

ANEXO

**CONDICIONES O RESTRICCIONES A IMPLEMENTAR EN LOS ESTADOS
MIEMBROS EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL
MEDICAMENTO**

CONDICIONES O RESTRICCIONES A IMPLEMENTAR EN LOS ESTADOS MIEMBROS EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Los Estados Miembros deberán asegurar que se implementen todas las condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento, descritas a continuación:

1. Los Estados Miembros deberán acordar con el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) los detalles relativos a la implementación del estudio de farmacovigilancia post-comercialización en cada Estado Miembro y asegurar que éste se ponga en marcha antes de que se inicie la comercialización del medicamento.
2. Los Estados Miembros acordarán con el TAC los detalles de un sistema de distribución controlado conforme a la legislación nacional y a los sistemas de asistencia sanitaria y asegurarán que se implemente nacionalmente, para asegurar que antes de que se prescriba (y cuando proceda de acuerdo con la Autoridad Nacional competente, se dispense) Volibris, todos los profesionales sanitarios que tengan intención de prescribir (y cuando proceda, dispensar) Volibris, hayan recibido la siguiente documentación:
 - Información del producto (Resumen de las Características del Producto (FT) y prospecto).
 - Información al profesional sanitario con respecto a Volibris
 - Listado de factores a considerar por el médico antes de la prescripción (check-list).
 - Información sobre el estudio de farmacovigilancia post-comercialización
 - Folletos informativos para pacientes
 - Folletos informativos para las parejas masculinas de pacientes femeninas en edad fértil
 - Tarjetas recordatorio para pacientes
 - Formularios de notificación de embarazo
 - Formularios de notificación de reacciones adversas
3. Los Estados Miembros deberán asegurar que los siguientes elementos clave se incluyan en el material apropiado y que el material no sea promocional.

Información para el profesional sanitario

La información para el profesional sanitario relativas a Volibris, debe contener los siguientes elementos clave:

- Obligaciones del profesional sanitario en relación con la prescripción de Volibris:
 - Los pacientes deben ser capaces de cumplir con los requerimientos para el uso seguro de Volibris.
 - Proporcionar consejos comprensibles y asesoramiento a los pacientes.
 - Proporcionar a los pacientes el/los folleto(s) informativo(s) apropiado(s) y la tarjeta recordatorio.
 - Debe considerar una prescripción mensual para 30 días, con el fin de asegurar que los pacientes y los resultados de las pruebas clave son revisados antes de una siguiente prescripción.
 - Debe conocer que la base de datos de la seguridad de Volibris es limitada y que se alienta a los médicos a reclutar pacientes para un estudio de farmacovigilancia post-comercialización
 - Notificar sospechas de reacciones adversas y embarazo.
- Volibris es teratogénico
 - Volibris está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos fiables.
 - Las mujeres que reciben Volibris deben ser advertidas del riesgo de daño fetal.

- Guía para identificar a mujeres que potencialmente pueden quedarse embarazadas y las acciones que el médico debe tomar si lo sospecha.

Para mujeres en edad fértil

- Descartar el embarazo antes del inicio del tratamiento y pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento.
 - Aconsejar a las mujeres (incluso si una mujer tiene amenorrea) sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento y hasta un mes después de abandonarlo definitivamente.
 - Definición de anticoncepción fiable y la necesidad de buscar el asesoramiento de un experto si se sospecha que puede ser conveniente para una paciente individual.
 - Si una mujer en edad fértil necesita cambiar o dejar su método anticonceptivo, deberá informar:
 - Que está tomando Volibris, al médico que le ha prescrito su anticonceptivo.
 - Que ha cambiado o dejado su método anticonceptivo, al médico que le ha prescrito Volibris.
 - La paciente debe contactar inmediatamente con su médico si sospecha que está embarazada y debe saber que deberá iniciar un tratamiento alternativo si se confirma el embarazo.
 - Necesidad de remitir a las pacientes que queden embarazadas a un médico especializado o experimentado en teratología y su diagnóstico para la evaluación y asesoramiento.
 - Notificar todos los casos de embarazo ocurridos durante el tratamiento.
- Que Volibris es potencialmente hepatotóxico
 - Contraindicación en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis) en pacientes con valores basales de aminotransferasas hepáticas (AST y/o ALT) > 3X ULN.
 - Antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (AST y/o ALT).
 - Durante el período de tratamiento se recomienda llevar a cabo un control mensual de los niveles de ALT y AST.
 - Discontinuar el tratamiento con ambrisentan si el paciente presenta un incremento inexplicable y sostenido de ALT y/o AST o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos y síntomas de daño hepático (por ejemplo ictericia).
 - En pacientes sin síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con ambrisentan, una vez que se hayan resuelto las anomalías de las enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.
 - El tratamiento con Volibris causa a menudo una disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito
 - No se recomienda iniciar el tratamiento con Volibris en pacientes con anemia clínicamente relevante.
 - Los pacientes que tomen Volibris deben medir sus niveles de hemoglobina y/o hematocrito de forma regular.
 - Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevantes, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con Volibris.
 - El tratamiento con Volibris causa edema periférico y retención de fluidos
 - Si un paciente desarrolla edema periférico clínicamente relevante, con o sin aumento de peso, se debe realizar una evaluación adicional para determinar la causa y si es conveniente se interrumpirá el tratamiento con Volibris.

