

ANHANG

**VON DEN MITGLIEDSSTAATEN ZU IMPLEMENTIERENDE BEDINGUNGEN ODER
EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

VON DEN MITGLIEDSSTAATEN ZU IMPLEMENTIERENDE BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Die Mitgliedsstaaten müssen gewährleisten, dass die unten beschriebenen Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden:

1. Die Mitgliedsstaaten müssen mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Einzelheiten der Implementierung einer Überwachungsstudie nach Markteinführung in jedem einzelnen Mitgliedsstaat vereinbaren und gewährleisten, dass die Einrichtung dieser Studie vor dem Inverkehrbringen des Arzneimittels abgeschlossen ist.
2. Die Mitgliedsstaaten werden mit dem MAH in Übereinstimmung mit den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den Bedingungen des Gesundheitswesens die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems abstimmen und dieses System auf nationaler Ebene implementieren, um sicherzustellen, dass alle Ärzte, die beabsichtigen, Volibris zu verschreiben (oder, je nach den Gegebenheiten des einzelnen Mitgliedsstaates, abzugeben), vor der ersten Verschreibung (oder Abgabe, falls zutreffend) die nachfolgend genannten Materialien erhalten:
 - Produktinformationen (Fachinformation [SPC] und Gebrauchsinformation)
 - Informationsmaterial zu Volibris für medizinische Fachkreise
 - Checkliste für Ärzte zur Überprüfung vor jeder Verschreibung
 - Informationsmaterial über die Überwachungsstudie nach Markteinführung
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Informationsbroschüren für männliche Partner von Patientinnen im gebärfähigen Alter
 - Patientenerinnerungskarten
 - Meldebögen zur Erfassung von Schwangerschaften
 - Meldebögen zur Erfassung von Unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen (UAW)
3. Die Mitgliedsstaaten werden sicherstellen, dass das zur Verfügung gestellte Informationsmaterial die folgenden Kernbestandteile enthält, und dass die Materialien nicht für werbliche Zwecke bestimmt sind.

Informationsmaterial für medizinische Fachkreise

Das für medizinische Fachkreise bestimmte Informationsmaterial zu Volibris muss die folgenden Kernelemente beinhalten:

- Pflichten des Arztes im Zusammenhang mit der Verschreibung von Volibris:
 - Die Patienten müssen in der Lage sein, die Anforderungen an die sichere Anwendung von Volibris zu erfüllen.
 - Die Patienten müssen umfassend unterwiesen und beraten werden.
 - Den Patienten müssen geeignete Informationsbroschüren und Patientenerinnerungskarten ausgehändigt werden.
 - Es sollte monatlich möglichst nur der Bedarf für eine 30-tägige Anwendung verschrieben werden, um sicherzustellen, dass die Patienten und die wichtigsten Untersuchungsbefunde vor einer erneuten Verschreibung überprüft werden.
 - Die Datengrundlage zur Sicherheit von Volibris ist begrenzt; daher werden die Ärzte aufgefordert, Patienten in eine Überwachungsstudie nach Markteinführung aufzunehmen.
 - Meldung von Unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen und Schwangerschaften.
- Dass Volibris teratogen ist.

- Volibris ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert.
- Frauen, die Volibris erhalten, müssen auf das Risiko fötaler Schädigungen hingewiesen werden.
- Anleitung zur Identifizierung von Frauen im gebärfähigen Alter, sowie die Maßnahmen, die der Arzt in Zweifelsfällen durchführen muss.

Informationsbroschüre für Frauen im gebärfähigen Alter

- Ausschluss einer Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung sowie monatlicher Schwangerschaftstest im Verlauf der Behandlung.
 - Dass Frauen (auch bei bestehender Amenorrhoe) über die Anwendung zuverlässiger Methoden zur Empfängnisverhütung im Verlauf der Therapie sowie für die Dauer eines Monats nach dem dauerhaften Absetzen der Behandlung informiert werden müssen.
 - Definition zuverlässiger Methoden zur Empfängnisverhütung sowie die Notwendigkeit, einen Spezialisten zu konsultieren, wenn Unsicherheit im Hinblick auf die für eine einzelne Patientin geeignete Methode besteht.
 - Dass Frauen im gebärfähigen Alter, die ihre Verhütungsmethode wechseln oder absetzen möchten, die nachfolgend genannten Personen wie angegeben informieren müssen:
 - Den Arzt, der das Kontrazeptivum verschreibt, über die Einnahme von Volibris
 - Den Arzt, der Volibris verschreibt, über den Wechsel oder das Absetzen der Verhütungsmethode.
 - Dass Patientinnen bei einer vermuteten Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt hierüber informieren müssen, und dass bei einer gesicherten Schwangerschaft eine alternative Behandlung einzuleiten ist.
 - Dass Patientinnen, die im Verlauf der Behandlung schwanger werden, an einen Arzt überwiesen werden müssen, der über Erfahrungen oder eine Weiterbildung auf dem Gebiet der Teratologie verfügt; dessen Diagnose ist im Hinblick auf die Evaluation der Situation und die gebotene Beratung einzuholen.
 - Meldung aller im Verlauf der Therapie eintretenden Schwangerschaften.
- Dass Volibris potentiell hepatotoxisch ist
 - Kontraindikation bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (mit oder ohne Zirrhose) und bei Patienten mit Erhöhung der Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (AST und/oder ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes.
 - Vor Beginn einer Behandlung mit Ambrisentan sollten die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden
 - Während der Therapie wird die monatliche Kontrolle von ALT und AST empfohlen.
 - Absetzen der Therapie mit Ambrisentan bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z. B. Ikterus) einhergeht.
 - Bei Patienten ohne klinische Zeichen einer Leberschädigung oder Ikterus kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ambrisentan erwogen werden, nachdem sich die Leberenzymwerte wieder normalisiert haben. Die Konsultation eines Hepatologen ist zu empfehlen.
 - Dass die Behandlung mit Volibris häufig zu einem Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits führt
 - Von der Einleitung einer Therapie mit Volibris bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie ist abzuraten.

- Bei den Patienten sollten während der Einnahme von Volibris regelmäßige Kontrollen des Hämoglobin- und/oder des Hämatokritwertes durchgeführt werden.
- Wenn die Untersuchungsbefunde auf einen klinisch relevanten Hämoglobin- oder Hämatokritabfall hinweisen und andere Ursachen ausgeschlossen werden können, ist eine Reduktion der Dosierung von Volibris oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen.
- Dass die Behandlung mit Volibris periphere Ödeme und eine Flüssigkeitsretention verursachen kann
 - Sollte ein Patient klinisch relevante periphere Ödeme mit oder ohne begleitende Gewichtszunahme entwickeln, sind weitere Untersuchung zur Abklärung der Ursache durchzuführen; gegebenenfalls ist ein Absetzen von Volibris zu erwägen.
- Dass die chronische Verabreichung von Volibris bei Tieren mit einer Atrophie der Samenkanäle und einer Beeinträchtigung der Fertilität in Zusammenhang gebracht wurde. Die Auswirkungen von Volibris auf die Hodenfunktion beim Menschen und auf die männliche Fertilität sind nicht bekannt.
- Dass die Behandlung mit Volibris bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorsichtig eingeleitet werden muss.
- Dass im Zusammenhang mit Volibris, wenngleich selten, über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet wurde.

Checkliste für den Arzt

Die Checkliste für den Arzt vor Verordnung wird gezielt auf die Kontraindikationen für die Anwendung von Ambrisentan sowie auf wichtige, vor einer Verschreibung durchzuführende Maßnahmen hinweisen. Hierzu gehören:

- Leberfunktionstests.
- Abklärung der Empfängnisfähigkeit bei Frauen.
- Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- Abklärung, ob Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Patienteninformation

Die Broschüre für die Patienten muss die folgenden Informationen enthalten:

- Dass Volibris zu schweren Missbildungen bei ungeborenen Kindern führen kann, die vor, während oder innerhalb eines Monats nach dem Ende der Behandlung empfangen werden.
- Dass Volibris von Schwangeren nicht eingenommen werden darf.
- Dass bei Frauen im gebärfähigen Alter unmittelbar vor der ersten Verschreibung sowie in monatlichen Abständen im Verlauf der Einnahme von Volibris ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden muss.
- Dass es erforderlich ist sicherzustellen, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und dass die Patientinnen vor einer erneuten Verschreibung ihren Arzt über jeden Anhaltspunkt für eine mögliche Schwangerschaft informieren müssen.
- Dass Frauen im gebärfähigen Alter, die ihre Verhütungsmethode wechseln oder absetzen möchten, die nachfolgend genannten Personen wie angegeben informieren müssen:
 - Den Arzt, der das Kontrazeptivum verschreibt, über die Einnahme von Volibris
 - Den Arzt, der Volibris verschreibt, über den Wechsel oder das Absetzen der Verhütungsmethode.
- Dass Patientinnen ihren behandelnden Arzt unverzüglich darüber informieren müssen, wenn sie glauben, schwanger zu sein.

- Dass Patientinnen mit ihrem Arzt darüber sprechen müssen, wenn sie schwanger werden möchten.
- Dass Volibris Leberschäden verursachen kann.
- Dass bei den Patienten aufgrund des möglichen Auftretens eines Leberschadens oder einer Anämie regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt werden müssen, und dass sie ihren Arzt über etwaige Symptome einer Leberschädigung informieren müssen.
- Dass die Patienten Volibris nicht an Dritte weitergeben dürfen.
- Dass die Patienten ihren behandelnden Arzt über jede Nebenwirkung informieren müssen.

Informationsbroschüre für männliche Partner von Patientinnen im gebärfähigen Alter

Die Broschüre für männliche Partner von Patientinnen im gebärfähigen Alter muss die folgenden Informationen enthalten:

- Dass Volibris zu schweren Missbildungen bei ungeborenen Kindern führen kann, die vor, während oder innerhalb eines Monats nach dem Ende der Behandlung empfangen werden.
- Die Notwendigkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Dass Volibris nicht von Frauen eingenommen werden darf, die schwanger sind oder schwanger werden könnten.

Patientenerinnerungskarte

- Diese muss klare Hinweise auf die Notwendigkeit regelmäßiger Blutuntersuchungen und Schwangerschaftstests enthalten und freie Felder zum Eintragen der vereinbarten Untersuchungstermine und der Testergebnisse enthalten.