

**ANNEXE**

**CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE  
DU MEDICAMENT A METTRE EN ŒUVRE PAR L'ETAT MEMBRE**

## **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT A METTRE EN ŒUVRE PAR LES ETATS MEMBRES**

Les Etats Membres doivent s'assurer que toutes les conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament, décrites ci-après soient mises en œuvre :

1. Les Etats Membres doivent se mettre d'accord sur les détails de la mise en œuvre d'une étude de surveillance après commercialisation dans chaque état membre avec le titulaire de l'AMM et doivent s'assurer que sa mise en place devra être initiée avant la commercialisation du produit.
2. Les États Membres doivent se mettre d'accord sur les détails d'un système de distribution contrôlée avec le titulaire de l'AMM en fonction des réglementations nationales en vigueur et des systèmes de santé, et ils doivent s'assurer de sa mise en place au niveau national de tel sorte qu'avant toute prescription (et à la discrétion de l'État Membre pour les modalités de dispensation), tous les professionnels de santé habilités à prescrire (et, le cas échéant, à délivrer) Volibris recevront l'ensemble des informations suivantes :
  - Informations sur le produit (résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice) ;
  - Informations destinées aux professionnels de santé concernant Volibris ;
  - Liste des éléments à contrôler par les médecins avant prescription ;
  - Information sur l'étude de surveillance après la commercialisation ;
  - Livret d'information pour les patients ;
  - Livret d'information pour les partenaires masculins des patientes en âge de procréer ;
  - Carte aide mémoire destinée aux patients ;
  - Formulaires de déclaration de grossesse ;
  - Formulaires de déclaration des effets indésirables du médicament.
3. Les États membres doivent veiller à ce que les informations suivantes soient incluses dans un matériel approprié et non promotionnel.

### Informations destinées aux professionnels de santé

Les informations concernant Volibris destinées aux professionnels de santé devront contenir les informations suivantes :

- Obligations pour les professionnels de santé amenés à prescrire Volibris :
  - Les patients doivent être capables de suivre les conditions recommandées pour une utilisation sûre de Volibris.
  - La nécessité de fournir des informations et conseils compréhensibles par les patients.
  - La nécessité de fournir aux patients les livrets d'informations appropriés et la carte aide mémoire destinée aux patients.
  - Une prescription de 30 jours devra être envisagée afin de s'assurer que les patients seront réexaminés et leurs principaux résultats d'analyse contrôlés avant le renouvellement de la prescription.
  - Les données de pharmacovigilance du Volibris étant limitées, les médecins sont incités à inclure les patients dans une étude de surveillance post-commercialisation.
  - Les effets indésirables ainsi que les grossesses devront être rapportés.
- Volibris est tératogène
  - Volibris est contre-indiqué en cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception fiable.
  - Les femmes prenant Volibris doivent être averties du risque pour le fœtus.
  - Un guide de recommandations pour identifier les femmes en âge de procréer et les actions à entreprendre par le médecin en cas d'incertitude.

