

ANEXO

**CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO
MEDICAMENTO A SER IMPLEMENTADAS PELOS ESTADOS MEMBROS**

CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO A SER IMPLEMENTADAS PELOS ESTADOS MEMBROS

Os Estados Membros devem assegurar que todas as condições ou restrições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento descritas abaixo são implementadas:

1. Os Estados Membros devem acordar detalhes da implementação de um programa de vigilância de pós-comercialização em cada estado membro com o Titular de AIM e assegurar que este é implementado antes da comercialização do produto.
2. Os Estados Membros devem acordar os detalhes de um sistema de distribuição controlada com o Titular de AIM de acordo com os regulamentos nacionais e sistemas de saúde e assegurar que este é implementado a nível nacional de modo a que antes da prescrição (e se acordado com o Estado Membro, antes da dispensa) seja facultado a todos os profissionais de saúde que pretendam prescrever (e quando apropriado, dispensar) Volibris o seguinte:
 - Informação sobre o produto (Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo)
 - Informação para o profissional de saúde relativa a Volibris
 - *Check-list* pré-prescrição para os médicos
 - Informação sobre o estudo de vigilância pós-comercialização
 - Brochura informativa para os doentes
 - Brochura informativa para os conjuges de mulheres em idade fértil
 - Cartão de memória do doente
 - Formulários de notificação de gravidez
 - Formulários de notificação de reacções adversas
3. Os Estados Membros devem assegurar que os seguintes elementos chave são incluídos em materiais apropriados e que os materiais não têm carácter promocional.

Informação para o Profissional de Saúde

A informação para o profissional de saúde relativa a Volibris deve conter os seguintes elementos chave:

- Obrigações dos profissionais de saúde em relação à prescrição de Volibris:
 - Os doentes devem ser capazes de cumprir com os requerimentos para a utilização segura de Volibris.
 - A necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes.
 - A necessidade de fornecer aos doentes a(s) brochura(s) informativa(s) apropriada(s) e o cartão de memória do doente.
 - Deve considerar a prescrição mensal da quantidade necessária para 30 dias de modo a assegurar que os doentes e os resultados dos testes chave são revistos previamente a uma nova prescrição.
 - Que a base de dados de segurança de Volibris é limitada e os médicos são encorajados a envolver os doentes num estudo de vigilância pós-comercialização.
 - Reportar reacções adversas suspeitas e gravidez.
- Que o Volibris é teratogénico
 - Volibris é contraindicado na gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam a usar um método de contraceção seguro.
 - Que as mulheres a tomar Volibris devem ser advertidas do risco de dano fetal.
 - Orientações para identificação de mulheres em idade fértil e as acções que o médico deve tomar em caso de insegurança.

