

ALLEGATO

**CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'UTILIZZO SICURO ED EFFICACE
DEL FARMACO CHE DEVONO ESSERE IMPLEMENTATE DAGLI STATI MEMBRI**

CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'UTILIZZO SICURO ED EFFICACE DEL PRODOTTO MEDICINALE CHE DEVONO ESSERE ATTUATE DAGLI STATI MEMBRI

Gli Stati Membri devono assicurare che tutte le condizioni o restrizioni riguardanti l'utilizzo sicuro ed efficace del farmaco descritte di seguito siano implementate:

1. Gli Stati Membri devono concordare i dettagli relativi all'attuazione dello studio di sorveglianza post-marketing in ciascuno stato membro con il Titolare dell'Autorizzazione in Commercio ed assicurare che esso venga posto in essere prima della commercializzazione del prodotto.
2. Gli Stati Membri devono concordare con il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio i dettagli di un sistema di distribuzione controllata secondo la normativa nazionale ed il sistema sanitario ed assicurare che esso venga attuato su base nazionale cosicchè prima della prescrizione (e, a discrezione dello Stato Membro, prima della dispensazione) tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere (e, laddove appropriato, dispensare) Volibris siano provvisti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:
 - Informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo)
 - Informazioni per gli operatori sanitari
 - Modulo di controllo per i medici da compilarsi prima della prescrizione
 - Informazioni relative allo studio di sorveglianza post-marketing
 - Opuscolo di informazione per i pazienti
 - Opuscolo di informazione per i partner di sesso maschile di pazienti donne in età fertile
 - Scheda promemoria per il paziente
 - Registro delle gravidanze
 - Registro delle reazioni avverse
3. Gli Stati Membri devono assicurare che tutti gli elementi chiave seguenti siano inclusi nel materiale appropriato e che detto materiale non sia di carattere promozionale.

Informazioni per gli Operatori sanitari

Le informazioni per gli operatori sanitari relativamente a Volibris devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Obblighi per gli operatori sanitari in relazione alla prescrizione di Volibris:
 - Il paziente deve essere in grado di aderire ai requisiti per l'utilizzo sicuro di Volibris.
 - Fornire una esaustiva consulenza e consigli al paziente
 - Fornire ai pazienti l'opuscolo/gli opuscoli di informazione e la scheda promemoria
 - Considerare una prescrizione su base mensile per 30 giorni di terapia, al fine di assicurare che i pazienti ed i risultati dei test clinici più importanti vengano rivisti prima della successiva prescrizione
 - La banca dati sulla sicurezza di Volibris è limitata e pertanto i medici sono incoraggiati ad arruolare i pazienti nello studio di sorveglianza post-marketing.
 - Le reazioni avverse sospette e le gravidanze devono essere riportate.
- Volibris è teratogeno
 - Volibris è controindicato in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano un sistema di contraccezione efficace.
 - Le donne in trattamento con Volibris devono essere avvertite del rischio di malformazioni fetali.
 - Guida per l'identificazione di donne a rischio di gravidanza e le azioni che i medici devono intraprendere in caso di incertezza.

Per donne in età fertile

- Esclusione della gravidanza prima dell'inizio del trattamento e test di gravidanza ogni mese durante la terapia.
 - E' necessario avvertire le donne (anche quelle con amenorrea) di usare un sistema di contraccezione valido durante il trattamento e per il mese successivo alla sospensione permanente del trattamento.
 - Definizione di contraccezione attendibile e necessità di chiedere consiglio ad un esperto in caso di incertezza circa l'appropriatezza del metodo in relazione alla paziente.
 - Se una donna in età fertile necessita di cambiare o interrompere il metodo contraccettivo attualmente in uso deve informare:
 - il medico prescrittore del metodo contraccettivo che sta assumendo Volibris;
 - il medico che le ha prescritto Volibris che ha cambiato o sospeso il metodo di contraccezione
 - La paziente deve contattare il medico immediatamente in caso di sospetta gravidanza e deve essere iniziata una terapia alternativa nel caso che la gravidanza sia confermata.
 - La necessità di inviare le pazienti che rimangono incinte ad un medico specializzato o con esperienza in teratologia e confermata la diagnosi, ricevere valutazioni e suggerimenti dell'esperto.
 - Riportare tutti i casi di gravidanza che si verificano durante la terapia.
- Volibris è potenzialmente epatotossico
 - E' controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave (con o senza cirrosi) ed in pazienti con valori basali di aminotransferasi epatiche (AST and/or ALT) > 3X ULN.
 - Le aminotransferasi epatiche (ALT e/o AST) devono essere valutate prima dell'inizio della terapia con ambrisentan.
 - Durante la terapia si raccomanda di effettuare il monitoraggio su base mensile delle ALT e delle AST.
 - L'interruzione della terapia con ambrisentan è raccomandata nel caso in cui i pazienti sviluppino un innalzamento notevole, inspiegabile e clinicamente significativo delle ALT e/o delle AST o nel caso in cui l'innalzamento delle ALT e/o delle AST sia accompagnato da segni o sintomi di danno epatico (ad es. ittero).
 - In soggetti senza sintomi clinici di danno epatico o di ittero, dopo risoluzione delle anomalie dei valori degli enzimi epatici si può prendere in considerazione la ripresa della terapia con ambrisentan. Si raccomanda di chiedere consiglio ad un epatologo.
 - Il trattamento con Volibris spesso causa una diminuzione nei valori di emoglobina e di ematocrito
 - L'inizio della terapia con Volibris non è raccomandato nei pazienti con un'anemia clinicamente significativa.
 - I pazienti che assumono Volibris devono sottoporsi a misurazione su base regolare dei valori di emoglobina e di ematocrito.
 - Qualora i test mostrino una diminuzione clinicamente significativa dei valori di emoglobina ed ematocrito, ed altre cause siano state escluse, si prenda in considerazione una riduzione della dose di Volibris, oppure l'interruzione del trattamento.
 - Il trattamento con Volibris causa edema periferico e ritenzione di liquidi
 - Qualora un paziente sviluppi edema periferico clinicamente significativo, con o senza aumento di peso, è opportuno effettuare ulteriori accertamenti per

