

**Bilaga relaterad till art. 127a**

**Villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet som ska implementeras av medlemsstaterna**

## Villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet som ska implementeras av medlemsstaterna

Medlemsstaterna måste garantera att alla villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet som beskrivs nedan genomförs:

1. Medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens om detaljerna i ett kontrollerat distributionssystem i enlighet med nationella bestämmelser och hälso- och sjukvårdssystem och ska genomföra ett sådant program nationellt för att säkerställa att:
  - Alla läkare som avser att förskriva Thalidomide Celgene och all apotekspersonal som kan lämna ut Thalidomide Celgene före lanseringen får ett direktadresserat informationsbrev enligt nedan.
  - Före förskrivning ska all hälso- och sjukvårdspersonal som avser att förskriva (och i samråd med behörig nationell myndighet lämna ut) Thalidomide Celgene få ett utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal som innehåller följande:
    - Informationshäfte för hälso- och sjukvårdspersonal
    - Informationshäfte för patienter
    - Patientkort
    - Produktresumé, bipacksedel och märkning
2. Medlemsstaterna ska vidta åtgärder för att säkerställa att:
  - Den maximala behandlingens längden för en förskrivning ska vara
    - 4 veckor för fertila kvinnor
    - 12 veckor för män och kvinnor som inte är fertila
  - Recept endast kan expedieras inom 7 dagar efter datumet för förskrivningen.
3. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavaren av godkännandet för försäljning genomfört ett program för graviditetsprevention inom landet. Detaljer om hur detta program ska genomföras ska överenskommas med innehavaren av godkännandet för försäljning och realiserar innan produkten lanseras.
4. Medlemsstaterna ska komma överens om det lokala införandet av patientkortsystemet
5. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahåller utbildningsmaterialet till de nationella patientorganisationerna för granskning, eller om en sådan organisation inte existerar eller inte kan involveras, till en relevant patientgrupp. Patienter involverade i detta bör företrädesvis inte känna till talidomidens historik. Resultaten av användartesterna ska tillhandahållas till den nationella behöriga myndigheten och det slutliga materialet ska bedömas på nationell nivå.
6. Innan produkten lanseras på marknaden ska medlemsstaterna komma överens med innehavaren av godkännandet för försäljning om följande:
  - De lämpligaste strategierna för att övervaka förskrivning av läkemedlet på icke godkända indikationer inom nationellt område
  - Insamling av detaljerade data för att förstå demografi för målpopulation, indikation och antal fertila kvinnor för att noga kunna övervaka förskrivning av läkemedlet på icke godkända indikationer inom det nationella området
  - Vidtagande av nationella åtgärder för att utvärdera effektiviteten och efterlevnaden av graviditetspreventionsprogrammet.
7. Medlemsstaterna ska säkerställa att följande nyckelkomponenter ingår i det relevanta materialet:

### Direktadresserat informationsbrev

Det direktadresserade informationsbrevet ska bestå av två delar:

- Kärntext som ska tas fram i samråd med CHMP
- Specifika nationella krav som har utarbetats i samråd med behöriga nationella myndigheter avseende:
  - Distribution av produkten
  - Förfaranden för att garantera att alla adekvata åtgärder har vidtagits innan talidomid lämnas ut av Apotek

### Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande komponenter:

- Informationshäfte för hälso- och sjukvårdspersonal
  - Talidomids historik, bakgrundsinformation om Thalidomide Celgene och godkänd indikation
  - Dosering
  - Maximal tidslängd för förskrivna behandling
    - 4 veckor för fertila kvinnor
    - 12 veckor för män och infertila kvinnor
  - Teratogenicitet och vikten av att undvika fosterexponering
  - Skyldigheter för hälso- och sjukvårdspersonal som avser att förskriva eller lämna ut Thalidomide Celgene inklusive
    - Vikten av att tillhandahålla utförlig(a) råd och rådgivning till patienter
    - Att patienter ska kunna uppfylla kraven för en säker användning av talidomid
    - Vikten av att förse patienter med lämpligt patientutbildningsmaterial
    - Rapportera eventuell graviditet eller biverkningar till Celgene och till lokal hälso- och sjukvårdsmyndighet på formulären som finns i ”Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal” (om applicerbart för en medlemsstat)
  - Säkerhetsinformation som berör alla patienter
    - Beskrivning och hantering av ischemisk hjärtsjukdom (inklusive hjärtinfarkt)
    - Omhändertagande av oanvänt läkemedel
    - Att inte donera blod under behandlingen (inklusive under dosavbrott) och under minst 7 dagar efter utsättning av talidomid
  - Algoritm för genomförande av graviditetspreventionsplan
    - Denna ska underlätta patientkategorisering och fastställande av erforderad graviditetsprevention och teståtgärder.
  - Information om program för graviditetsprevention
    - Definition av fertil kvinna (women of childbearing potential [WCBP]) och vilka åtgärder förskrivaren ska vidta vid osäkerhet
    - Information om vad som är effektiva preventivmedel
    - Säkerhetsinformation för fertila kvinnor (WCBP)
      - Vikten av att undvika fosterexponering
      - Krav på skydd mot graviditet, och definition och behov av adekvata preventivmetoder
      - Att om hon behöver förändra eller upphöra att använda sin födelsekontrollmetod, ska hon informera:
        - den läkare som ordinerar hennes preventivmedel att hon får talidomid
        - den läkare som ordinerar talidomid att hon har upphört eller ändrat sin födelsekontrollmetod
      - Krav på graviditetstest
        - Råd om lämpliga tester

