

BILAG

**BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG
VIRKNINGSFULD ANVEDLESE AF LÆGEMIDLET.
SKAL IMPLEMENTERES AF MEDLEMSLANDENE.**

BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVEDLESE AF LÆGEMIDLET. SKAL IMPLEMENTERES AF MEDLEMSLANDENE.

Medlemslandene skal sikre, at alle betingelser eller begrænsninger med hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet, der er beskrevet nedenfor, bliver implementeret:

1. Medlemslandene skal sammen med indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale detaljerne omkring implementering af post-marketingovervågningsstudiet i hvert medlemsland og sikre at studiet er klart inden markedsføring af produktet.
2. Medlemslandene skal sammen med indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale detaljerne omkring et kontrolleret distributionssystem, der er i overensstemmelse med nationale bestemmelser og sundhedssystemer. Det skal sikres, at systemet er implementeret nationalt, således at alt sundhedspersonale, som har til hensigt at ordinere (og hvor relevant, og efter aftale med medlemslandet, udlevere) Volibris, forinden har fået udleveret følgende:
 - Produktinformation (produktresumé og indlægsseddel)
 - Information om Volibris til sundhedspersonale
 - Tjekliste, der skal anvendes forud for lægens ordination
 - Information om post-marketingovervågningsstudiet
 - Informationsbrochure til patienter
 - Informationsbrochure til mandlige partnere til kvinder i den fødedygtige alder
 - Patientpåmindelseskort
 - Graviditetsindberetningsskemaer
 - Bivirkningsindberetningsskemaer
3. Medlemslandene skal sikre, at de følgende centrale elementer er inkluderet i det relevante materiale og at materialet ikke er reklame.

Information til sundhedspersonale

Informationen om Volibris til sundhedspersonalet skal indeholde følgende centrale elementer:

- Sundhedspersonalets forpligtigelser i forbindelse med ordination af Volibris:
 - Sikre at patienterne er i stand til at efterleve kravene til en sikker brug af Volibris.
 - Give udførlig vejledning og rådgivning til patienterne.
 - Aflevere relevante informationsbrochurer og patientpåmindelseskort til patienterne.
 - Overveje behov for månedlig ordination for således at kunne sikre at patienter og testresultater bliver vurderet inden næste ordination.
 - Bivirkningsdatabasen for Volibris er begrænset, og læger opfordres til at involvere patienterne i et post-marketingovervågningsstudie.
 - Indrapportere formodede bivirkninger og graviditeter.
- Information om at Volibris er teratogent
 - Volibris er kontraindiceret ved graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder som ikke bruger sikker prævention.
 - Kvinder, der behandles med Volibris, skal informeres om risikoen for forsterskader.
 - Vejledning i at identificere kvinder i den fødedygtige alder, og hvad lægen skal gøre hvis der er usikkerhed.

Til kvinder i den fødedygtige alder

- Udelukkelse af graviditet ved påbegyndelse af behandling og månedlig graviditetstest under behandling.
 - Nødvendigheden af at vejlede kvinder (selv hvis kvinden har amenorré) i brugen af sikker prævention under behandling og i en måned efter permanent ophør med behandlingen.
 - Definition af sikker prævention og nødvendigheden af at søge eksperthjælp, hvis der er usikkerhed om hvad der er bedst for den enkelte patient.
 - At hvis en kvinde i den fødedygtige alder har brug for at ændre eller stoppe brugen af prævention, så skal hun informere:
 - lægen, som ordinerer hendes prævention, om at hun tager Volibris
 - lægen, som ordinerer Volibris, om at hun har ændret eller stoppet brugen af prævention
 - At patienten straks skal kontakte hendes læge, hvis hun tror hun er gravid, og at anden behandling skal igangsættes hvis kvinden er gravid.
 - Nødvendigheden af at henvise patienten, som er blevet gravid, til en læge som er specialist eller har erfaring med teratologi og dets diagnostik for evaluering og vejledning.
 - At indrapportere alle tilfælde af graviditet forekommende under behandling.
- At Volibris muligvis er levertoksisk
 - Kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose) og til patienter med baselineværdier for leveraminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$.
 - Inden påbegyndelse af behandling med ambrisentan skal leveraminotransferaserne ASAT og/eller ALAT vurderes.
 - Det anbefales, at monitorere ALAT og ASAT under behandlingsperioden.
 - Behandlingen med ambrisentan skal ophøre i tilfælde af vedvarende, uforklarlige klinisk signifikante stigninger af ALAT og/eller ASAT eller hvis stigningerne af ALAT og/eller ASAT ses samtidig med symptomer på leverskade (f.eks. gulsot).
 - Hos personer uden kliniske tegn på leverskade eller gulsot, kan det overvejes at genoptage behandlingen, hvis leverenzymerne normaliseres. Det anbefales, at konsultere en hepatolog.
 - At behandling med Volibris ofte medfører et fald i hæmoglobin og hæmatokrit
 - Påbegyndelse af behandling med Volibris frarådes hos patienter med klinisk signifikant anæmi.
 - Patienter, der tager Volibris, skal have målt deres hæmoglobin og/eller hæmatokrit regelmæssigt.
 - Hvis der ses et klinisk signifikant fald i hæmoglobin eller hæmatokrit, og andre årsager er udelukket, skal det overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen.
 - At behandling Volibris medfører perifere ødemer og væskeophobning
 - Hvis en patient udvikler klinisk signifikant perifert ødem, med eller uden vægtøgning, skal der foretages en yderligere evaluering for at afgøre årsagen, og hvis det er relevant, skal det overvejes at afbryde behandlingen med Volibris.
 - At kronisk administration af Volibris til dyr er blevet forbundet med udvikling af testikeltubulæratrofi og nedsat fertilitet. Volibris' virkning på testikelfunktionen og den mandlige fertilitet hos mennesker kendes ikke.
 - At Volibris skal indledes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

- At der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med Volibris (dog ikke almindeligt forekommende).

Lægens tjekliste

Lægens tjekliste, der skal anvendes inden ordination, fremhæver ambrisentans kontraindikationer samt vigtige vurderinger, der skal foretages inden ordination, herunder:

- Leverfunktionstest.
- Kvindelige patienters mulighed for at blive gravid.
- Graviditetstest; hvis det er en kvinde, der er i den fødedygtige alder.
- Anvendelse af sikker prævention såfremt en kvindelig patient er i den fødedygtige alder.

Patientinformation

Informationen til patienterne skal indeholde information om:

- At Volibris kan forårsage alvorlige skader hos ufødte babyer, der er undfanget før, under eller inden for en måned efter ophør med behandlingen.
- At Volibris ikke må påbegyndes, hvis patienten er gravid.
- At kvinder i den fødedygtige alder skal have taget en graviditetstest umiddelbart før første ordination og efterfølgende en hver måned, så længe de er i behandling med Volibris.
- Nødvendigheden af at sikre, at kvinder i den fødedygtige alder bruger sikker prævention, og at patienterne informerer deres læge om en enhver mulighed for graviditet inden en ny ordination udskrives.
- At hvis en kvinde i den fødedygtige alder har brug for at ændre eller stoppe brugen af prævention, så skal hun informere:
 - Lægen, som ordinerer hendes prævention, om at hun tager Volibris
 - Lægen, som ordinerer Volibris, om at hun har ændret eller stoppet brugen af prævention
- Nødvendigheden af at kvindelige patienter straks kontakter deres læge, hvis de tror, at de er gravide.
- Nødvendigheden af at patienten diskuterer det med sin læge, hvis hun planlægger at blive gravid.
- At Volibris kan forårsage leverskader.
- At patienterne, pga. risikoen for leverskader og anæmi, skal have foretaget regelmæssige blodprøver og skal fortælle deres læge, hvis de får symptomer på leverskade.
- At patienten ikke må give Volibris til andre.
- At patienten skal informere lægen om bivirkninger.

Brochure til mandlige partnere til kvinder i den fødedygtige alder

Denne brochure til mandlige partnere til kvinder i den fødedygtige alder indeholder information om:

- At Volibris kan forårsage alvorlige skader hos ufødte babyer, der er undfanget før, under eller inden for en måned efter ophør med behandlingen.
- Nødvendigheden af at sikre, at kvinder i den fødedygtige alder bruger sikker prævention.
- At Volibris ikke må anvendes, hvis en kvinde er gravid eller har mulighed for at blive gravid.

Patientpåmindelseskort

- Dette skal indeholde nøglebudskaber vedrørende kravet om regelmæssige blodprøver og graviditetstest. Kortet skal være forsynet med plads til at skrive konsultationsdatoer og testresultater.