reducerad dos om natriumsitaxentan vid redan befintlig natriumsitaxentan-behandling
  - Behov av regelbunden bevakning av INR-värde.
  - Var uppmärksam på möjligheten för blödning och undersök där så är lämpligt.
  - Ökad risk för näsblödning och gingival blödning.
- Att Thelin interagerar med ciklosporin A vilket kan leda till en högre Thelin-koncentration i blod och därmed en ökad risk för biverkningar.
- Att säkerhetsdatabasen över Thelin är begränsad och läkare uppmanas att värva patienter till ett övervakningsprogram för att öka kunskapen om viktiga allvarliga läkemedelsbiverkningar. Övervakningsprogrammet bör uppmanra läkare att rapportera allvarliga läkemedelsbiverkningar och nedanstående särskilt utvalda allvarliga läkemedelsbiverkningar omedelbart och andra icke-allvarliga biverkningar med 3 månaders intervall.

Informationen bör inkludera:

- Anonyma patientuppgifter – ålder, kön, och PAH- etiologi.
- Samtidiga läkemedel
- Anledning till avbrytande
- Allvarliga läkemedelsbiverkningar
- Samtliga allvarliga läkemedelsbiverkningar
- Ökning av leverenzym till >3 x ULN
- Förhöjt konjugerat bilirubin > 2 ULN
- Anemi
- Blödning
- Graviditet och utgång
- Lungödem (förknippat med venooklusiv sjukdom)
- Misstänkta interaktioner
- Oförväntade allvarliga läkemedelsbiverkningar enligt produktresumén.

Patientinformationskortet bör innehålla följande information:

- att Thelin är fostertoxiskt
- behovet att försäkra att kvinnor i barnafödande ålder använder effektivt preventivmedel och att patienter bör informera läkare vid möjlig graviditet eller innan ett nytt recept skrivs ut.
- behovet av kvinnliga patienter att kontakta behandlande läkare omedelbart om de misstänker att de kan gravida.
- att Thelin är toxiskt för lever och att regelbundna blodprov kommer att behövas.
- behovet att tala om för läkare om eventuella biverkningar
- behovet att tala om för läkaren att de tar Thelin.

Patientinformationskort för partner bör inkludera följande information:

- att Thelin är fostertoxiskt och att kvinnor i barnafödande ålder måste använda ett effektivt preventivmedel.