- La administración crónica de Volibris en animales se ha relacionado con atrofia tubular testicular y alteración de la fertilidad. Se desconoce el efecto de Volibris sobre la función testicular y fertilidad masculina en humanos.
- El tratamiento con Volibris se debe iniciar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, aunque poco frecuentes, con Volibris.

Listado de factores a considerar por el médico antes de la prescripción (check-list)

El listado de factores a considerar por el médico antes de la prescripción debe destacar las contraindicaciones de uso de ambrisentan y las evaluaciones más relevantes que se deben realizar antes de la prescripción y que deben incluir:

- Pruebas de función hepática.
- Determinación del potencial de las pacientes para quedarse embarazadas.
- Prueba de embarazo si la paciente está en edad fértil.
- Confirmación de que las pacientes con probabilidad de quedarse embarazadas utilizan métodos anticonceptivos fiables.

Información para el paciente

Los folletos para los pacientes deben incluir la siguiente información:

- Volibris puede causar defectos graves de nacimiento, en fetos concebidos antes, durante, o hasta un mes después de finalizar el tratamiento.
- Que no se puede iniciar el tratamiento con Volibris si la paciente está embarazada.
- Las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo inmediatamente antes de la primera prescripción y a intervalos mensuales mientras tomen Volibris.
- La necesidad de asegurar que las mujeres en edad fértil utilizan métodos anticonceptivos fiables y que las pacientes deben informar a sus médicos de cualquier posibilidad del embarazo antes de que se realice una nueva prescripción.
- Si una mujer en edad fértil necesita cambiar o dejar su método anticonceptivo, debe informar:
 - Que está tomando Volibris, al médico que le ha prescrito su anticonceptivo.
 - Que ha cambiado o dejado su método anticonceptivo, al médico que le ha prescrito Volibris.
- La necesidad de que las pacientes contacten inmediatamente con el médico que las trata, si sospechan que pueden estar embarazadas.
- La necesidad de que, si la paciente está planeando quedarse embarazada, lo comente antes con su médico.
- Que Volibris puede causar daño hepático.
- Que debido al riesgo de sufrir daño hepático y anemia, los pacientes deben realizarse análisis de sangre de forma regular y también informar a sus médicos si han experimentado cualquier síntoma de daño hepático.
- Que el paciente no debe dar Volibris a ninguna otra persona.
- Que el paciente debe informar a su médico si sufre cualquier reacción adversa.

Folletos informativos para las parejas masculinas de mujeres en edad fértil

La información para las parejas masculinas de mujeres en edad fértil debe incluir la siguiente información:

- Que Volibris puede causar defectos graves de nacimiento, en fetos concebidos antes, durante, o hasta un mes después de finalizar el tratamiento.
- La necesidad de asegurar que las mujeres con probabilidad de quedarse embarazadas utilizan métodos anticonceptivos fiables.

- Que no se puede tomar Volibris si una mujer está o puede estar embarazada.

Tarjetas recordatorio para pacientes

- Estas deben incluir los mensajes claves con respecto a la necesidad de realizar análisis periódicos de sangre y pruebas de embarazo, y proporcionar espacio suficiente para apuntar las fechas de revisión y los resultados de las pruebas.