

BIJLAGE

**VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL TE IMPLEMENTEREN DOOR
DE LIDSTATEN**

VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL TE IMPLEMENTEREN DOOR DE LIDSTATEN

De lidstaten zullen zich ervan verzekeren dat alle voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel, die hieronder zijn weergegeven, worden geïmplementeerd:

1. De lidstaten zullen de details van de implementatie van het postmarketing surveillance onderzoek in elke lidstaat overeenkomen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en zullen zich ervan overtuigen dat het in gebruik is en functioneert voordat het product op de markt wordt gebracht.
2. De lidstaten zullen de details van de implementatie van een gecontroleerd distributiesysteem overeenkomen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en zullen zich ervan overtuigen dat het nationaal wordt geïmplementeerd zodat alle beroepsbeoefenaren die Volibris willen voorschrijven (en, indien van toepassing, afleveren) (en, indien toegestaan in die lidstaat, afleveren) beschikken over het volgende, voordat ze voorschrijven:
 - Productinformatie (Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter)
 - Informatie omtrent Volibris voor beroepsbeoefenaren
 - Preprescriptie checklist voor artsen
 - Informatie omtrent het postmarketing surveillance onderzoek
 - Informatieboekjes voor patiënten
 - Informatieboekjes voor mannelijke partners van vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd
 - Geheugenkaartjes voor patiënten
 - Formulieren voor het melden van een zwangerschap
 - Formulieren voor het melden van een bijwerking
3. De lidstaten zullen zich ervan overtuigen dat de volgende belangrijke elementen in het juiste materiaal zijn opgenomen en dat het materiaal niet promotioneel van aard is.

Informatie voor beroepsbeoefenaren

De informatie voor beroepsbeoefenaren omtrent Volibris dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Verplichtingen van beroepsbeoefenaren met betrekking tot het voorschrijven van Volibris:
 - De patiënten dienen in staat te zijn zich te houden aan de vereisten voor het veilig gebruik van Volibris.
 - De noodzaak om patiënten begrijpelijk advies en voorlichting te bieden.
 - De noodzaak om patiënten te voorzien van het (de) juiste informatieboekje(s) en geheugenkaart.
 - Men dient te overwegen maandelijks een hoeveelheid voor 30 dagen voor te schrijven om zich ervan te overtuigen dat de patiënten en de belangrijke testresultaten bekeken worden voordat het geneesmiddel verder wordt voorgeschreven.
 - Dat de veiligheidsdatabase voor Volibris beperkt is en dat artsen worden aangemoedigd patiënten te laten deelnemen aan het post marketing surveillance onderzoek.
 - Om vermoedelijke bijwerkingen en zwangerschap te melden.
- Dat Volibris teratogeen is
 - Volibris is gecontraïndiceerd in de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken.

- Dat vrouwen die Volibris gebruiken gewezen dienen te worden op de risico's voor de foetus.
- Advies voor het identificeren van vrouwen van vruchtbare leeftijd en de actie die een arts dient te nemen indien hij hierover niet zeker is.

Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd

- Het uitsluiten van een zwangerschap voordat de behandeling wordt gestart en maandelijkse zwangerschapstesten tijdens de behandeling.
 - De noodzaak om vrouwen te adviseren (zelfs als een vrouw lijdt aan amenorroe) over het gebruik van een betrouwbare anticonceptiemethode tijdens de behandeling en tot een maand na het permanent discontinueren van de behandeling.
 - Definitie van een betrouwbare anticonceptiemethode en de noodzaak om deskundig advies in te winnen indien men niet zeker weet wat voor een individuele patiënt geschikt is.
 - Wanneer een vrouw in de vruchtbare leeftijd haar anticonceptiemethode moet wijzigen of moet staken, zij dient te informeren:
 - De arts, die haar anticonceptiemiddel voorschrijft, melden dat zij Volibris gebruikt
 - De arts, die haar Volibris voorschrijft, melden dat zij haar anticonceptiemiddel heeft gewijzigd of het gebruik ervan heeft gestaakt.
 - Dat de patiënt direct contact moet opnemen met haar arts als zij een zwangerschap vermoedt en dat een alternatieve therapie gestart dient te worden als een zwangerschap wordt bevestigd.
 - De noodzaak om patiënten die zwanger worden door te verwijzen naar een arts die is gespecialiseerd in of die ervaring heeft met teratologie en de diagnose ervan voor evaluatie en advies.
 - Om alle gevallen van zwangerschap die zich tijdens de behandeling voordoen, te melden.
- Dat Volibris potentieel hepatotoxisch is
 - Contraindicatie bij patiënten met een sterk afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose) en bij patiënten met uitgangswaarden van leveraminotransferasen (AST en/of ALT) > 3x BGN.
 - Daarom moeten leveraminotransferasen (ALT en/of AST) voor het begin van de behandeling met ambrisentan worden bepaald.
 - Tijdens de behandeling worden maandelijkse controles van de ALT en de AST aanbevolen.
 - Staken van de behandeling met ambrisentan indien patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALT- en/of AST-verhoging ervaren, of als de ALT- en/of AST-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van een leverletsel (bijv. geelzucht).
 - Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.
 - Dat de behandeling met Volibris vaak een afname in hemoglobine en hematocriet veroorzaakt
 - Het starten van de behandeling met Volibris wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie.
 - Van patiënten die Volibris gebruiken dient regelmatig het hemoglobine- en/of hematocrietgehalte gemeten te worden.
 - Indien tests een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet laten zien, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen.

