

ALLEGATO

**CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE ATTUATE DAGLI STATI
MEMBRI**

Medicinale non più autorizzato

CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE ATTUATE DAGLI STATI MEMBRI

Gli Stati membri dell'UE devono garantire che:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve impostare un programma di vigilanza per raccogliere informazioni su: dati demografici dei pazienti a cui viene prescritto Thelin, qualsiasi reazione avversa e le cause di sospensione di Thelin. I dettagli di questo programma di vigilanza devono essere concordati con le Autorità Nazionali Competenti in ogni stato membro ed essere attuate prima dell'immissione in commercio del prodotto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i dettagli di un sistema di distribuzione controllato con le Autorità Nazionali Competenti e deve implementare questo programma a livello nazionale per assicurarsi che, prima della prescrizione, tutti i medici che hanno intenzione di prescrivere Thelin siano stati forniti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:

- Informazioni sul prodotto
- Informazioni per il medico su Thelin
- Carta informativa per il paziente
- Carta informativa per il partner del paziente

Le informazioni per il medico su Thelin devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Thelin è teratogeno
 - Utilizzo di un efficace metodo contraccettivo nelle donne in età fertile
 - Possibile interazione con i contraccettivi orali e rischio aumentato di tromboembolismo
 - Necessità di informare le pazienti sulla teratogenicità, sulla contraccezione e di effettuare, se necessario, test di gravidanza e come comportarsi in caso di gravidanza in corso
 - Indirizzare le pazienti che iniziano una gravidanza da un medico specialista o con esperienza in teratologia e diagnosi prenatale per una valutazione e la consulenza.
- Thelin è epatotossico
 - Necessità di effettuare degli esami di valutazione della funzionalità epatica prima e durante il trattamento
 - Controindicazione nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente (Classe Child-Pugh A-C).
 - Controindicazione nei pazienti con livelli elevati di bilirubina diretta $> 2 \times \text{ULN}$ prima dell'inizio del trattamento.
 - Necessità di uno stretto monitoraggio se gli enzimi epatici hanno un valore $> 3 \times$ Limite Superiore della Norma (ULN).
 - $> 3 \text{ e } \leq 5 \times \text{ULN}$: Confermare tramite un altro esame di valutazione della funzionalità epatica; se confermato, si dovrà decidere caso per caso se continuare o interrompere la somministrazione di Thelin. Continuare a monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la ripresa dello schema di trattamento iniziale.
 - $> 5 \text{ e } < 8 \times \text{ULN}$: Confermare tramite un altro esame di valutazione della funzionalità epatica; se confermato, interrompere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane fino a quando non si sono normalizzati. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, considerare la possibilità di riprendere la terapia con Thelin secondo le condizioni descritte di seguito.
 - $> 8 \times \text{ULN}$: Il trattamento deve essere interrotto e non deve essere presa in considerazione la possibilità di riprendere la terapia con Thelin.
- Il trattamento con Thelin causa spesso una diminuzione dell'emoglobina e dei parametri dei globuli rossi correlati.

- Necessità di effettuare un emocromo completo prima dell'utilizzo e di monitorare a intervalli clinici appropriati
- Effetti di Thelin sul sanguinamento
 - Interazione con warfarin e con gli antagonisti della vitamina K, che induce un aumento dell'INR
 - Necessità di diminuire le dosi stabilite di antagonisti della vitamina K quando si inizia una terapia con sitaxentan
 - Iniziare un trattamento con gli antagonisti della vitamina K a dosi ridotte se si sta già assumendo sitaxentan sodico
 - Necessità di un monitoraggio regolare dell'INR
 - Essere consapevoli della potenzialità di emorragia ed esaminare questa possibilità in maniera appropriata
 - Rischio aumentato di epistassi e sanguinamento gengivale
- Esiste un'interazione con la ciclosporina A che può indurre una maggiore concentrazione di Thelin e quindi un rischio aumentato di reazioni avverse.
- Il database di Thelin è limitato e i medici sono incoraggiati a iscrivere i pazienti ad un programma di vigilanza per aumentare la conoscenza sull'incidenza di importanti reazioni avverse da farmaco (ADRs). Il programma di vigilanza deve indurre i medici a segnalare immediatamente le ADRs gravi e certe ADRs selezionate e, a intervalli di tre mesi, altre ADRs non gravi.

Le informazioni raccolte devono includere:

- I dettagli anonimi del paziente – età, sesso ed eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)
- Farmaci concomitanti
- Ragione della interruzione
- Reazioni avverse al farmaco (ADRs)
- Tutte le ADRs gravi
- Aumento degli enzimi epatici a $> 3 \times \text{ULN}$
- Livelli elevati di bilirubina diretta $> 2 \times \text{ULN}$
- Anemia
- Emorragia
- Gravidanza ed esiti
- Edema polmonare (associato a malattia veno-occlusiva)
- Interazioni sospette
- ADR inattese rispetto al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

La carta informativa del Paziente deve includere le seguenti informazioni

- Thelin è teratogeno
- Necessità di assicurare che le donne in età fertile stiano utilizzando una contraccezione efficace e che le pazienti informino il proprio dottore di una possibile gravidanza prima di ogni nuova prescrizione
- Necessità per le pazienti di contattare immediatamente il proprio medico se sospettano che potrebbero essere in stato di gravidanza.
- Thelin è epatotossico e i pazienti devono essere sottoposti a esami del sangue regolari.
- Necessità di segnalare al proprio dottore qualsiasi evento avverso
- Necessità di segnalare al proprio medico di famiglia che stanno assumendo Thelin

La carta informativa per il partner del paziente deve includere la seguente informazione:

- Thelin è teratogeno e le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace