



München, Juni 2009

Wichtige Hinweise an alle Angehörigen der Gesundheitsberufe über die zu beachtenden Sicherheitsvorkehrungen und das verpflichtende Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu Thalidomide Celgene™ 50 mg Hartkapseln

Sehr geehrte Frau Doktor / sehr geehrter Herr Doktor,
Sehr geehrte Frau Apothekerin / sehr geehrter Herr Apotheker,

der Inhalt und die Verbreitung dieses Informationsbriefes wurde gemäß der umfangreichen Zulassungsaufgaben zu Thalidomid mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel [Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)] der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Der vorliegende Informationsbrief soll die gesamte Ärzteschaft unabhängig der Fachrichtung über wichtige Aspekte zur sicheren Anwendung von Thalidomide Celgene™ 50 mg Hartkapseln informieren.

Seit April 2008 ist Thalidomide Celgene™ in der Europäischen Union in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt, zugelassen.

Auflagen zur Verschreibung

Die Thalidomid-Therapie darf gemäß Zulassung nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Anwendung von immunmodulatorischen oder chemotherapeutischen Wirkstoffen haben und denen die Risiken einer Thalidomid-Behandlung sowie die notwendigen Kontrollmaßnahmen vollumfänglich bekannt sind.

Da Thalidomid beim Menschen hochgradig teratogen (fruchtschädigend) wirkt und klinisch bedeutsame Risiken hat, wurde in Übereinstimmung mit der Europäischen Zulassungsagentur EMA und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Risiko-Management-Plan erstellt. Dieser Plan beinhaltet u.a. ein **Schwangerschaftsverhütungsprogramm** zur Verhinderung jeglicher Thalidomid-Exposition während der Schwangerschaft, Hinweise zur Kontrolle von und dem Umgang mit anderen klinisch bedeutsamen Risiken, die mit der Anwendung von Thalidomid assoziiert sind, wie beispielsweise periphere Neuropathie und thromboembolische Ereignisse und die Bereitstellung von Informationsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Diese Materialien bestehen aus folgenden Unterlagen:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (FACHINFORMATION) für Thalidomide Celgene™ 50 mg Hartkapseln
- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe mit allen notwendigen Informationen, die vor Beginn und während der Behandlung beachtet werden müssen.
- Informationsbroschüre für Patienten
- Therapiepass
- Einverständniserklärungen für Patienten
- Checklisten für Ärzte
- Spezifische Formulare zur Erfassung einer Thalidomid-Exposition während der Schwangerschaft und zur Meldung von Neuropathien sowie anderer unerwünschter Ereignisse
- Eine Kopie der Gebrauchsinformation sowie der Kennzeichnung von Thalidomide Celgene™ 50 mg Hartkapseln

Bitte beachten Sie **die nachfolgend beschriebenen** wichtigen Sicherheitshinweise und praktischen Aspekte bei der Anwendung von Thalidomid. Praktische Aspekte hinsichtlich der Einschränkungen bei der Verschreibung und Abgabe von Thalidomid in Deutschland.

1) **Teratogenität und Schwangerschaftsverhütungsprogramm**

Thalidomid wirkt beim Menschen hochgradig teratogen. Bereits eine Einzeldosis von Thalidomide Celgene™ 50 mg Hartkapseln kann bei Einnahme durch eine schwangere Frau zu **schwerwiegenden Missbildungen** und Fruchttod führen. In den 1950-er und 1960-er Jahren wurde Thalidomid (ehemals Contergan®) schwangeren Frauen als Sedativum sowie gegen Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft verschrieben. Infolgedessen wurden 10.000 bis 12.000 Kinder mit schwerwiegenden, durch Thalidomid verursachten Missbildungen geboren, von denen viele heute noch leben. Daher ist Thalidomid während der Schwangerschaft streng kontraindiziert, und alle Anforderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen von allen männlichen und weiblichen Patienten erfüllt werden.

Das multiple Myelom ist eine Erkrankung, die überwiegend in der älteren Bevölkerung vorkommt. Jedoch können auch jüngere, gebärfähige Frauen Teil der Patientenpopulation sein. Alle Frauen, die nicht mindestens eines der in Abschnitt 4.4. der FACHINFORMATION genannten Kriterien für nicht gebärfähige Frauen erfüllen, sind als gebärfähig einzustufen.

Vor Behandlungsbeginn mit Thalidomide Celgene™

Alle Patienten müssen vollumfänglich über die teratogene Wirkung von Thalidomid aufgeklärt werden. Sie müssen angewiesen werden, Thalidomid niemals an eine andere Person weiterzugeben, alle nicht eingenommenen Kapseln nach Abschluss der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben, und während der Behandlung sowie 1 Woche nach deren Beendigung kein Blut zu spenden.