Para mulheres em idade fértil

- Exclusão de gravidez antes do início do tratamento e realização de testes de gravidez mensais durante o tratamento.
 - A necessidade de aconselhar as mulheres (mesmo se uma mulher tiver amenorreia) relativamente ao uso de contraceção segura durante o tratamento e por um mês após descontinuação permanente do tratamento.
 - Definição de contraceção segura e a necessidade de procurar conselho de um especialista se estiver inseguro quanto ao que é adequado para uma doente em particular.
 - Que se uma mulher em idade fértil necessitar de mudar ou parar o seu método de contraceção ela deve informar:
 - O médico, prescriptor da sua contraceção, que está a tomar Volibris
 - O médico, prescriptor de Volibris, que alterou ou parou o seu método de contraceção.
 - Que a doente deve contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de gravidez e que deve ser iniciada terapêutica alternativa se a gravidez for confirmada.
 - A necessidade de orientar as doentes que engravidem para um médico especializado ou com experiência em teratologia e no seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento.
 - Reportar todos os casos de gravidez que ocorram durante a terapêutica.
- Que Volibris é potencialmente hepatotóxico
 - Contraindicação em doentes com disfunção hepática grave (com ou sem cirrose) e em doentes com valores basais de transaminases hepáticas (AST e/ou ALT) > 3X ULN.
 - As transaminases hepáticas (ALT e/ou AST) devem ser avaliadas antes do início do tratamento com ambrisentam.
 - Durante a terapêutica, é recomendada a monitorização mensal da ALT e AST.
 - Descontinuação da terapêutica com ambrisentam se os doentes desenvolverem uma elevação contínua, inexplicável e clinicamente significativa da ALT e/ou AST ou se a elevação da ALT e/ou AST for acompanhada por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo icterícia).
 - Em doentes sem sintomas clínicos de lesão hepática ou icterícia, a re-introdução de ambrisentam pode ser considerada após resolução das anomalias hepáticas enzimáticas. É recomendado o conselho de um hepatólogo.
 - Que o tratamento com Volibris causa muitas vezes uma diminuição na hemoglobina e no hematócrito
 - Não é recomendado o início da terapêutica com Volibris em doentes com anemia clinicamente significativa.
 - Doentes a tomar Volibris devem ter os seus níveis de hemoglobina e/ou hematócrito medidos regularmente.
 - Se os testes demonstrarem uma diminuição clinicamente significativa na hemoglobina ou hematócrito, e outras causas tiverem sido excluídas, considerar reduzir a dose de Volibris, ou parar o tratamento.
 - Que o tratamento com Volibris causa edema periférico e retenção de fluidos
 - Se um doente desenvolver edema periférico clinicamente significativo, com ou sem aumento de peso associado, levar a cabo avaliações adicionais para determinar a causa e se apropriado considerar a descontinuação de Volibris.
 - Que a administração crónica de Volibris em animais tem sido associada a atrofia testicular tubular e diminuição de fertilidade. O efeito de Volibris na função testicular humana e fertilidade masculina não é conhecido.
 - Que Volibris deve ser iniciado com precaução em doentes com disfunção renal grave.

- Que reacções de hipersensibilidade, apesar de pouco frequentes, foram reportadas com Volibris.

Check-list para o médico

A *check-list* de pré-prescrição para o médico irá realçar as contra-indicações ao uso de ambrisentam e avaliações de pré-prescrição importantes incluindo:

- Testes de função hepática.
- Determinação da fertilidade nas doentes do sexo feminino.
- Teste de gravidez se for uma doente em idade fértil.
- Que mulheres em idade fértil estão a usar um método de contracepção seguro.

Informação para o doente

A informação para os doentes deve incluir a seguinte informação:

- Que Volibris pode causar graves malformações congénitas em bebés concebidos antes, durante, ou dentro de um mês após parar o tratamento.
- Que Volibris não pode ser iniciado se a doente estiver grávida.
- Mulheres em idade fértil têm de fazer um teste de gravidez imediatamente antes da primeira prescrição e em intervalos mensais enquanto estiverem a tomar Volibris.
- A necessidade de assegurar que mulheres em idade fértil estão a usar uma contracepção segura e que as doentes devem informar os seus médicos de qualquer possibilidade de gravidez antes de ser feita nova prescrição.
- Que se uma mulher em idade fértil necessitar de mudar ou parar o seu método de contracepção ela deve informar:
 - O médico, prescriptor da contracepção, que está a tomar Volibris
 - O médico, prescriptor de Volibris, que alterou ou parou o seu método de contracepção.
- A necessidade das doentes contactarem o médico que as acompanha imediatamente se suspeitarem que podem estar grávidas.
- A necessidade da doente discutir com o seu médico se estiver a planear engravidar.
- Que Volibris pode causar lesão hepática.
- Que devido ao potencial para lesão hepática e anemia, os doentes devem realizar regularmente análises ao sangue e também informar o seu médico se notarem quaisquer sintomas de lesão hepática.
- Que o doente não deve dar Volibris a qualquer outra pessoa.
- Que o doente deve informar o seu médico de qualquer acontecimento adverso.

Brochura para conjuges de mulheres em idade fértil

A informação para os conjuges de mulheres em idade fértil deve incluir a seguinte informação:

- Que Volibris pode causar graves malformações congénitas em bebés concebidos antes, durante, ou dentro de um mês após paragem da terapêutica.
- A necessidade de assegurar que mulheres em idade fértil estão a usar uma contracepção segura.
- Que Volibris não pode ser tomado se a mulher estiver ou puder ficar grávida.

Cartão de memória do doente

- Este deve incluir mensagens chave relativamente à necessidade de análises ao sangue e de testes de gravidez regulares e conter espaços para as datas das consultas e os resultados dos testes.