

**Pielikums, kas saistīts ar 127a pantu**

**Nosacījumi vai ierobežojumi attiecībā uz drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu, kas jāievieš dalībvalstīm**

## Nosacījumi vai ierobežojumi attiecībā uz drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu, kas jāievieš dalībvalstīm

Dalībvalstīm ir jānodrošina, ka tiek ieviesti visi nosacījumi vai ierobežojumi attiecībā uz tālāk aprakstīto zāļu drošu un efektīvu lietošanu:

1. Dalībvalstīm jāvienojas ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) par precīzu kontrolētas izplatīšanas sistēmu saskaņā ar nacionālajiem noteikumiem un veselības uzraudzības sistēmu un ir jāievieš šāda programma valstī, lai nodrošinātu, ka:
  - Pirms nonākšanas tirgū visi ārsti un farmaceiti, kas gatavojas izrakstīt vai izsniegt Thalidomide Celgene, saņem ziņojumus ar tieši veselības aprūpes darbiniekiem domātu informāciju, kā aprakstīts zemāk.
  - Pirms izrakstīšanas visi veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir nolūks izrakstīt (un saskaņā ar Valsts kompetentajām iestādēm izsniegt) Thalidomide Celgene, tiks nodrošināti ar Izglītojošu veselības aprūpes speciālista komplektu, kurā būs:
    - veselības aprūpes speciālista buklets
    - pacienta bukleti
    - pacientu kartes
    - zāļu apraksts, lietošanas instrukcija un marķējums
2. Dalībvalstis ievieš pasākumus, lai nodrošinātu, ka:
  - Maksimālais nozīmēšanas laiks būs
    - 4 nedēļas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
    - 12 nedēļas vīriešiem, un sievietēm bez reproduktīvā potenciāla
  - Zāles drīkst izsniegt tikai 7 dienu periodā pēc receptes izrakstīšanas datuma
3. Dalībvalstis nodrošina, ka RAĪ īsteno grūtniecības nepieļaušanas programmu (GNP) savā teritorijā. Konkrēti nosacījumi, kā tiks ieviesta GNP, ir jānosaka ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku un jāievieš pirms zāļu laišanas tirgū
4. Dalībvalstīm ir jāvienojas par vietējās pacienta karšu sistēmas ieviešanu
5. Dalībvalstīm ir jānodrošina, ka RAĪ iesniedz izglītojošos materiālus nacionālajām pacientu organizācijām izskatīšanai, vai arī ja šādas organizācijas neeksistē vai tās nevar tikt iesaistītas, tad attiecīgajām pacientu grupām. Vēlams, lai iesaistītajiem pacientiem nebūtu iepriekšējas terapeitiskas pieredzes ar talidomīdu. Lietotāju pārbaudes rezultāti būs jāiesniedz kompetentai valsts organizācijai un galīgie rezultāti ir jāapstiprina valsts līmenī.
6. Dalībvalstij ir arī jāvienojas ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku pirms zāļu nonākšanas tirgū:
  - Par vispiemērotāko stratēģiju nereglementētas (off label) lietošanas pārraudzību valsts teritorijās
  - Par detalizētu datu ievākšanu, lai saprastu mērķa populācijas demogrāfiskos rādītājus, indikācijas un sievietes ar reproduktīvo potenciālu skaitu, lai varētu rūpīgi kontrolēt nereglementētu (off-label) lietošanu valsts teritorijā
  - Par nacionālo standartu izveidošanu, lai novērtētu efektivitāti un atbilstību GNP.
7. Dalībvalstis nodrošina, ka vajadzīgajos materiālos ir iekļauti sekojoši pamatpunkti:

### Informācija tieši veselības aprūpes speciālistam

Informācijai tieši veselības aprūpes speciālistam būs divas daļas:

- Pamatteksts, kas saskaņots ar CHMP
- Speciālas nacionālās prasības, kas saskaņotas ar valsts kompetento iestādi, attiecībā uz:
  - Izstrādājuma izplatīšanu

- Visu atbilstošo pasākumu pirms talidomīda nozīmēšanas pacientiem izpildes nodrošināšanu

### Izglītojošais veselības aprūpes speciālista komplekts

Izglītojošajā veselības aprūpes speciālista komplektā jābūt šādiem elementiem:

- Veselības aprūpes speciālista buklets
  - Talidomīda vēsture, pamatinformācija par Thalidomide Celgene un tā licencēto indikāciju
  - Devas
  - Nozīmētās ārstēšanas maksimālais laiks:
    - 4 nedēļas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
    - 12 nedēļas vīriešiem un sievietēm bez reproduktīvā potenciāla
  - Teratogenitāte un nepieciešamība izvairīties no ietekmes uz augli
  - Veselības aprūpes speciālistam, kas plāno izrakstīt vai izsniegt Thalidomide Celgene, pienākumi, tostarp
    - Nepieciešamība sniegt vispusīgus padomus un konsultāciju pacientiem
    - Pacientiem jābūt spējīgiem ievērot drošas talidomīda lietošanas prasības
    - Nepieciešamība izsniegt pacientiem attiecīgos izglītojošos materiālus
    - Ziņot par jebkuru grūtniecību vai nevēlamām blakusparādībām Celgene un vietējai veselības aprūpes organizācijai, izmantojot veidlapas “Izglītojošajā veselības aprūpes speciālista komplektā” (ja piemērojams dalībvalstī)
- Drošības ieteikumi, kas attiecas uz visiem pacientiem
  - Sirsds išēmiskās slimības (tostarp miokarda infarkts) apraksts un ārstēšana
  - Nevajadzīgo zāļu likvidēšana
  - Nekļūt par asins donoru ārstēšanās laikā (tostarp devu pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas
- Grūtniecības novēršanas plāna īstenošanas algoritms
  - Tas palīdzēs kategorizēt pacientus un noteikt nepieciešamos grūtniecības novēršanas un testēšanas pasākumus
- Grūtniecības novēršanas programmas informācija
  - Sievietes ar reproduktīvo potenciālu (SRP) definēšana un ārsta rīcība gadījumā, ja nav pārlicības
  - Informācija par to, kas ir efektīva kontracepcija
  - Drošības ieteikumi SARP
    - Nepieciešamība izvairīties no ietekmes uz augli
    - Grūtniecības novēršanas prasības, adekvātu kontraceptīvo metožu nepieciešamība un definēšana
    - Ka gadījumā, ja viņai nepieciešams mainīt vai pārtraukt pašreizējo kontracepcijas metodi, viņai ir jāinformē:
      - ārsts, kas viņai izrakstīja kontracepciju, ka viņa lieto talidomīdu
      - ārsts, kas viņai izrakstīja talidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi vai nomainījusi savu kontracepcijas līdzekli
    - Grūtniecības testa prasības
      - Ieteikumi piemērotiem testiem
      - Biežums (pirms uzsākšanas, reizi mēnesī ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pabeigšanas)
    - Nepieciešamība nekavējoties pārtraukt talidomīda lietošanu, ja ir aizdomas par grūtniecību
    - Nepieciešamība nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja ir aizdomas par grūtniecību