- Alle Patienten müssen beurteilt und einer der drei folgenden Kategorien zugeordnet werden: 1) gebärfähige Patientinnen, 2) nicht gebärfähige Patientinnen oder 3) männliche Patienten. Anhand dieser Kategorien ergeben sich die Informations- und Risiko-Minimierungs-Maßnahmen, die erfüllt werden müssen. Alle Patientinnen oder Partnerinnen eines männlichen Patienten sind als gebärfähig einzustufen, es sei denn, sie erfüllen mindestens eines der in Abschnitt 4.4. der FACHINFORMATION genannten Kriterien für nicht gebärfähige Frauen.
- Alle Patienten müssen die ihrer Risikokategorie entsprechende Einverständniserklärung unterzeichnen. Der Arzt sollte den ausgefüllten Aufklärungsbogen zu seinen Unterlagen nehmen und dem Patienten eine Kopie aushändigen. Dieser Aufklärungsbogen dokumentiert, dass der Patient alle erforderlichen Informationen erhalten und die wesentlichen Inhalte verstanden hat.
- Alle Patienten müssen eine Patientenbroschüre „Meine Behandlung mit Thalidomide Celgene™“ erhalten, in der die einzuhaltenden Maßnahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sowie die Sicherheitsinformationen zusammenfassend beschrieben sind. Fremdsprachige Versionen dieser und weiterer Broschüren werden auf der Website www.celgene.de verfügbar sein.
- Thalidomid darf nur auf einem nummerierten zweiteiligen Sonderrezept verschrieben werden. Diese Rezeptformulare werden verschreibenden Ärzten auf Antrag vom Bundesinstitut für

Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM – www.bfarm.de) zugesandt. Weitere Informationen finden Sie u.a. unter: www.bfarm.de oder www.celgene.de/Fachkreisebereich).

Spezifische Anforderungen für gebärfähige Frauen

- Kontrazeption: Alle Frauen im gebärfähigen Alter müssen seit mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung verwenden, es sei denn die Patientin sichert eine absolute und ununterbrochene Abstinenz zu, die sie jeden Monat neu bestätigen muss. Patientinnen, die bisher keine zuverlässige Kontrazeption angewendet haben, müssen zur Beratung bevorzugt an entsprechend ausgebildetes medizinisches Fachpersonal überwiesen werden, damit Maßnahmen zur Empfängnisverhütung eingeleitet werden können. Methoden zur zuverlässigen Empfängnisverhütung sind in Abschnitt 4.4 der FACHINFORMATION genannt. Angesichts des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom werden **kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen** (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der FACHINFORMATION).
- Schwangerschaftstests: Sobald die Patientin für mindestens 4 Wochen eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung angewendet hat, ist ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest durchzuführen. Dieser muss während des Arztbesuchs, bei dem Thalidomid verordnet wird, oder in den 3 Tagen vor dem Besuch durchgeführt werden und muss sicherstellen, dass die Patientin nicht schwanger ist, wenn sie die Therapie mit Thalidomid beginnt.
- Einschränkungen hinsichtlich der Verschreibung des Arzneimittels: Das Rezept für Thalidomid darf nur für eine Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen ausgestellt werden. Zur Fortsetzung der Behandlung ist die Ausstellung eines neuen Rezepts erforderlich. Auf dem Rezept sind verschiedene Sicherheitsvermerke anzukreuzen.
- Einschränkungen hinsichtlich der Abgabe des Arzneimittels: Apotheker dürfen Thalidomid nur abgeben, wenn es auf einem Sonderrezept verordnet wurde und der Arzt die Sicherheitsvermerke entsprechend angekreuzt hat. Fehlen Kreuze oder wurde ein falsches Formular verwendet hat der Apotheker vor der Abgabe mit dem verschreibenden Arzt Rücksprache zu halten und ihn ggf. auf die Informationsmaterialien der Firma Celgene GmbH sowie auf seine Verpflichtung, sich vor dem ersten Einsatz des Arzneimittels umfassend zu informieren, hinzuweisen. An gebärfähige Frauen darf maximal der Bedarf für 4 Wochen abgegeben werden.

Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Thalidomid sollte innerhalb von maximal 6 Tagen nach Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

Spezifische Anforderungen für nicht gebärfähige Frauen und Männer

- Einschränkungen hinsichtlich der Verschreibung des Arzneimittels: Bei diesen Patienten sollte das Rezept für Thalidomid für maximal 12 Wochen ausgestellt werden. Zur Fortsetzung der Behandlung ist die Ausstellung eines neuen Rezepts erforderlich. Auf dem Rezept sind verschiedene Sicherheitsvermerke anzukreuzen.
- Einschränkungen hinsichtlich der Abgabe des Arzneimittels: Thalidomid darf nur abgegeben werden, wenn es auf einem Sonderrezept verordnet wurde und der Arzt die Sicherheitsvermerke entsprechend angekreuzt hat. Fehlen Kreuze oder wurde ein falsches Formular verwendet hat der Apotheker vor der Abgabe mit dem verschreibenden Arzt Rücksprache zu halten und ihn ggf. auf die Informationsmaterialien der Firma Celgene GmbH sowie auf seine Verpflichtung, sich vor dem ersten Einsatz des Arzneimittels umfassend zu informieren, hinzuweisen. Für nicht gebärfähige Frauen und Männer dürfen Apotheker maximal den Bedarf für 12 Wochen abgeben.

