

ANEXA

**CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI, CE TREBUIE IMPLEMENTATE DE CĂTRE STATELE
MEMBRE**

CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI, CE TREBUIE IMPLEMENTATE DE CĂTRE STATELE MEMBRE

Statele membre trebuie să asigure că toate condițiile sau restricțiile cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării medicamentului, descrise mai jos, sunt implementate :

1. Statele membre trebuie să agreeze cu DAPP detaliile implementării studiului de supraveghere după punerea pe piață în fiecare stat membru și să asigure implementarea lor înainte de punerea pe piață a medicamentului.
2. Statele membre trebuie să agreeze cu DAPP detaliile sistemului de distribuție controlată în conformitate cu reglementările naționale și cu sistemul național de sănătate și să asigure implementarea acestui program național pentru a se asigura că, înainte de prescrierea (și, unde este cazul, în acord cu autoritățile naționale competente, de eliberarea) Volibris, tot personalul medical care poate prescrie (și, unde este cazul, care eliberează medicamentul) a primit următoarele:
 - Informații despre medicament (Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul)
 - Informații despre Volibris pentru profesioniștii din sistemul sanitar
 - Lista informațiilor care trebuie verificate de către medici înainte de prescrierea
 - Informații despre studiul de supraveghere după punerea pe piață
 - Broșuri cu informații pentru pacienți
 - Broșuri cu informații pentru partenerii pacienților aflate la vârsta fertilă
 - Cardurile de memorie pentru pacienți
 - Formulare de raportare a sarcinii
 - Formulare de raportare a reacțiilor adverse
3. Statul membru trebuie să se asigure că următoarele elemente cheie sunt incluse în materialele corespunzătoare și că acele materiale nu conțin elemente promoționale.

Informații pentru profesioniștii din sistemul sanitar

Informațiile despre Volibris pentru profesioniștii din sistemul sanitar trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Obligațiile profesioniștilor din sistemul sanitar în relație cu prescrierea Volibris:
 - Pacienții trebuie să fie capabili să respecte recomandările pentru utilizarea în siguranță a Volibris.
 - Necesitatea de a oferi pacienților sfaturi și consiliere profesionale comprehensibile.
 - Necesitatea de a oferi pacienților broșuri cu informațiile necesare și cardurile de memorie.
 - Trebuie să ia în considerare prescrierea lunară a dozelor suficiente pentru 30 de zile, pentru a se asigura că pacienții și rezultatele testelor cheie sunt revăzute înainte de a se emite o nouă rețetă.
 - Baza de date cu privire la siguranța Volibris este limitată și medicii sunt încurajați să înroleze pacienți în studiul de supraveghere după punerea pe piață.
 - Trebuie să raporteze reacțiile adverse suspectate și sarcinile apărute.
- Informația că Volibris are efect teratogen
 - Volibris este contraindicat în timpul sarcinii și la femei de vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.
 - Femeile care primesc Volibris trebuie atenționate asupra riscului de afectare a fătului.
 - Ghid pentru identificarea femeilor de vârstă fertilă și a acțiunilor pe care medicul trebuie să le întreprindă dacă nu este sigur de acest lucru.

Pentru femeile aflate la vârsta fertilă:

- Excluderea sarcinii înainte de inițierea tratamentului și efectuarea lunară a testului de sarcină pe parcursul tratamentului.
 - Necesitatea de a informa femeile (chiar și femeile cu amenoree) asupra utilizării măsurilor contraceptive eficiente, pe parcursul tratamentului și timp de încă o lună după întreruperea definitivă a tratamentului.
 - Definirea unor metode contraceptive eficiente și necesitatea de a cere sfatul medicului specialist dacă există dubiu că acestea sunt potrivite unei anumite paciente.
 - În cazul în care o femeie de vârstă fertilă necesită schimbarea sau întreruperea definitivă a metodei contraceptive, ea trebuie să informeze
 - medicul care i-a prescris metoda contraceptivă, că ia Volibris.
 - medicul care i-a prescris Volibris.
 - Pacienta trebuie să-și informeze imediat medicul dacă suspectează apariția sarcinii și, dacă sarcina se confirmă, trebuie inițiată imediat o terapie alternativă.
 - Necesitatea de a trimite pacientele care rămân gravide la un medic specializat sau cu experiență în teratologie și diagnosticarea teratogenității pentru evaluare și recomandări.
 - Să raporteze toate cazurile de sarcină care apar în timpul tratamentului.
- Volibris este potențial hepatotoxic
 - Volibris este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză hepatică) și la pacienții cu valorile inițiale ale transaminazelor hepatice (ASAT și/sau ALAT) $>3 \times \text{LSN}$.
 - Transaminazele hepatice (ASAT și ALAT) trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu ambrisentan.
 - În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea lunară a ASAT și ALAT.
 - Întreruperea tratamentului cu ambrisentan dacă pacienții dezvoltă o creștere susținută, inexplicabilă, semnificativă clinic, a ASAT și/sau ALAT sau dacă această creștere a ASAT și/sau ALAT este însoțită de semne sau simptome de afectare hepatică (de exemplu icter).
 - La pacienții fără simptome clinice de afectare hepatică sau icter, reinițierea tratamentului cu ambrisentan poate fi luată în considerare după normalizarea valorilor enzimelor hepatice. Se recomandă efectuarea unui consult gastro-enterologic.
 - Tratamentul cu Volibris determină adesea scăderea hemoglobinei și a hematocritului
 - Nu se recomandă inițierea tratamentului cu Volibris la pacienții cu anemie semnificativă clinic.
 - La pacienții care iau Volibris trebuie să se măsoare periodic valorile hemoglobinei și/sau hematocritului.
 - Dacă testele arată o scădere semnificativă clinic a hemoglobinei sau hematocritului, și sunt excluse alte cauze, trebuie luată în considerare reducerea dozei de Volibris sau întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Volibris determină edem periferic și retenție lichidiană
 - Dacă pacientul dezvoltă edem periferic semnificativ clinic, asociat sau nu cu creștere în greutate, trebuie continuată evaluarea pentru a se determina cauza, și, dacă se consideră necesar, se întrerupe tratamentul cu Volibris.
 - La animale, administrarea cronică de Volibris a fost asociată cu atrofi tubulară testiculară și scăderea fertilității. La om, nu se cunoaște efectul Volibris asupra funcției testiculare și a fertilității masculine.
 - Tratamentul cu Volibris trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.
 - Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, mai puțin frecvente, la tratamentul cu Volibris.

Lista informațiilor care trebuie verificate de către medici

Lista informațiilor care trebuie verificate de către medici înaintea prescrierii, va sublinia contraindicațiile utilizării ambrisentanului și evaluările importante care trebuie efectuate înaintea prescrierii, incluzând:

- Testarea funcției hepatice.
- Determinarea potențialului fertil al pacientelor.
- Testul de sarcină pentru femeile aflate la vârsta fertilă.
- Verificarea că femeile de vârstă fertilă utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Informații pentru pacient

Informațiile pentru pacienți trebuie să includă următoarele:

- Volibris poate determina grave anomalii congenitale la feteșii concepuți înainte, în timpul sau la o lună după întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Volibris nu trebuie inițiat dacă pacienta este gravidă.
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină imediat înainte de prima prescriere și apoi la intervale de o lună, pe parcursul tratamentului cu Volibris.
- Necesitatea asigurării că femeile aflate la vârsta fertilă utilizează metode contraceptive eficiente și că pacientele informează medicul asupra oricăror posibilități de apariție a sarcinii, înainte de eliberarea unei noi prescripții.
- Dacă o femeie aflată la vârsta fertilă necesită schimbarea sau întreruperea metodei contraceptive, ea trebuie să informeze
 - medicul care i-a prescris metoda contraceptivă, că ia Volibris.
 - medicul care i-a prescris Volibris.
- Necesitatea ca pacientele să-și contacteze medicul curant imediat ce suspectează că sunt gravide.
- Necesitatea ca pacientele să discute cu medicul dacă doresc să rămână gravide.
- Volibris poate afecta ficatul.
- Datorită riscului potențial de afectare hepatică și a anemiei, pacienții trebuie să efectueze în mod regulat teste sanguine, și, de asemenea, să informeze medicului despre apariția oricăror simptome de afectare hepatică.
- Pacientul nu trebuie să dea Volibris unei alte persoane.
- Pacientul trebuie să spună medicului despre orice reacție adversă.

Broșuri cu informații pentru partenerii pacientelor aflate la vârsta fertilă

Informația pentru partenerii pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie să includă următoarele detalii:

- Volibris poate determina grave anomalii congenitale la feteșii concepuți înainte, în timpul sau la o lună după întreruperea tratamentului.
- Necesitatea asigurării că femeile de vârstă fertilă utilizează măsuri contraceptive eficiente.
- Volibris nu poate trebuie administrat dacă o femeie este sau ar putea rămâne gravidă.

Cardurile de memorie pentru pacienți

- Acestea trebuie să includă mesaje cheie cu privire la necesitatea efectuării periodice a testelor sanguine și a testelor de sarcină, și trebuie să aibă spații pentru datele la care pacientul este programat la medic și pentru rezultatele testelor.