- Drošības ieteikumi vīriešiem
  - Nepieciešamība izvairīties no ietekmes uz augli
  - Talidomīds nonāk spermā, tāpēc ir nepieciešams lietot prezervatīvu, ja partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu, kas nelieto efektīvu kontracepciju
  - Ja partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties ir jāziņo savam ārstējošam ārstam un dzimumattiecību laikā vienmēr jālieto prezervatīvs
  - Viņš nedrīkst būt spermas donors terapijas laikā (tostarp devu pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas
- Prasības par grūtniecības ziņošanu
  - Norādījums nekavējoties pārtraukt talidomīda lietošanu, ja ir aizdomas par grūtniecību pacientes sievietes gadījumā
  - Nepieciešamība nosūtīt pacienti pie ārsta, kas specializējies vai kam ir pieredze teratoloģijā, ieteikumiem un izvērtēšanai
  - Aizpildiet grūtniecības ziņošanas veidlapu, kas pievienota “Izglītojošajā veselības aprūpes speciālista komplektā”
  - Vietējā kontaktinformācija par jebkurām aizdomām par grūtniecību
- Grūtniecības sākotnējās un iznākuma ziņošanas veidlapas
- Pēcregistrācijas un atbilstības novērtējums (kā piemērojams dalībvalstī)
- Nevēlamo blakusparādību ziņošanas veidlapas
- Ārstēšanas uzsākšanas veidlapas un/vai līdzvērtīgs rīks
  - Ir jābūt trim ārstēšanas uzsākšanas veidlapām: un/vai līdzvērtīgam rīkam
    - Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
    - Sievietēm bez reproduktīvā potenciāla
    - Pacientiem vīriešiem
  - Visās ārstēšanās uzsākšanas veidlapās un/vai līdzvērtīgā rīkā jābūt iekļautiem šādiem elementiem:
    - Brīdinājumam par teratogenitāti
    - Pacienti saņem atbilstošu konsultāciju pirms ārstēšanas uzsākšanas
    - Konsultācijas datumam
    - Pacienta apstiprinājumam par saprašanu attiecībā uz talidomīda risku un GNP pasākumiem
    - Pacienta informācijai, parakstam un datumam
    - Izrakstītāja vārdam, parakstam un datumam
    - Šī dokumenta mērķim, tas ir, kā norādīts GNP: “Ārstēšanas uzsākšanas veidlapas mērķis ir pasargāt pacientus un jebkurus iespējamus embrijus, nodrošinot, ka pacienti ir par visu informēti un apzinās ar talidomīda lietošanu saistītos teratogenitātes un citus nelabvēlīgo blakusparādību riskus. Tas nav līgums un nevienu neatbrīvo no atbildības attiecībā uz produkta drošu lietošanu un ietekmes uz augli novēršanu.”
  - Ārstēšanas uzsākšanas veidlapās un/vai līdzvērtīgā rīkā sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jābūt iekļautam arī sekojošam:
    - Apstiprinājumam, ka pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts ir apspriedis sekojošo:
      - Nepieciešamību izvairīties no ietekmes uz augli
      - Ka gadījumā, ja pacientei ir iestājusies grūtniecība vai arī viņa plāno to, viņa nedrīkst lietot talidomīdu
      - Nepieciešamību pēc efektīvas kontracepcijas bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visā ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām

- Ka gadījumā, ja pacientei ir nepieciešams nomainīt vai pārtraukt savu kontracepcijas metodi, viņai ir jāinformē:
    - ārsts, kas viņai izrakstīja kontracepciju, ka viņa lieto talidomīdu
    - ārsts, kas viņai izrakstīja talidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi vai nomainījusi savu kontracepcijas līdzekli
  - Nepieciešamību veikt grūtniecības testus, tas ir, pirms ārstēšanas, vismaz katru 4 nedēļu ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas
  - Nepieciešamību pārtraukt talidomīda lietošanu nekavējoties pēc aizdomām par grūtniecību
  - Ka gadījumā, ja ir radušās aizdomas par grūtniecību, nekavējoties kontaktēt ārstu
  - Ka viņa nedrīkst koplietot terapiju ne ar vienu citu cilvēku
  - Ka viņa nedrīkst būt asins donors ārstēšanas laikā (tostarp devu pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas
  - Ka viņa pēc ārstēšanas beigām atdos kapsulas farmaceitam
- Ārstēšanas uzsākšanas veidlapās un/vai līdzvērtīgā rīkā sievietēm bez reproduktīvā potenciāla ir jābūt iekļautam arī sekojošam:
    - Apstiprinājumam, ka pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts ir apspriedis sekojošo:
      - Ka viņa nedrīkst koplietot terapiju ne ar vienu citu cilvēku
      - Ka viņa nedrīkst būt asins donors terapijas laikā (tostarp devu pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas
      - Ka viņa pēc ārstēšanas beigām atdos kapsulas farmaceitam
  - Ārstēšanas uzsākšanas veidlapās un/vai līdzvērtīgā rīkā pacientiem vīriešiem ir jābūt iekļautam arī sekojošam:
    - Apstiprinājumam, ka pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts ir apspriedis sekojošo:
      - Nepieciešamību izvairīties no ietekmes uz augli
      - Ka talidomīds atrodas spermā un ir nepieciešams lietot prezervatīvu, ja partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu, kas nelieto efektīvu kontracepciju
      - Ka gadījumā, ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam ir nekavējoties jāinformē savs ārstējošais ārsts un vienmēr jālieto prezervatīvs
      - Ka viņš nedrīkst būt asins vai spermas donors ārstēšanas laikā (tostarp devu pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas
      - Ka viņš nedrīkst koplietot terapiju ne ar vienu citu cilvēku
      - Ka viņš pēc ārstēšanas beigām atdos kapsulas farmaceitam
- Pacientu kartes un/vai līdzvērtīgi instrumenti:
    - Apstiprinājums, ka ir notikusi nepieciešamā apspriešana
    - Dokumentēts reproduktīvā potenciāla stāvoklis
    - Atzīmes rūtiņa (vai līdzīgs elements), kurā ārsts atzīmē, lai apstiprinātu, ka pacients lieto efektīvu kontracepciju (ja sieviete ar reproduktīvo potenciālu)
    - Sākotnējā negatīvā grūtniecības testa apstiprinājums pirms terapijas uzsākšanas (ja sieviete ar reproduktīvo potenciālu)
    - Grūtniecības pārbaudes datumi un rezultāti
  - Izglītojoša brošūra pacientiem:
    - Izglītojošajām brošūrām pacientam jābūt trīs veidu:
      - Brošūra pacientēm sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
      - Brošūra pacientēm sievietēm bez reproduktīvā potenciāla
      - Brošūra pacientiem vīriešiem