Während der Behandlung und nach deren Abschluss

Spezifische Anforderungen für gebärfähige Frauen

- Kontrazeption: Während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Thalidomid-Therapie muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Dies gilt auch für den Fall einer Einnahmeunterbrechung.

- **Schwangerschaftstests:** Ein medizinisch überwachter Schwangerschaftstest muss alle 4 Wochen, einschließlich 4 Wochen nach Ende der Behandlung, wiederholt werden. Diese Schwangerschaftstests sind während des Arztbesuchs, bei dem Thalidomid verordnet wird oder in den 3 Tagen vor dem Besuch durchzuführen.

Spezifische Anforderungen für Männer

Da Thalidomid im Sperma nachweisbar ist, müssen männliche Patienten während der gesamten Therapiedauer, für 1 Woche während Einnahmeunterbrechungen und/oder für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung ein Kondom verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger ist oder wenn sie gebärfähig ist und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

2) Periphere Neuropathie

Thalidomid kann reversible oder irreversible Nervenschäden verursachen (s. Abschnitt 4.4 und 4.8 der FACHINFORMATION). Eine periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die im Allgemeinen nach chronischer Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Monaten auftritt. Es wurden jedoch auch nach relativ kurzzeitiger Anwendung Fälle von peripherer Neuropathie berichtet.

Es wird empfohlen, dass klinische und neurologische Untersuchungen vor Beginn der Thalidomid-Behandlung bei den Patienten durchgeführt werden und während der Behandlung regelmäßige Routine-Kontrollen erfolgen (s. Abschnitt 4.4 der FACHINFORMATION). Arzneimittel, die bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Neuropathie in Verbindung gebracht werden, sollten bei Patienten, die Thalidomid erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (s. Abschnitt 4.5 der FACHINFORMATION).

Wenn bei einem Patienten eine periphere Neuropathie auftritt, kann es entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.2 der FACHINFORMATION erforderlich sein die Dosis zu reduzieren, die Behandlung zu unterbrechen oder sogar ganz zu beenden.

3) Thromboembolische Ereignisse

Ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombose (TVT) und pulmonale Embolie (PE) wurde bei Patienten, die mit Thalidomid behandelt wurden, berichtet. Das Risiko scheint während der ersten 5 Behandlungsmonate am größten zu sein (s. Abschnitt 4.4 und 4.5 der FACHINFORMATION). Patienten sollten über dieses Risiko informiert und angewiesen werden, auf Anzeichen von Thromboembolien zu achten.

Eine Thromboseprophylaxe sollte mindestens in den ersten 5 Behandlungsmonaten durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren (z.B. gleichzeitige Anwendung erythropoetischer Arzneimittel oder eine TVT in der Vorgeschichte, s. Abschnitt 4.2 der FACHINFORMATION).

4) Synkope und Bradykardie

Da Berichte über Bradykardien im Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid vorliegen, sollten die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Synkopen und Bradykardien kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (s. Abschnitt 4.4 und 4.5 der FACHINFORMATION).

Arzneimittel, die die gleiche pharmakodynamische Wirkung besitzen, sollten mit Vorsicht angewendet werden, wie zum Beispiel Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de Pointes-Tachykardien verursachen, Beta-Blocker oder Cholinesterasehemmer (s. Abschnitt 4.5 der FACHINFORMATION).

5) Hautreaktionen

Es liegen Berichte über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse vor. Falls bei dem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt eine toxische Hautreaktion, wie z. B. ein Stevens-Johnson-Syndrom, auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (s. Abschnitt 4.4 der FACHINFORMATION).

6) Somnolenz

Thalidomid verursacht häufig Somnolenz und Schwindel, deshalb sollten die Kapseln als Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden (s. Abschnitt 4.2 der FACHINFORMATION).

Bitte um Verdachtsmeldungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle schwerwiegender oder unerwarteter unerwünschter Wirkungen sowie alle Verdachtsfälle auf Schwangerschaften, die nach der Anwendung von Thalidomide Celgene™ auftreten, an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de/Pharmakovigilanz). Zusätzlich können diese Informationen an die Celgene GmbH Deutschland gemeldet werden.

Sollten Sie die vollständigen Unterlagen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm benötigen, oder weitere Informationen wünschen wenden Sie sich bitte an:

Celgene GmbH
Joseph-Wild-Str. 20
81829 München
Tel.: 089-451519-010
Fax: 089-451519-021
Email: info@celgene.de
Internet: www.celgene.de

Mit freundlichen Grüßen

Celgene GmbH

i.V. 
Priv.-Doz. Dr. med. Axel Glasmacher
- Medizinischer Direktor -

i.A. 
Natascha Rippe
Approbierte Apothekerin
- Leiterin Arzneimittelsicherheit -

Anlage:
Fachinformation Thalidomide Celgene™