

LIITE

**JÄSENVALTIOISSA TOTEUTETTAVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

JÄSENVALTIOISSA TOTEUTETTAVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki alla kuvatut ehdot ja rajoitukset, jotka koskevat kyseisen lääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä toteutetaan:

1. Jäsenvaltioiden on sovittava myyntiluvan haltijan kanssa myyntiluvan myöntämisen jälkeen käynnistettävän tutkimusohjelman yksityiskohtien toteuttamisesta jäsenvaltioissa ja varmistettava, että ohjelma on käynnistetty ennen valmisteen markkinoille tuloa.
2. Jäsenvaltioiden on sovittava myyntiluvan haltijan kanssa valvotun lääkkeenjakelejärjestelmän yksityiskohdista kansallisten määräysten ja terveydenhuoltojärjestelmien mukaisesti ja varmistettava, että tämä ohjelma otetaan kansallisesti käyttöön niin, että ennen lääkkeen määräämistä, ja jos jäsenvaltio niin päättää, toimittamisesta, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä Volibristä (tai toimittaa) ovat saaneet seuraavat tiedot:
 - tietoa valmisteesta (valmisteyhteenveto (SPC) ja pakkausseloste)
 - Volibristä koskevaa tietoa terveydenhuollon ammattilaisille
 - Tarkistuslista lääkäreille ennen lääkkeen määräämistä
 - Tietoa myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä tutkimusohjelmasta
 - Potilaan tietovihkonen
 - Hedelmällisessä iässä olevan naispotilaan tietovihkonen kumppanille
 - Muistutuskortti potilaalle
 - Raskausrekisteriraportointilomakkeet
 - Haittavaikutusraportointilomakkeet
3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että seuraavat keskeiset asiat on käsitelty yllämainituissa aineistossa, ja että aineisto ei ole myyntiä edistävää.

Tieto terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun informaation tulee sisältää seuraavat perusasiat Volibriksestä:

Volibristä määräävien lääkäreiden velvoitteet:

- potilaan on kyettävä noudattamaan Volibriksen käyttöä koskevia turvallisuusvaatimuksia.
- kattavan tiedon ja neuvonnan antaminen potilaille.
- potilaan tietovihkonen ja potilaan muistutuskortin antaminen.
- harkittava lääkkeen määräämistä kuukausittain 30 päivän hoitotarvetta vastaava lääkemäärä, jotta varmistetaan, että potilaan tila ja perustestitulokset selvitetään ennen Volibris-jatkohoidon määräämistä.
- Volibriksen turvallisuustietokanta on pieni ja lääkäreitä pyydetään ilmoittamaan potilaat seurantaohjelmaan.
- ilmoittamaan epäillyt haittavaikutukset ja raskaudet.

Volibris on teratogeeninen

- Raskaus sekä hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä, ovat vasta-aiheita Volibriksen käytölle.
- Volibristä saaville naisille on kerrottava epämuodostumariskistä.
- Ohjeita hedelmällisessä iässä olevien naisten tunnistamiseksi ja ohjeita siitä, mitä tehdä epäselvissä tapauksissa.

Hedelmällisessä iässä oleville naisille

- Ennen hoidon aloittamista raskaus on poissuljettava ja raskaustesti on tehtävä kuukausittain hoidon aikana.
- Tarve antaa neuvoja naiselle luotettavan ehkäisymenetelmän käyttämiseksi (vaikka naisella olisi amenorrea) hoidon aikana ja kuukauden ajan sen jälkeen, kun hoito on pysyvästi lopetettu.
- Luotettavan ehkäisymenetelmän määrittelemisen ja ohje kääntäjä asiantuntijan puoleen, jos ei ole selvää mikä menetelmä on sopiva yksittäiselle potilaalle.
- Jos hedelmällisessä iässä olevan naisen on vaihdettava tai lopetettava käytössä oleva ehkäisymenetelmänsä, hänen on kerrottava:
 ehkäisyn määränneelle lääkärille, että hän käyttää Volibristä.
 Volibristä määränneelle lääkärille, että hän on vaihtanut tai lopettanut käytössä olevan ehkäisymenetelmänsä.
- Potilaan on otettava yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos hän epäilee olevansa raskaana ja jos raskaus on varmistettu, hoito on vaihdettava.
- Raskaana olevat potilaat tulee lähettää teratologiaan ja sen diagnosointiin erikoistuneelle tai niihin perehtyneelle lääkärille tutkimusta ja neuvontaa varten.
- Kaikki hoidon aikana ilmenneet raskaudet on raportoitava.