- Visās izglītojošajās brošūrās pacientiem jābūt iekļautiem šādiem elementiem:
  - Ka talidomīds ir teratogēns
  - Ka talidomīds var izraisīt sirds išēmisko slimību (tostarp miokarda infarktu)
  - Pacienta kartes apraksts un tās lietošana attiecīgajā dalībvalstī
  - Norādījumi par Thalidomide Celgene lietošanu pacientiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem
  - Nacionālie un citi piemērojamie pasākumi Thalidomide Celgene izrakstīšanai, lai to izsniegtu
  - Ka talidomīdu nedrīkst dot nevienam citam
  - Ka pacients nedrīkst būt asins donors terapijas laikā un vismaz 7 dienas (tostarp devu pārtraukumos) pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas
  - Ka pacientam ir jāinformē ārsts par jebkuru nelabvēlīgu blakusparādību
  - Ka visas neizlietotās kapsulas pēc ārstēšanas beigām ir jāatdod atpakaļ farmaceitam
  
- Turpmākajai informācijai arī jābūt iekļautai attiecīgajās izglītojošajās brošūrās:
  - Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
    - Nepieciešamība izvairīties no ietekmes uz augli
    - Nepieciešamība pēc efektīvas kontracepcijas
    - Ka gadījumā, ja viņai nepieciešams mainīt vai pārtraukt pašreizējo kontracepcijas metodi, viņai ir jāinformē:
      - ārsts, kas viņai izrakstīja kontracepciju, ka viņa lieto talidomīdu
      - ārsts, kas viņai izrakstīja talidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi vai nomainījusi savu kontracepcijas līdzekli
    - Nepieciešamība pēc grūtniecības pārbaudes, piemēram, pirms ārstēšanas, vismaz katru 4 nedēļu ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas
    - Nepieciešamība nekavējoties pārtraukt lietot talidomīdu, ja ir aizdomas par grūtniecību
    - Nepieciešamība nekavējoties sazināties ar ārstu, ja ir aizdomas par grūtniecību
  
  - Pacientiem vīriešiem
    - Nepieciešamība izvairīties no ietekmes uz augli
    - Talidomīds nonāk spermā, tāpēc ir nepieciešams lietot prezervatīvu, ja seksuālajai partnerei ir grūtniecībai vai arī viņa ir sieviete ar reproduktīvo potenciālu, bet nelieto efektīvu kontracepciju
    - Ka tad, ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam ir nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošam ārstam un vienmēr jālieto prezervatīvs
    - Ka viņš nedrīkst būt spermas donors terapijas laikā (tostarp devu pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc talidomīda lietošanas pārtraukšanas