

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Thalidomide Celgene. Het verplicht plan voor risicobeperking in België en Luxemburg, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Thalidomide Celgene te waarborgen (RMA bijgewerkte versie 10/2017).

Thalidomide Celgene®

Folder bestemd voor gezondheidsbeoefenaars



Zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden

Thalidomide Celgene is een teratogeen middel en mag nooit ingenomen worden door zwangere vrouwen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten **een efficiënte zwangerschapspreventie gebruiken**:

- Vanaf minstens vier weken vóór de behandeling.
- Gedurende de behandeling, zelfs indien de inname van Thalidomide Celgene onderbroken wordt.
- Tot minstens vier weken na het einde van de behandeling met Thalidomide Celgene.



Mannen

Omdat thalidomide in het sperma terechtkomt, moeten mannen een **condoom** gebruiken bij elk heterosexueel contact indien de partner zwanger is of kan worden en indien ze geen betrouwbare zwangerschapspreventie gebruikt. Deze voorwaarde is geldig gedurende de volledige duur van de behandeling en tot één week na het einde van de behandeling.

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Lees voor de volledige informatie aandachtig de SPK (in bijlage) vooraleer Thalidomide Celgene voor te schrijven of af te leveren. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SPK is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "bijsluiters".

Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimization Activities)

Deze informatie maakt deel uit van het risicobeheerplan in België en Luxemburg, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten. Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van Thalidomide Celgene te waarborgen.

Dit RMA materiaal bevat verscheidene documenten, verzameld in de *“informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars”*.

De informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars bevat volgende elementen:

- Samenvatting van de Productkenmerken (SPK) en patiëntenbijsluiter
- Folder voor gezondheidszorgbeoefenaars
- Folder bestemd voor patiënten
- Instemmingsformulier (dat toelaat na te gaan of alle veiligheidsmaatregelen zijn getroffen voor elke patiënt)
- Voorschrijfautorisatieformulier (dat toelaat na te gaan of alle veiligheidsmaatregelen voor elke patiënt zijn genomen)
- Meldingsformulier (dat toelaat meldingen te doen van bijwerkingen en van zwangerschappen)

De huidige folder voor gezondheidszorgbeoefenaars bevat informatie over de volgende onderwerpen:

- Geschiedenis van thalidomide, toegelaten indicatie en posologie;
- Teratogeniciteit en de noodzaak om blootstelling aan de foetus tijdens de zwangerschap te vermijden;
- Veiligheidsvoorschriften voor alle patiënten;
- Verplichtingen voor gezondheidszorgbeoefenaars die het voornemen hebben om Thalidomide Celgene voor te schrijven of af te leveren;
- Algoritme voor het instellen van het zwangerschapspreventieprogramma (evaluatie van patiënten en bepaling van de nodige veiligheidsmaatregelen)
- Informatie over het zwangerschapspreventieprogramma, raadgevingen voor vruchtbare vrouwen, raadgevingen voor mannen, vereisten in geval van zwangerschap
- Informatie voor de apothekers: bestellen en afleveren van Thalidomide Celgene.

Deze folder helpt u deze problemen te begrijpen en moet er voor zorgen dat u weet wat te doen alvorens Thalidomide Celgene voor te schrijven of af te leveren.

Lees deze folder aandachtig namens de gezondheid en veiligheid van uw patiënten.

U moet zich ervan vergewissen dat uw patiënten perfect begrijpen wat u hen hebt gezegd over Thalidomide Celgene alvorens een behandeling aan te vatten.

INHOUDSTAFEL

1.	Inleiding	4
1.1	Teratogeniciteit.....	5
1.2	Andere mogelijke bijwerkingen van Thalidomide Celgene	5
1.3	Verplichtingen voor gezondheidszorgbeoefenaars.....	8
2.	Informatie voor voorschrijvende artsen	9
2.1.	Inleiding	9
2.2.	Algoritme voor de evaluatie van een nieuwe patiënt	10
2.3.	Advies en voorlichting voor patiënten	11
2.4.	Advies specifiek voor vrouwelijke patiënten.....	11
2.4.1	Vrouwen die wel en niet zwanger kunnen worden	11
2.4.2	Zwangerschapspreventie	11
2.4.3	Zwangerschapstests.....	11
2.5.	Advies specifiek voor mannelijke patiënten	13
2.5.1	Zwangerschapspreventie	13
2.6.	Advies voor alle patiënten	14
2.7.	Checklist voor informatie die aan patiënten moet worden verstrekt	15
2.8.	Voorschrijven van Thalidomide Celgene	16
2.8.1	Opvolgraadplegingen	16
3.	Informatie bestemd voor apothekers	17
3.1	Inleiding	17
3.2	Bestellen van Thalidomide Celgene.....	17
3.2.1	Afleveren van Thalidomide Celgene	17
3.2.2	Advies betreffende het afleveren	17
3.2.3	Voorlichting van patiënten	18
3.2.4	Hernieuwing van voorschriften	18
3.2.5	Bestelling en houden van een minimale voorraad.....	18
4.	Risk Management Program van Thalidomide Celgene in een oogopslag	19

1. Inleiding

Grootschalige studies toonden aan dat Thalidomide Celgene doeltreffend is als behandeling van multipel myeloom, met een hoger percentage respons en een langer overleven van de patiënten. De combinatie van Thalidomide Celgene met melfalan en prednison is vandaag in heel Europa goedgekeurd als eerstelijnsbehandeling van multipel myeloom met de volgende indicatie:

- Thalidomide Celgene samen met melfalan en prednison is aangewezen als eerstelijnsbehandeling van patiënten ouder dan 65 jaar met multipel myeloom die nog geen behandeling hebben gekregen of met een contra-indicatie voor hogedosischemotherapie.

Thalidomide Celgene wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het Thalidomide Celgene Risk Management Program.

Thalidomide Celgene behoort tot de geneesmiddelengroep der «immunomodulatoren». Als voorschrijvende arts of apotheker speelt u een doorslaggevende rol door u er van te vergewissen dat Thalidomide Celgene correct en in alle veiligheid wordt gebruikt.

Ondanks het feit dat in de jaren '60 bevestigd werd dat thalidomide aangeboren afwijkingen veroorzaakt, bleek dit geneesmiddel nuttig voor de behandeling van tal van aandoeningen.

De aanbevolen orale dosis is 200 mg per dag. Het is raadzaam om 12 cycli van zes weken niet te overschrijden. Het is aanbevolen om Thalidomide Celgene in één inname in te nemen bij het slapengaan om de slaperigheid te verminderen. Thalidomide Celgene mag tijdens of buiten de maaltijden ingenomen worden.

Deze folder maakt deel uit van het Thalidomide Celgene Risk Management Plan en is onontbeerlijk omdat inname van Thalidomide Celgene tijdens de zwangerschap aangeboren afwijkingen of de dood kan veroorzaken bij een ongeboren baby. In de jaren 50 en 60 werden ongeveer 12.000 kinderen geboren met ernstige aangeboren misvormingen veroorzaakt door thalidomide. