

ANHANG

**BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND
WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS FÜR DIE MITGLIEDSSTAATEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS FÜR DIE MITGLIEDSSTAATEN

Die Mitgliedsstaaten der EU müssen sicherstellen, dass:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss ein Überwachungsprogramm zur Erfassung folgender Informationen einrichten: demografische Daten zu den Patienten, denen Thelin verordnet wird, sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gründe für das Absetzen von Thelin. Die Details zu diesem Überwachungsprogramm müssen mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedsstaat abgestimmt und vor dem Inverkehrbringen des Produktes implementiert werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Details eines kontrollierten Vertriebssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abstimmen und dieses Programm landesweit implementieren, um sicherzustellen, dass alle Ärzte, die Thelin zu verschreiben beabsichtigen, vor der Verschreibung ein Ärztinformationenpaket mit folgendem Inhalt erhalten:

- Produktinformationen
- Ärztinformationen zu Thelin
- Patienteninformationskarte
- Zusätzliche Patienteninformationskarte

Folgende Hauptelemente müssen in der Ärztinformation zu Thelin enthalten sein:

- Dass Thelin teratogen ist.
 - Verwendung einer wirksamen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter
 - Potenzielle Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva und erhöhtes Risiko einer Thromboembolie
 - Notwendige Aufklärung weiblicher Patientinnen über die Teratogenität, Kontrazeption, falls erforderlich die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests sowie darüber, was im Falle einer Schwangerschaft zu tun ist
 - Überweisung von Patientinnen, die schwanger werden, an einen in Teratologie spezialisierten oder erfahrenen Arzt und dessen Diagnose zur Beurteilung und Beratung
- Dass Thelin hepatotoxisch ist.
 - Notwendigkeit von Leberfunktionstests vor und während der Behandlung
 - Kontraindikation bei Patienten mit zuvor bestehender, hepatischer Schädigung (Child Pugh Klasse A-C).
 - Kontraindikation bei Patienten mit bestehender Erhöhung der Bilirubinwerte $>2 \times \text{ULN}$ vor Behandlungsbeginn,
 - Notwendigkeit zur engen Überwachung wenn die Leberenzyme über das 3-fache des oberen Normalwertes (ULN) ansteigen:
 - > 3 und $\leq 5 \times \text{ULN}$: Durch einen weiteren Lebertest absichern. Bei Bestätigung sollte eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob die Thelin-Behandlung fortzusetzen oder abbrechen ist. Die Aminotransferase-Werte sind weiterhin im Abstand von maximal 2 Wochen zu überwachen. Sinken die Aminotransferase-Spiegel wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte ab, kann überlegt werden, das initiale Behandlungsschema wieder aufzunehmen.
 - > 5 und $\leq 8 \times \text{ULN}$: Bestätigung durch eine weitere Leberuntersuchung. Bei Bestätigung die Behandlung abbrechen und die Aminotransferase-Spiegel mindestens alle zwei Wochen überwachen, bis die Spiegel sich normalisiert haben. Wenn die Aminotransferase-Spiegel auf Werte entsprechend vor Behandlung zurückkehren, kann eine Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung erwogen werden.

- > 8 x ULN: Die Therapie muss abgebrochen werden und es darf keine Wiederaufnahme der Thelin-Behandlung erwogen werden.
- Dass die Behandlung mit Thelin oft eine Senkung des Hämoglobinspiegels und der verbundenen Erythrozytenzahlen verursacht.
 - Notwendigkeit eines kompletten Blutbilds vor der Anwendung und Überwachung in klinisch angemessenen Intervallen
- Wirkung von Thelin auf Blutungsbereitschaft
 - Wechselwirkung mit Warfarin und Vitamin-K-Antagonisten mit Folge eines erhöhten INR-Wertes
 - Notwendigkeit der Reduzierung etablierter Dosen von Vitamin-K-Antagonisten nach Beginn der Sitaxentan-Therapie
 - Wenn die Behandlung mit Sitaxentan Natrium bereits begonnen wurde, muss bei Beginn einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten eine reduzierte Dosis verwendet werden.
 - Notwendigkeit der regelmäßigen Überwachung des INR-Wertes
 - Bedenken des Hämorrhagierisikos und bei Bedarf entsprechende Untersuchungen
 - Erhöhtes Risiko des Nasen- und Zahnfleischblutens
- Dass eine Wechselwirkung mit Ciclosporin A besteht, welche zu erhöhten Konzentrationen von Thelin im Blut und folglich zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen führen kann.
- Dass die Thelin-Sicherheitsdatenbank begrenzt ist und Ärzte aufgefordert werden, Patienten in ein Überwachungsprogramm aufzunehmen, um Kenntnisse über die Inzidenz von wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erweitern. Das Überwachungsprogramm sollte Ärzte auffordern, schwerwiegende UAW und bestimmte unten aufgeführte ausgewählte UAW sowie andere nicht-schwerwiegende UAW in Intervallen von 3 Monaten zu berichten.

Die erfassten Informationen sollten folgendes umfassen:

- Anonymisierte Angaben zu den Patienten – Alter, Geschlecht und Ätiologie der PAH
- Begleitmedikationen
- Grund für das Absetzen
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Alle schwerwiegenden UAW
- Anstieg der Leberenzyme auf >3 x ULN
- Erhöhung der Bilirubinwerte >2 x ULN
- Anämie
- Hämorrhagie
- Schwangerschaft und Resultat
- Lungenödem (in Verbindung mit Lebervenenverschlusskrankheit)
- Vermutliche Wechselwirkungen
- Unerwartete Nebenwirkungen gemäß der SPC

Folgende Angaben müssen auf der Patienteninformationskarte enthalten sein:

- Dass Thelin teratogen ist
- Notwendigkeit einer wirksamen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter und dass die Patientinnen ihren Arzt vor der Ausgabe eines neuen Rezepts über die eventuelle Möglichkeit einer Schwangerschaft unterrichten
- Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung des Arztes bei einer vermuteten Schwangerschaft
- Dass Thelin hepatotoxisch ist und regelmäßige Blutuntersuchungen notwendig sind
- Notwendigkeit, den Arzt über jegliche unerwünschten Nebenwirkungen zu informieren
- Notwendigkeit, den behandelnden Arzt über die Einnahme von Thelin zu informieren.

Folgende Angaben müssen auf der zusätzlichen Patienteninformationskarte enthalten sein:

- Dass Thelin teratogen ist und Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Kontrazeption anwenden müssen

Arzneimittel nicht länger zugelassen