

BIJLAGE

**VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL DIE AAN DE LIDSTATEN
MOETEN WORDEN GEZONDEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL DIE AAN DE LIDSTATEN MOETEN WORDEN GEZONDEN

De EU-lidstaten dienen ervoor te zorgen:

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient een controleprogramma op te zetten om gegevens te verzamelen over: de demografische kenmerken van patiënten aan wie Thelin is voorgeschreven, alle bijwerkingen en de redenen waarom het gebruik van Thelin gestaakt wordt. De details van een dergelijk controleprogramma moeten worden goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten in de lidstaat en het programma moet uitgevoerd zijn voordat het product op de markt wordt gebracht.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet over de details van een gecontroleerd distributiesysteem overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteiten. Een dergelijk programma moet nationaal worden geïmplementeerd, zodat is gewaarborgd dat alle artsen die Thelin willen gaan voorschrijven, voordat zij daadwerkelijk gaan voorschrijven voorzien zijn van een artseninformatiepakket met de volgende inhoud:

- Productinformatie
- Informatie voor artsen over Thelin
- Informatiekaart voor patiënten
- Informatiekaart voor partners van patiënten

De informatie voor artsen over Thelin moet de volgende sleutelementen bevatten:

- dat Thelin teratogeen is
 - Gebruik van effectieve voorbehoedsmiddelen door vrouwen in de vruchtbare leeftijd
 - Mogelijke interactie met orale anticonceptiemiddelen en verhoogde kans op tromboembolie
 - De noodzaak vrouwelijke patiënten te informeren over teratogeniteit, anticonceptie en indien nodig de noodzaak van zwangerschapstests en wat een vrouw moet doen als ze zwanger wordt
 - Verwijzing van patiënten die zwanger werden naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie en de diagnose daarvan, voor evaluatie en advies
- dat Thelin hepatotoxisch is
 - De noodzaak van leverfunctietesten voorafgaand aan en gedurende de behandeling
 - Contra-indicatie voor patiënten met reeds bestaande leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A-C)
 - Contra-indicatie voor patiënten met verhoogde directe bilirubine > 2 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) vóór het begin van de behandeling
 - De noodzaak van nauwgezette controle bij leverenzymwaarden > 3 x ULN
 - >3 en ≤ 5 x ULN: Bevestigen door nogmaals een leverfunctietest uit te voeren. Indien bevestigd dient op een individuele basis de beslissing te worden genomen de toediening van Thelin voort te zetten of te stoppen. Blijf de aminotransferasespiegels terugkeren naar de uitgangswaarden, overweeg dan om het initiële behandelingsschema te hervatten.
 - 5 en ≤ 8 x ULN: Bevestigen door nogmaals een levertest uit te voeren; indien bevestigd, de behandeling beëindigen en de aminotransferasespiegels tenminste om de 2 weken controleren totdat de waarden zich genormaliseerd hebben. Indien de aminotransferasespiegels terugkeren naar de uitgangswaarden, kan het opnieuw toedienen van Thelin overwogen worden.
 - >8 x ULN: Behandeling dient te worden gestaakt en hervatting van behandeling met Thelin is geen optie.

- dat behandeling met Thelin vaak leidt tot afname van hemoglobinewaarden en geassocieerde parameters van rode bloedcellen
 - De noodzaak van volledige bloedtelling, voorafgaand aan gebruik en controle met klinisch relevante intervallen.
- Invloed van Thelin op bloeding
 - Interactie met warfarine en vitamine K-antagonisten, leidend tot een verhoogde INR
 - De noodzaak om de ingestelde dosis vitamine K-antagonist te verlagen voordat de sitaxentanbehandeling wordt gestart
 - Start de behandeling met vitamine K-antagonisten met verlaagde dosis indien sitaxentanbehandeling al is begonnen
 - De noodzaak van regelmatige controle van de INR
 - Wees bewust van de mogelijkheid van hemorragie en onderzoek zo nodig
 - Verhoogd risico van epistaxis en tandvleesbloeding
- dat er interactie is met ciclosporine A, wat kan leiden tot hogere concentraties Thelin in het bloed en daarmee tot een verhoogd risico op bijwerkingen
- dat de gegevensbank betreffende de veiligheid van Thelin beperkt is en dat artsen worden aangespoord om patiënten te laten deelnemen aan een controleprogramma, om de kennis over de incidentie van belangrijke bijwerkingen te vergroten. Het controleprogramma moet voorschrijven dat artsen ernstige bijwerkingen en bepaalde, geselecteerde bijwerkingen (zie hieronder) onmiddellijk melden en andere, niet-ernstige bijwerkingen om de drie maanden.

De volgende gegevens moeten worden verzameld:

- Geanonimiseerde patiëntgegevens – leeftijd, geslacht en etiologie van PAH
- Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen
- Reden van onderbreking
- Bijwerkingen
- Alle ernstige bijwerkingen
- Verhoging leverenzymen tot > 3x ULN
- Verhoogde directe bilirubine > 2 x ULN
- Anemie
- Hemorragie
- Zwangerschap en gevolgen
- Longoedeem (bij veno-occlusieve aandoeningen)
- Verdachte interacties
- Onverwachte bijwerkingen volgens de SPC.

De informatiekaart voor patiënten moet de volgende informatie bevatten

- dat Thelin teratogeen is
- de noodzaak om zeker te stellen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken en dat patiënten, voordat een nieuw voorschrift wordt afgeleverd, hun arts op de hoogte brengen van elkemogelijkheid van zwangerschap.
- de noodzaak voor vrouwelijke patiënten om onmiddellijk contact op te nemen met hun behandelende arts wanneer zij een vermoeden hebben dat ze zwanger zouden kunnen zijn.
- dat Thelin hepatotoxisch is en de patiënten regelmatig op controle moeten komen voor bloedonderzoek
- de noodzaak om de arts op de hoogte te brengen van elk ongewenst voorval
- de noodzaak om zijn/haar dokter te vertellen dat zij Thelin innemen

De informatiekaart voor partners van patiënten moet de volgende informatie bevatten:

- dat Thelin teratogeen is en dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve voorbehoedsmiddelen moeten gebruiken