- Dat de behandeling met Volibris perifeer oedeem en vochtretentie veroorzaakt
 - Indien een patiënt klinisch significant perifeer oedeem ontwikkelt, met of zonder hiermee in verband gebrachte gewichtstoename, dient een nadere evaluatie te worden uitgevoerd om de oorzaak te achterhalen en dient, indien dit noodzakelijk wordt geacht, staken van de behandeling met Volibris te worden overwogen.
- Dat langdurige toediening van Volibris aan dieren in verband is gebracht met testiculaire tubulaire atrofie en verminderde vruchtbaarheid. Het effect van Volibris op de menselijke testiculaire functie en de mannelijke vruchtbaarheid is onbekend.
- Dat de behandeling met Volibris met voorzichtigheid gestart dient te worden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.
- In zeer zeldzame gevallen zijn zeer ernstige huidreacties gemeld met Volibris.

Checklist voor de arts

De preprescriptie checklist voor artsen benadrukt de contraindicaties bij het gebruik van ambrisentan en belangrijke bepalingen die voor het voorschrijven gedaan dienen te worden, waaronder:

- Leverfunctietesten.
- Bepaling van de vruchtbaarheid bij vrouwelijke patiënten.
- Zwangerschapstest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- Dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken.

Patiënteninformatie

De informatie voor patiënten dient de volgende informatie te bevatten:

- Dat Volibris ernstige geboortedefecten kan veroorzaken bij ongeboren babies die voor, tijdens of binnen een maand na het staken van de behandeling zijn verwekt.
- Dat niet met Volibris gestart mag worden indien de patiënte zwanger is.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen direct voor het eerste gebruik een zwangerschapstest te ondergaan en daarna met maandelijks intervallen tijdens het gebruik van Volibris.
- De noodzaak te bevestigen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken en dat patiënten hun arts dienen te informeren als zij denken zwanger te zijn voordat zij een nieuw recept krijgen.
- Dat als een vrouw in de vruchtbare leeftijd haar anticonceptiemethode moet wijzigen of moet staken, zij de volgende personen dient te informeren:
 - De arts, die haar anticonceptiemiddel voorschrijft, melden dat zij Volibris gebruikt
 - De arts, die haar Volibris voorschrijft, melden dat zij haar anticonceptiemiddel heeft gewijzigd of het gebruik ervan heeft gestaakt.
- De noodzaak dat vrouwelijke patiënten onmiddellijk met hun behandelend arts contact opnemen als zij vermoeden dat zij zwanger zijn.
- De noodzaak dat vrouwelijke patiënten onmiddellijk met hun behandelend arts contact opnemen als zij vermoeden dat zij zwanger zijn.
- Dat Volibris leverschade kan veroorzaken.
- Dat patiënten, vanwege de mogelijkheid van leverschade en anemie, regelmatig bloedonderzoeken ondergaan en hun arts informeren als zij symptomen van leverschade ervaren.
- Dat de patiënt Volibris niet aan enig ander persoon dient te geven.
- Dat de patiënt zijn of haar arts dient te informeren over elke bijwerking.

Informatieboekjes voor mannelijke partners van vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd

De informatie voor mannelijke partners van vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dient de volgende informatie te bevatten:

- Dat Volibris ernstige geboortedefecten kan veroorzaken bij ongeboren babies die voor, tijdens of binnen een maand na het staken van de behandeling zijn verwekt.
- De noodzaak dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken.
- Dat niet met Volibris gestart mag worden indien een vrouw zwanger is of dit wil worden.

Geheugenkaartjes voor patiënten

- Dit dient belangrijke informatie te bevatten over de noodzaak van het regelmatig uitvoeren van bloedonderzoek en zwangerschapstesten en dient ruimte te bieden voor het noteren van de afspraakdata en de testresultaten.