determinarne la causa e, se appropriato, deve essere presa in considerazione l'interruzione di Volibris.

- La somministrazione cronica di Volibris negli animali è stata correlata all'atrofia dei tubuli dei testicoli ed alla compromissione della fertilità. L'effetto di Volibris sulla funzionalità dei testicoli umani e sulla fertilità maschile non è noto.
- La terapia con Volibris deve essere iniziata con cautela in pazienti con insufficienza renale grave.
- Sebbene non comuni, sono state riportate reazioni di ipersensibilità durante il trattamento con Volibris.

Modulo di controllo per il medico

Il modulo di controllo da compilarsi prima della prescrizione, dovrà illustrare le controindicazioni all'uso di ambrisentan ed includere importanti verifiche pre-prescrizione che includano:

- Test di funzionalità epatica.
- Determinazione del potenziale stato di gravidanza nelle pazienti.
- Test di gravidanza per pazienti in età fertile.
- Un metodo contraccettivo valido per le donne in età fertile

Informazioni al paziente

Le informazioni per il paziente devono includere quanto segue:

- Volibris può causare gravi difetti fetali nei bambini concepiti prima, durante o entro un mese dopo l'interruzione del trattamento.
- Volibris non può essere iniziato se la paziente è incinta.
- Le donne in età fertile devono sottoporsi ad un test di gravidanza immediatamente prima della prima prescrizione e ad intervalli di un mese durante l'assunzione di Volibris.
- La necessità di assicurare che le donne in età fertile stiano utilizzando un sistema contraccettivo efficace e che le pazienti informino il medico di ogni possibile gravidanza prima che venga effettuata una nuova prescrizione.
- Se una donna in età fertile necessita di modificare o interrompere il suo attuale metodo contraccettivo deve informare:
 - il medico prescrittore del metodo contraccettivo che sta assumendo Volibris
 - Il medico che le ha prescritto Volibris che ha cambiato o sospeso il metodo di contraccezione in uso
- La necessità per le pazienti di contattare immediatamente il medico che segue il trattamento se sospettano di essere incinte.
- La necessità per la paziente di discutere con il medico se sta programmando di rimanere incinta
- Volibris può causare danno epatico.
- A causa della possibilità di danno epatico ed anemia, i pazienti devono sottoporsi a regolari esami del sangue e comunicare al medico se avvertono sintomi di danno epatico.
- Il paziente non deve dare Volibris a nessun'altra persona.
- Il paziente deve comunicare al medico ogni evento avverso.

Opuscolo di informazione per i partner di donne in età fertile

Le informazioni per i partner di sesso maschile di pazienti donne in età fertile devono includere quanto segue:

- Volibris può causare gravi difetti fetali nei bambini concepiti prima, durante o entro un mese dopo l'interruzione del trattamento.
- La necessità di assicurare che le donne in età fertile facciano uso di un metodo contraccettivo efficace.
- Volibris non può essere assunto se una donna è incinta o se sta programmando di rimanere incinta.

Scheda promemoria del paziente

- La scheda promemoria del paziente deve includere i messaggi chiave relativi alla necessità di regolari esami del sangue e test di gravidanza e presentare spazi per le date degli appuntamenti e i risultati degli esami.