

PŘÍLOHA

**PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ MUSÍ BÝT ZAVEDENY ČLENSKÝMI STÁTY**

PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, KTERÉ MUSÍ BÝT ZAVEDENY ČLENSKÝMI STÁTY

Členské státy zajistí, aby byly realizovány všechny podmínky a omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku popsané níže:

1. Členské státy se dohodnou s držitelem rozhodnutí o registraci na podrobnostech zavedení systému postmarketinkového sledování v každém členském státě a zajistí, aby byl realizován před uvedením tohoto léčivého přípravku na trh.
2. Členské státy se dohodnou s držitelem rozhodnutí o registraci na podrobnostech zavedení systému kontrolované distribuce v souladu s národními regulačními a zdravotnickými systémy a zajistí, aby byl zaveden na národní úrovni tak, aby byly všem zdravotnickým pracovníkům, kteří zamýšlejí zahájit léčbu přípravkem Volibris (a podle uvážení členského státu event. výdej přípravku) ještě před předepsáním (případně výdejem) poskytnuty následující materiály:
 - Informace o přípravku (Souhrn údajů o přípravku (SPC) a příbalová informace)
 - Informace o přípravku Volibris určená pro zdravotnické pracovníky
 - Kontrolní seznam před zahájením léčby určený pro lékaře
 - Informace o studii postmarketinkového sledování
 - Informační brožurky pro pacienty
 - Informační brožurky pro partnery pacientek v reprodukčním věku
 - Připomínkové karty pacienta (“Patient reminder cards”)
 - Formuláře na hlášení těhotenství
 - Formuláře na hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku
1. Členské státy zajistí, aby příslušné materiály obsahovaly následující klíčové údaje a aby tyto materiály neměly reklamní charakter.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Informace o přípravku Volibris určená pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové informace:

- Povinnosti zdravotnických pracovníků při předepisování přípravku Volibris:
 - Zajistit, že pacienti jsou schopni dodržovat požadavky na bezpečné užití přípravku Volibris.
 - Poskytování srozumitelných rad a informací pacientům.
 - Předání příslušných informačních brožurek a připomínkové karty pacientům.
 - Zvážit měsíční předepisování na 30denní léčbu, aby bylo zajištěno, že pacienti byli vyšetřeni a výsledky důležitých testů byly zhodnoceny před další preskripcí léčiva.
 - Vzhledem k tomu, že je databáze údajů o bezpečnosti přípravku Volibris omezená, jsou lékaři vybízeni k zařazování pacientů do studie postmarketinkového sledování.
 - Hlásit suspektní nežádoucí účinky a těhotenství.
- Přípravek Volibris je teratogenní
 - Podávání přípravku Volibris je kontraindikováno v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
 - Ženy užívající přípravek Volibris musí být informovány o riziku poškození plodu.
 - Pokyny k identifikaci žen v reprodukčním věku a informace, jaké kroky učinit, pokud si lékař není jistý.

Pokyny týkající se žen v reprodukčním věku

- Vyloučení těhotenství před zahájením léčby a provádění těhotenských testů jedenkrát měsíčně.
 - Nutnost doporučit ženám (a to i ženám s amenoreou) používat v průběhu léčby a ještě jeden měsíc po ukončení léčby účinnou antikoncepci.
 - Definice účinné antikoncepce a nutnost porady s příslušným specialistou v případě pochybností o vhodné antikoncepci pro konkrétní pacientku.
 - Pokud žena v reprodukčním věku potřebuje změnit nebo ukončit používání antikoncepce musí informovat:
 - Lékaře předepisujícího antikoncepci o tom, že používá přípravek Volibris
 - Lékaře předepisujícího přípravek Volibris o tom, že změnila nebo přestala užívat antikoncepci.
 - Pacientka musí neprodleně informovat svého lékaře při podezření na možné těhotenství a v případě potvrzení těhotenství musí být zahájena alternativní léčba.
 - Nutnost odeslat pacientku, která otěhotněla, k lékaři se specializací nebo zkušenostmi v oblasti teratologie k posouzení diagnózy a získání doporučení k dalšímu postupu.
 - Hlásit všechny případy otěhotnění, které se objeví během léčby.
- Volibris je potenciálně hepatotoxický
 - Kontraindikace u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (s cirhózou nebo bez cirhózy) a u pacientů s výchozími hodnotami jaterních aminotransferáz (AST a/nebo ALT) $> 3 \times \text{ULN}$.
 - Hodnoty jaterních aminotransferáz (ALT a/nebo AST) musí být posouzeny před zahájením léčby ambrisentanem.
 - Během léčby se doporučuje provádět monitoraci hodnot ALT a AST každý měsíc.
 - Přerušení léčby ambrisentanem, pokud dojde u pacienta k rozvoji přetrvávajícího, nejasného, klinicky významného zvýšení hodnot ALT a/nebo AST nebo je-li zvýšení hodnot ALT a/nebo AST doprovázeno známkami nebo příznaky jaterního poškození (např. žloutenka).
 - U pacientů bez klinických příznaků jaterního poškození nebo žloutenky může být po úpravě hodnot jaterních enzymů zváženo opětovné zahájení podávání ambrisentanu. Doporučuje se konzultace s hepatologem.
 - Léčba přípravkem Volibris často způsobuje snížení hemoglobinu a hematokritu
 - U pacientů s klinicky významnou anémií se zahájení léčby přípravkem Volibris nedoporučuje.
 - U pacientů užívajících přípravek Volibris by měly být hodnoty hemoglobinu a/nebo hematokritu monitorovány v pravidelných intervalech.
 - Pokud testy prokáží klinicky významné snížení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu a jiné příčiny jsou vyloučeny, mělo by být zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Volibris.
 - Léčba přípravkem Volibris může způsobit periferní otok a retenci tekutin
 - Dojde-li k rozvoji klinicky významného periferního otoku, s nárůstem tělesné hmotnosti nebo bez něj, je nutno dále posoudit příčinu tohoto stavu a v případě nutnosti zvážit přerušení léčby přípravkem Volibris.
 - Dlouhodobé podávání přípravku Volibris u zvířat bylo spojeno s rozvojem tubulární atrofie varlat a poruchou fertility. Vliv přípravku Volibris na testikulární funkci u lidí a na fertilitu u mužů není znám.
 - U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin by měla být léčba přípravkem Volibris zahájena s opatrností.
 - Při léčbě přípravkem Volibris byly méně často hlášeny reakce přecitlivělosti.