- Frekvens (före behandlingen, månadsvis under behandling och efter avslutad behandling)
  - Vikten av att omedelbart avbryta behandling med talidomid vid misstanke om graviditet
  - Vikten av att omedelbart informera behandlande läkare vid misstanke om graviditet
  - Säkerhetsinformation för män
    - Vikten av att undvika fostere exponering
    - Att talidomid återfinns i sperma och vikten av att använda kondom om sexualpartnern är gravid eller är en fertil kvinna som inte använder effektiva preventivmedel
    - Vikten av att han omedelbart informerar behandlande läkare om partnern blir gravid och att han alltid måste använda kondom under samlag
    - Att han inte ska donera sperma under behandling (inklusive under dosavbrott) och under minst 7 dagar efter utsättning av talidomid
- Krav på graviditetsrapportering
  - Anvisning om att omedelbart avbryta behandling med talidomid vid misstanke om graviditet för kvinnor
  - Vikten av att för undersökning och rådgivning remittera till läkare med specialkunskaper eller erfarenhet av teratologi
  - Kompletta formulär för graviditetsrapportering finns i ”Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal”
  - Lokala kontaktuppgifter för rapportering av misstänkta graviditeter
- Formulär för graviditetsrapportering, början och resultat
- Utvärdering efter godkännande för försäljning och av följsamhet (enligt vad som gäller i en medlemsstat)
- Formulär för rapportering av biverkningar
- Formulär för behandlingsstart och/eller motsvarande verktyg
  - Det ska finnas 3 typer av formulär för behandlingsstart och/eller motsvarande verktyg:
    - Kvinnor som är fertila
    - Kvinnor som är infertila
    - Manliga patienter
  - Alla formulär för behandlingsstart och/eller motsvarande verktyg ska innehålla följande komponenter:
    - Varning för teratogenicitet
    - Patienter får lämplig rådgivning före behandlingsstart
    - Datum för rådgivning
    - Bekräftelse av att patienten förstått informationen rörande risken med talidomid och PPP-åtgärder.
    - Patientuppgifter, underskrift och datum
    - Förskrivarens namn, underskrift och datum
    - Syftet med detta dokument, dvs. enligt vad som anges i PPP: ”Syftet med formuläret för behandlingsinitiering är att skydda patienter och alla eventuella foster genom att försäkra sig om att patienter är fullt informerade om och förstår risken med teratogenicitet och andra biverkningar som har samband med användningen av talidomid. Det är inte ett kontrakt, och fritar inte någon från dennes skyldigheter med avseende på den säkra användningen av produkten och förebyggande av fostere exponering.”
  - Formulären för behandlingsinitiering och/eller motsvarande verktyg för fertila kvinnor bör också inkludera:

- Bekräftelse att läkaren har diskuterat följande:
      - Behovet av att undvika fosterexponering
      - Att om hon blir gravid eller planerar att bli, så får hon inte ta talidomid
      - Behovet av effektiv födelsekontroll, utan avbrott, minst 4 veckor före påbörjandet av behandlingen, genom hela behandlingens varaktighet, och 4 veckor efter behandlingens avslutande
      - Att om hon behöver förändra eller upphöra att använda sin födelsekontrollmetod, ska hon informera:
        - den läkare som ordinerar hennes preventivmedel att hon får talidomid
        - den läkare som ordinerar talidomid att hon har upphört eller ändrat sin födelsekontrollmetod
      - Behovet av graviditetstester dvs. före behandling, minst var 4:e vecka under behandlingen och efter behandlingen
      - Behovet av att omedelbart upphöra med talidomid vid misstanke om graviditet
      - Behovet av att omedelbart kontakta sin läkare vid misstanke om graviditet
      - Att hon inte bör dela behandlingen med någon annan person
      - Att hon inte bör donera blod under behandling (inklusive under dosavbrott) och under minst 7 dagar efter utsättning av talidomid
      - Att hon bör lämna återstående kapslar till apoteket vid behandlingens slut
- Formulären för behandlingsinitiering och/eller motsvarande verktyg för infertila kvinnor bör också inkludera:
  - Bekräftelse att läkaren har diskuterat följande:
    - Att hon inte bör dela behandlingen med någon annan person
    - Att hon inte bör donera blod under behandling (inklusive under dosavbrott) och under minst 7 dagar efter utsättning av talidomid
    - Att hon bör lämna återstående kapslar till apoteket vid behandlingens slut
- Formulären för behandlingsinitiering och/eller motsvarande verktyg för manliga patienter bör också inkludera:
  - Bekräftelse att läkaren har diskuterat följande:
    - Behovet av att undvika fosterexponering
    - Att talidomid kan hittas i sädesvätskan och behovet av att använda kondom om hans sexuella partner är gravid eller är en fertil kvinna som inte använder effektiv födelsekontroll
    - Att om hans partner blir gravid ska han omedelbart informera sin behandlande läkare och alltid använda en kondom
    - Att han inte bör donera blod eller sperma under behandling (inklusive under dosavbrott) och under minst 7 dagar efter utsättning av talidomid
    - Att han inte bör dela behandlingen med någon annan person
    - Att han bör lämna återstående kapslar till apoteket vid behandlingens slut
- Patientkort och/eller likvärdiga verktyg:
  - verifiering av att adekvat rådgivning ägt rum
  - dokumentation av fertil status
  - markeringsruta (eller liknande) som läkaren bockar av för att bekräfta att patienten använder effektiv födelsekontroll (om fertil kvinna)

- verifikation om ursprunglig negativ graviditetstest före start av behandling (om fertil kvinna)
- datum och resultat för graviditetstest
- Broschyrer för patientutbildning:
  - Broschyerna för patientutbildning ska vara av 3 typer:
    - Broschyr för fertila kvinnor
    - Broschyr för kvinnliga patienter som inte är fertila
    - Broschyr för manliga patienter
  - Alla broschyrer för patientutbildning ska innehålla följande information
    - Att talidomid är teratogent
    - Att talidomid kan orsaka ischemisk hjärtsjukdom (inklusive hjärtinfarkt)
    - Beskrivning av patientkortet och dess användning i den enskilda medlemsstaten
    - Vägledning om hantering av Thalidomide Celgene för patienter, vårdgivare och familjemedlemmar
    - Nationella eller andra tillämpliga specifika arrangemang för att ett recept på talidomid ska expedieras
    - Att talidomid inte får ges till någon annan person
    - Att patienten inte får donera blod under behandling och under minst 7 dagar (inklusive under dosavbrott) efter utsättning av talidomid
    - Att patienten ska informera sin läkare om eventuella biverkningar
    - Att alla eventuella oanvända kapslar bör återlämnas till apoteket vid behandlingens slut
  - Följande information ska också finnas med i relevant broschyr för patientutbildning:
    - Fertila kvinnor
      - Vikten av att undvika fostrexponering
      - Behovet av effektiv födelsekontroll
      - Att om hon behöver förändra eller upphöra att använda sin födelsekontrollmetod, ska hon informera:
        - den läkare som ordinerar hennes preventivmedel att hon får talidomid
        - den läkare som ordinerar talidomid att hon har upphört eller ändrat sin födelsekontrollmetod
      - Vikten av graviditetstester före behandling, minst var 4:e vecka under behandling och minst 4 veckor efter behandling
      - Vikten av att avbryta behandling med talidomid omedelbart vid misstanke om graviditet
      - Vikten av att kontakta sin läkare omedelbart vid misstanke om graviditet
    - Manliga patienter
      - Vikten av att undvika fostrexponering
      - Att talidomid återfinns i sperma och vikten av att använda kondomer om sexualpartnern är gravid eller är en fertil kvinna som inte använder effektiva preventivmedel
      - Att om hans partner blir gravid måste han informera sin behandlande läkare omedelbart och alltid använda kondom vid samlag
      - Att han inte ska donera sperma under behandling och under minst 7 dagar (inklusive under dosavbrott) efter utsättning av talidomid