että Volibris on mahdollisesti maksatoksinen

- Vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava maksan toiminnanvaja (maksakirroosilla tai ilman sitä) ja potilaille, joilla maksan aminotransferaasien lähtöarvot (ASAT ja/tai ALAT) ovat yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden ($>3 \times \text{ULN}$).
- Maksan aminotransferaasit (ALAT ja/tai ASAT) on arvioitava ennen ambrisentaanin hoidon aloittamista.
- ALAT- ja ASAT-arvojen seurantaa suositellaan kuukausittain hoidon aikana.
- Ambrisentaanin hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee pysyvä selittämätön kliinisesti merkitsevä ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu, tai jos ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousuun liittyy maksavaurion merkkejä tai oireita (esim. keltaisuus).
- Potilailla, joilla ei ilmene maksavaurion kliinisiä oireita tai keltaisuutta, ambrisentaanin hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita maksaentsyymiarvojen palaututtua normaalille tasolle. On suositeltavaa kääntäjä maksatautiin hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen.

että Volibris-hoito aiheuttaa usein hemoglobiinin ja hematokriitin laskun

- Volibris-hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä anemia.
- Volibristä käyttävien potilaiden hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot on mitattava säännöllisesti.
- Jos mittaukset osoittavat hemoglobiini- tai hematokriittiarvoissa kliinisesti merkitsevää pienenemistä, ja muut syyt on poissuljettu, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista tulee harkita.

että Volibris-hoito aiheuttaa perifeeristä turvotusta ja nesteen kerääntymistä elimistöön

- Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkitsevää perifeeristä turvotusta riippumatta siitä, liittyykö siihen painonnousua vai ei, lisäarviointi syyn selvittämiseksi on aloitettava ja jos tarkoituksenmukaista, hoidon keskeyttämistä on harkittava.

että Volibriksen pitkäaikaiseen antoon eläimille on liitetty kivesten tubulaarinen atrofia ja heikentynyt hedelmällisyys. Volibriksen vaikutusta ihmisen kivesten toimintaan ja miehen hedelmällisyyteen ei tunneta.

että vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille Volibris-hoito on aloitettava varoen.

että yliherkkyysoireita on raportoitu melko harvinaisina haittavaikutuksina.

Tarkistuslista lääkärille

Lääkärin tarkistuslistassa on korostettava ambrisentaanin käytön vasta-aiheita ja seuraavien asioiden määrittämisen tärkeyttä ennen lääkkeen määräämistä:

- maksan toimintakokeet.
- hedelmällisessä iässä olevien naisten hedelmällisyyden selvittäminen.
- hedelmällisessä iässä olevan potilaan raskaustesti.
- hedelmällisessä iässä olevien naisten luotettavan ehkäisyn varmistaminen.

Potilaan tietovihkonen

Potilaan tietovihkosessa tulee olla seuraavat tiedot:

- Volibris saattaa aiheuttaa vakavia epämuodostumia lapselle, kun hedelmöitys tapahtuu ennen hoitoa, hoidon aikana tai kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta.
- Jos potilas on raskaana, hoitoa ei saa aloittaa.
- Hedelmällisessä iässä oleville naisille on tehtävä raskaustesti heti ennen ensimmäistä lääkemääräystä ja kuukauden välein Volibris-hoidon aikana.
- On varmistettava, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät luotettavaa ehkäisyä ja että potilaat kertovat lääkärilleen mahdollisesta raskaudesta ennen lääkityksen uusimista.
- Jos hedelmällisessä iässä olevan naisen on vaihdettava tai lopetettava käytössä oleva ehkäisymenetelmänsä, hänen on kerrottava:
 ehkäisyn määränneelle lääkärille, että hän käyttää Volibristä.
 Volibristä määränneelle lääkärille, että hän on vaihtanut tai lopettanut käytössä olevan ehkäisymenetelmänsä.
- Potilaan on otettava yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos hän epäilee olevansa raskaana.
- Potilaan on keskusteltava lääkärinsä kanssa, jos hän suunnittelee raskautta.
- Volibris saattaa aiheuttaa maksavaurioita.
- Mahdollisen maksavaurion ja anemian takia potilaan on käytävä säännöllisissä verikokeissa ja myös kerrottava lääkärille jos ilmenee maksavaurion oireita.
- Potilaan ei tule antaa Volibristä muiden käyttöön.
- Potilaan on kerrottava haittavaikutuksista lääkärilleen.

Hedelmällisessä iässä olevan naispotilaan tietovihkonen kumppanille

Hedelmällisessä iässä olevan naispotilaan tietovihkosessa kumppanille tulee olla seuraavat tiedot:

- Volibris saattaa aiheuttaa vakavia epämuodostumia lapselle, kun hedelmöitys tapahtuu ennen hoitoa, hoidon aikana tai kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta.
- On varmistettava, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät luotettavaa ehkäisyä.
- Volibristä ei saa käyttää, jos nainen on tai epäilee olevansa raskaana.

Muistutuskortti potilaalle

- Tämän tulee sisältää perusasiat säännöllisten verikokeiden ja raskaustestien tarpeellisuudesta. Muistutuskortissa on oltava riittävästi tilaa tapaamispäivämäärien ja kokeiden tulosten kirjaamiselle.