Kontrolní seznam pro lékaře

Kontrolní seznam před zahájením léčby určený pro lékaře upozorňuje na kontraindikace podání ambrisentanu a obsahuje důležitá posouzení, která je třeba učinit před zahájením léčby zahrnující:

- Posouzení funkce jater (jaterní testy).
- Určení, zda je pacientka v reprodukčním věku.
- Provedení těhotenského testu u pacientek v reprodukčním věku.
- Posouzení, zda pacientky v reprodukčním věku používají účinnou antikoncepci.

Informace pro pacienta

Informace pro pacienta musí obsahovat následující údaje:

- Přípravek Volibris může způsobit závažné vrozené vady nenarozeného dítěte, které bylo počato před léčbou, v průběhu léčby nebo v průběhu jednoho měsíce po ukončení léčby.
- Pokud je pacientka těhotná, léčba přípravkem Volibris nemůže být zahájena.
- U žen v reprodukčním věku musí být proveden těhotenský test bezprostředně před zahájením léčby a dále v průběhu léčby přípravkem Volibris v měsíčních intervalech.
- Nutnost zajistit, aby žena v reprodukčním věku používala účinnou antikoncepci a aby informovala své lékaře v případě podezření na možnost otěhotnění předtím, než je vydán nový recept na další léčbu.
- Pokud žena v reprodukčním věku potřebuje změnit nebo ukončit používání antikoncepce musí informovat:
 - Lékaře předepisujícího antikoncepci o tom, že užívá přípravek Volibris
 - Lékaře předepisujícího přípravek Volibris o tom, že změnila nebo přestala užívat antikoncepci
- V případě podezření na možnost těhotenství musí pacientka neprodleně informovat svého ošetřujícího lékaře.
- Pokud pacientka plánuje těhotenství, musí o tom informovat svého lékaře.
- Volibris může způsobit poškození jater.
- Vzhledem k nebezpečí možného poškození jater a rozvoje anémie musí pacienti v pravidelných intervalech podstupovat krevní testy a musí oznámit svému lékaři jakékoli zaznamenané příznaky jaterního poškození.
- Přípravek Volibris nesmějí užívat žádné jiné osoby.
- Je třeba, aby pacient oznámil svému lékaři, pokud zaznamená nějaké nežádoucí účinky.

Informační brožurka pro partnery pacientek v reprodukčním věku

Informační brožurka pro partnery pacientek v reprodukčním věku musí obsahovat následující informace:

- Přípravek Volibris může způsobit závažné vrozené vady nenarozeného dítěte, které bylo počato před léčbou, v průběhu léčby nebo v průběhu jednoho měsíce po ukončení léčby.
- Nutnost zajistit, aby žena v reprodukčním věku používala účinnou antikoncepci.
- Přípravek Volibris nesmějí užívat těhotné ženy nebo ženy, které by mohly otěhotnět.

Připomínková karta pacienta

- Musí obsahovat důležitá sdělení týkající se nutnosti pravidelného provádění krevních testů a těhotenských testů a musí obsahovat dostatečné místo pro zaznamenávání dat, na kdy je pacient objednan k lékaři a výsledků laboratorních vyšetření.