

**Liite, joka koskee artiklaa 127a**

**Jäsenvaltioissa toteutettavat ehdot ja rajoitukset lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta  
käyttöä varten**

## Jäsenvaltioissa toteutettavat ehdot ja rajoitukset lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä varten

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki seuraavassa kuvatut lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehokasta käyttöä koskevat ehdot tai rajoitukset toteutetaan:

1. Jäsenvaltioiden tulee sopia kontrolloidun jakelujärjestelmän yksityiskohdista myyntiluvan haltijan kanssa kansallisten säädösten ja terveydenhuoltojärjestelmien mukaisesti, ja niiden täytyy toteuttaa kyseinen ohjelma kansallisesti varmistaakseen että:
  - Ennen lanseerausta kaikki lääkärit ja farmaseutit, jotka aikovat määrätä tai antaa Thalidomide Celgeneä, saavat seuraavassa mainitun terveydenhuollon ammattilaisille osoitetun kirjeen.
  - Ennen lääkkeen määräämistä kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä (ja kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitulla tavalla antavat) Thalidomide Celgeneä, saavat terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketin, joka sisältää seuraavat:
    - terveydenhuollon ammattilaisen opas
    - potilasoppaat
    - potilaskortit
    - lääkkeen valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat
2. Jäsenvaltioiden on ryhdyttävä toimenpiteisiin, joilla varmistetaan, että:
  - Yhden lääkemääräyksen käsittävän hoidon kesto on enintään
    - 4 viikkoa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla
    - 12 viikkoa miehillä sekä naisilla, jotka eivät ole hedelmällisessä iässä
  - Lääkkeitä voidaan antaa lääkemääräystä vastaan ainoastaan seitsemän päivän ajan lääkemääräyksen kirjoittamisesta
3. Jäsenvaltioiden tulee varmistaa, että myyntiluvan haltija toteuttaa niiden alueella raskaudenehkäisyohjelman (PPP). PPP-ohjelman yksityiskohdista tulee sopia myyntiluvan haltijan kanssa, ja ohjelma tulee ottaa käyttöön ennen tuotteen markkinointia.
4. Jäsenvaltioiden tulee sopia potilaskorttijärjestelmän paikallisesta toteutuksesta.
5. Jäsenvaltioiden tulee varmistaa, että myyntiluvan haltija toimittaa tiedotusmateriaalin tarkastettavaksi kansallisille potilasorganisaatioille tai, ellei tällaista organisaatiota ole tai sitä ei voida käyttää, sopivalle potilasryhmälle. Mukana olevien potilaiden tulisi mieluummin olla tuntematta talidomidin historiaa. Käyttäjätestauksen tulokset on toimitettava kansalliselle, toimivaltaiselle viranomaiselle, ja lopullinen materiaali hyväksyttävä kansallisella tasolla.
6. Jäsenvaltion tulee sopia myyntiluvan haltijan kanssa ennen tuotteen lanseerausta seuraavista asioista:
  - off-label-käytön valvomiseen parhaiten soveltuvimmista menetelmistä kansallisilla alueilla
  - kohderyhmän väestötiedot, käyttöaiheet ja hedelmällisessä iässä olevien naisten määrän sisältävien yksityiskohtaisten tietojen kokoaminen, jotta off-label-käyttöä voidaan seurata tarkasti kansallisella alueella
  - kansallisten menetelmien määrittäminen PPP-ohjelman tehokkuuden ja noudattamisen arvioimiseksi.
7. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että materiaaliin sisältyvät seuraavat olennaiset tiedot:

### Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje

Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje käsittää kaksi osaa:

- CHMP:n hyväksymä ydinteksti
- Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitut kansalliset erityisvaatimukset, jotka koskevat seuraavia asioita:
  - tuotteen jakelu
  - toimenpiteet, joilla varmistetaan, että kaikki soveltuvat toimenpiteet on tehty ennen talidomidin luovuttamista.

### Terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketti

Terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupaketin tulee sisältää seuraavat asiat:

- Terveydenhuollon ammattilaisen opas
  - Talidomidin historiaa, taustatietoja Thalidomide Celgenestä ja sen myyntiluvalliset käyttöaiheet
  - Annostus
  - Määrätyn hoidon enimmäiskesto
    - 4 viikkoa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla
    - 12 viikkoa miehillä sekä naisilla, jotka eivät ole hedelmällisessä iässä
  - Teratogeenisyys ja tarve välttää sikiön altistusta
  - Velvoitteet terveydenhuollon ammattilaiselle, joka aikoo määrätä tai luovuttaa Thalidomide Celgenen, mukaan luettuna
    - tarve antaa täydelliset ohjeet ja neuvontaa potilaille
    - potilaiden tulee pystyä noudattamaan talidomidin turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
    - tarve antaa potilaille asiaan liittyvää tiedotusmateriaalia
    - raportointi Celgenelle ja paikalliselle terveysviranomaiselle kaikista raskauksista tai haittatapahtumista lomakkeilla, jotka sisältyvät terveydenhuollon ammattilaisen julkaisupakettiin (jos sovellettavissa kyseiseen jäsenvaltioon)
  - Kaikkia potilaita koskevat turvaohjeet
    - Iskeemisen sydänsairauden (mukaan luettuna sydäninfarkti) kuvaus ja käsittely
    - Tarpeettomien lääkkeiden hävitys
    - Verenluovutuskielto hoidon aikana (myös annoksen keskeytyksen aikana) ja vähintään 7 päivän ajan talidomidihoidon päättymisen jälkeen
  - Raskauden ehkäisyohjelman toteuttaminen
    - Tämä auttaa potilaan luokituksessa ja tarvittavan raskauden ehkäisyn ja testausmenetelmien määrittämisessä.
  - Raskauden ehkäisyohjelmaa koskevat tiedot
    - Hedelmällisessä iässä olevan naisen määrittäminen ja toimenpiteet, johon lääkemääräyksen antajan tulee ryhtyä epävarmassa tilanteessa
    - Tietoa tehokkaasta ehkäisystä
    - Turvaohjeet hedelmällisessä iässä oleville naisille
      - tarve välttää sikiön altistusta
      - raskauden ehkäisyvaatimukset, määrittäminen ja riittävien ehkäisy menetelmien tarve
      - jos naisen on vaihdettava ehkäisy menetelmäänsä tai lopetettava ehkäisy, hänen tulee ilmoittaa:
        - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että hän käyttää talidomidia
        - talidomidin määräävälle lääkärille, että hän on lopettanut ehkäisyn tai vaihtanut ehkäisy menetelmäänsä
      - raskaustestiä koskevat vaatimukset
        - ohjeita sopivista testeistä
        - testien toistumistiheys (ennen hoidon aloittamista,

- kuukausittain hoidon aikana ja hoidon loputtua)
    - tarve lopettaa talidomidin käyttö välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta
    - tarve kertoa hoitavalle lääkärille välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta
  - Turvaohjeet miehille
    - tarve välttää sikiön altistusta
    - Talidomidiä esiintyy spermassa ja kondomia on käytettävä, jos sukupuoli kumppani on raskaana tai hedelmällisessä iässä oleva nainen, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä.
    - Jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava tästä hoitavalle lääkärille välittömästi, ja hänen on käytettävä aina kondomia yhdynnän aikana.
    - Spermaa ei saa luovuttaa hoidon aikana (ei myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä vähintään 7 päivään talidomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.
- Raskauden raportointiin liittyvät vaatimukset
  - Ohjeet siitä, että talidomidin käyttö täytyy lopettaa välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta naispotilaalla
  - Potilas on tarpeen ohjata arviointia ja neuvoja varten lääkärin luo, joka on erikoistunut teratologiaan tai jolla on siitä kokemusta
  - Terveystiedon ammattilaisen julkaisupakettiin kuuluva täydellinen raskaudenilmoituslomake
  - paikalliset yhteystiedot epäiltyä raskautta koskevaa raportointia varten
- Raskauden alkamisen ja päättymisen ilmoituslomakkeet
- Markkinoinnin jälkeinen ja vaatimustenmukaisuuden arviointi (kunkin jäsenvaltion käytännön mukaan)
- Haittavaikutusraporttien lomakkeet
- Hoidon aloituslomakkeet ja/tai vastaava apuväline
  - Hoidon aloituslomakkeita ja/tai vastaavia apuvälineitä tulisi olla kolmea eri tyyppiä:
    - hedelmällisessä iässä oleville naisille
    - naisille, jotka eivät ole hedelmällisessä iässä
    - miespotilaille
  - Kaikkien hoidon aloituslomakkeiden ja/tai vastaavien apuvälineiden tulee sisältää seuraavat asiat:
    - varoitus teratogeenisyydestä
    - asianmukaisen neuvonnan antaminen potilaille ennen hoidon aloittamista
    - neuvonnan päivämäärä
    - potilaan vahvistus talidomidiin liittyvän riskin ja raskaudenehkäisyohjelman ymmärtämisestä
    - potilastiedot, allekirjoitus ja päiväys
    - Lääkemääräyksen antajan nimi, allekirjoitus ja päiväys
    - tämän asiakirjan tarkoitus, siten kuin se on mainittu PPP-ohjelmassa: ”Hoidonaloittamislomakkeen tarkoituksena on suojata potilaita ja mahdollisia sikiöitä varmistamalla, että potilas on saanut kaiken tiedon ja ymmärtää talidomidin käyttöön liittyvän teratogeenisyyden ja muiden haittavaikutusten riskin. Lomake ei ole sopimus eikä vapauta ketään tuotteen turvalliseen käyttöön ja sikiön altistumisen ehkäisyyn liittyvästä vastuusta.”
  - Hedelmällisessä iässä olevien naisten hoidonaloittamislomakkeiden ja/tai vastaavan apuvälineen tulee myös sisältää:
    - vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:

- tarve välttää sikiön altistusta
  - raskaana ollessa tai raskautta suunniteltaessa ei saa käyttää talidomidia
  - tehokkaan, jatkuvan ehkäisyn tarve vähintään 4 viikon ajan ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja 4 viikon ajan hoidon päätyttyä
  - jouduttaessa vaihtamaan ehkäisymenetelmää tai lopettamaan ehkäisyn käyttö on ilmoitettava:
    - ehkäisyn määräävälle lääkärille talidomidin käytöstä
    - talidomidia määräävälle lääkärille ehkäisyn lopettamisesta tai ehkäisymenetelmän vaihtamisesta
  - raskaustestien välttämättömyys, ts. ennen hoitoa, vähintään joka neljäs viikko hoidon aikana ja hoidon päätyttyä
  - talidomidihoidon lopettaminen heti epäiltäessä raskautta
  - lääkäriin on otettava heti yhteys epäiltäessä raskautta
  - lääkettä ei saa antaa kenellekään toiselle henkilölle
  - verta ei saa luovuttaa hoidon aikana (eikä myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.
  - kapselit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin
- Ei-hedelmällisessä iässä olevien naisten hoidonaloittamislomakkeissa ja/tai vastaavassa apuvälineessä tulee olla myös:
    - vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
      - lääkettä ei saa antaa kenellekään toiselle henkilölle
      - verta ei saa luovuttaa hoidon aikana (eikä myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.
      - kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä
  - Miespotilaiden hoidonaloittamislomakkeen ja/tai vastaavan apuvälineen tulee sisältää myös:
    - vahvistus siitä, että lääkärin kanssa on keskusteltu seuraavista asioista:
      - tarve välttää sikiön altistumista
      - talidomidia esiintyy spermassa ja kondomia on käytettävä, jos sukupuolikumppani on raskaana tai hedelmällisessä iässä oleva nainen, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä.
      - jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava tästä hoitavalle lääkärille välittömästi, ja käytettävä aina kondomia yhdynnän aikana.
      - ei saa luovuttaa verta eikä spermaa hoidon aikana (eikä myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.
      - lääkettä ei saa antaa kenellekään toiselle henkilölle
      - kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä
- Potilaskortit ja/tai muut vastaavat apuvälineet:
    - vahvistus siitä, että asianmukaista neuvontaa on annettu
    - dokumentointi raskaaksi tulemisen mahdollisuudesta
    - valintaruutu (tai vastaava), jonka rastittamalla lääkäri vahvistaa, että potilas käyttää tehokasta ehkäisyä (jos hedelmällinen nainen)
    - alussa tehtävän raskaustestin vahvistaminen negatiiviseksi ennen hoidon alkua (jos hedelmällinen nainen)
    - raskaustestin päivämäärät ja tulokset

- Potilastiedotteet:
  - Potilastiedotteita tulee olla kolmea tyyppiä:
    - tiedote hedelmällisessä iässä oleville naispotilaille
    - tiedote naispotilaille, jotka eivät ole hedelmällisessä iässä
    - tiedote miespotilaille
  - Kaikkien potilastiedotteiden tulee sisältää seuraavat tiedot:
    - talidomidi on teratogeeninen
    - talidomidi saattaa aiheuttaa iskeemisen sydänsairauden (mukaan lukien sydäninfarktin)
    - kuvaus potilaskortista ja sen käytöstä yksittäisen jäsenvaltion alueella
    - käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
    - kansalliset ja muut asiaankuuluvat järjestelyt talidomidireseptin antamista varten
    - talidomidia ei saa antaa muille
    - verta ei saa luovuttaa hoidon aikana, eikä ainakaan 7 päivään (eikä myöskään annoksen keskeytyksen aikana) talidomidihoidon keskeyttämisen jälkeen.
    - potilaan täytyy kertoa lääkärilleen haittavaikutuksista.
    - kaikki käyttämättömät kapselit on palautettava hoidon päätyttyä apteekkiin
  - Seuraavat tiedot tulee antaa myös asiaankuuluvissa potilastiedotteissa
    - Hedelmällisessä iässä oleville naisille
      - tarve välttää sikiön altistusta
      - tehokkaan ehkäisyn tarve
      - jos ehkäisymenetelmää on vaihdettava tai ehkäisy lopetettava, potilaan on kerrottava:
        - ehkäisyn määräävälle lääkärille, että hän käyttää talidomidia
        - talidomidin määräävälle lääkärille, että hän on keskeyttänyt ehkäisyn tai vaihtanut ehkäisymenetelmää
      - raskaustestien tarve, ts. ennen hoitoa, vähintään joka 4. viikko hoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon jälkeen
      - tarve lopettaa talidomidin käyttö välittömästi, jos on syytä epäillä raskautta
      - tarve ottaa välittömästi yhteys lääkäriin, jos on syytä epäillä raskautta
    - Miespotilaille
      - tarve välttää sikiön altistusta
      - talidomidia esiintyy spermassa ja kondomia on käytettävä, jos sukupuolikumppani on raskaana tai hedelmällisessä iässä oleva nainen, joka ei käytä tehokasta ehkäisyä.
      - Jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava tästä hoitavalle lääkärille välittömästi, ja hänen on käytettävä aina kondomia
      - Spermaa ei saa luovuttaa hoidon aikana (eikä myöskään annoksen keskeytyksen aikana), eikä ainakaan 7 päivään talidomidihoidon jälkeen.