### Pour les femmes en âge de procréer

- Exclusion des cas de grossesse avant l'initiation du traitement et réalisation d'un test de grossesse mensuel pendant le traitement.
  - Nécessité d'informer les patientes (même si la patiente présente une aménorrhée), sur l'utilisation d'une méthode de contraception fiable pendant le traitement et pendant le mois suivant l'arrêt définitif du traitement.
  - Identification d'une contraception fiable et nécessité de solliciter l'avis d'un expert en cas de doute, pour trouver une solution adaptée à chaque patiente.
  - Si une femme en âge de procréer a besoin de changer ou d'arrêter sa méthode de contraception, elle doit informer :
    - Le médecin qui lui a prescrit la contraception, qu'elle prend Volibris,
    - Le médecin prescripteur de Volibris, qu'elle a changé ou a cessé sa méthode de contraception.
  - La patiente doit contacter son médecin immédiatement si une grossesse est soupçonnée, et un traitement de substitution doit être instauré si la grossesse est confirmée.
  - Nécessité d'orienter les patientes enceintes vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour avis et recommandations.
  - Notification de tous les cas de grossesse survenant au cours du traitement.
- Volibris est potentiellement hépatotoxique
    - Volibris est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose) et chez les patients avec des taux d'aminotransférases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3X LNS.
    - Les taux d'aminotransférases hépatique (ALAT et/ou ASAT) doivent être mesurés avant la mise en route d'ambrisentan.
    - Un suivi mensuel des ALAT et ASAT au cours du traitement est recommandé.
    - L'arrêt de l'ambrisentan est nécessaire si les patients développent durablement, de façon inexplicquée, une augmentation cliniquement significative du taux ALAT et/ou ASAT ou si le taux des ALAT et/ou ASAT est accompagné de signes ou symptômes d'atteinte hépatique (ex. ictère).
    - Chez les patients sans symptômes cliniques d'atteinte hépatique ou d'ictère, la reprise d'ambrisentan peut être envisagée après la résolution des anomalies des enzymes hépatiques. L'avis d'un hépatologue est recommandé.
  - Le traitement par Volibris entraîne souvent une diminution de l'hémoglobine et l'hématocrite
    - La prescription de Volibris n'est pas recommandée chez des patients présentant une anémie cliniquement significative.
    - Le taux d'hémoglobine et/ou l'hématocrite doivent être mesurés régulièrement chez les patients prenant Volibris.
    - Si les tests indiquent une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite, et si les autres causes ont été exclues, il convient d'envisager de réduire la dose de Volibris, ou d'arrêter le traitement.
  - Le traitement avec Volibris provoque des oedèmes périphériques et une rétention liquidienne
    - Si un patient développe un œdème périphérique cliniquement significatif, avec ou sans prise de poids, il convient d'effectuer une évaluation approfondie afin d'en déterminer la cause et, le cas échéant envisager l'arrêt du Volibris.
  - L'administration chronique de Volibris chez les animaux a été associée à une atrophie tubulaire testiculaire et une altération de la fertilité. Chez l'homme, l'effet de Volibris sur la fonction testiculaire et sur la fertilité masculine n'est pas connu.
  - Volibris doit être instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

- Des réactions d'hypersensibilité, bien que peu fréquentes, ont été signalées avec Volibris.

#### Liste des éléments à contrôler avant prescription pour les médecins

La liste des vérifications préalables à la prescription du médecin mettra en exergue les contre-indications à l'utilisation de l'ambrisentan ainsi que les examens importants à réaliser avant la prescription :

- Bilan de la fonction hépatique.
- Détermination de la capacité à procréer chez les patientes.
- Test de grossesse si patiente en âge/capacité de procréer.
- Vérification que les femmes en âge/capacité de procréer ont une contraception fiable.

#### L'information des patients

L'information des patients doit comporter les renseignements suivants :

- Un traitement par Volibris peut causer de graves anomalies congénitales chez les foetus conçus avant, durant le traitement ou pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement.
- Un traitement par Volibris ne peut pas être initié si la patiente est enceinte.
- Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse immédiatement avant la première prescription et tous les mois pendant la prise de Volibris.
- La nécessité de veiller à ce que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception fiable, et à ce que les patientes informent leur médecin de toute possibilité de grossesse avant qu'une nouvelle ordonnance soit émise.
- Si une femme en âge de procréer a besoin de changer ou d'arrêter sa méthode de contraception, elle doit informer:
  - Le médecin qui lui a prescrit la contraception, qu'elle est traitée par Volibris,
  - Le médecin prescripteur de Volibris, qu'elle a changé ou a cessé sa méthode de contraception.
- La nécessité pour les patientes de contacter immédiatement leur médecin traitant si elles pensent être enceinte.
- La nécessité pour la patiente de discuter avec son médecin si elle envisage une grossesse.
- Volibris peut entraîner des atteintes hépatiques.
- En raison du risque potentiel d'atteinte hépatique et d'anémie, les patients doivent faire régulièrement des analyses de sang et informer leur médecin des symptômes d'atteinte hépatique qu'ils éprouvent.
- Le patient ne doit pas donner Volibris à une autre personne.
- Le patient doit prévenir son médecin de tout événement indésirable.

#### Brochure pour les partenaires masculins des femmes en âge de procréer

Les informations pour les partenaires masculins des femmes en âge de procréer doivent inclure les informations suivantes :

- Volibris peut causer de graves anomalies congénitales chez les foetus conçus avant, durant le traitement ou pendant le mois suivant l'arrêt du traitement.
- La nécessité de veiller à ce que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception fiable.
- Volibris ne doit pas être pris si une femme est ou peut devenir enceinte.

### Carte aide mémoire destinée aux patients

- Cette carte devra inclure les informations importantes concernant la nécessité d'effectuer régulièrement des bilans biologiques et des tests de grossesse et prévoir des intervalles entre les dates des rendez-vous et les résultats des tests.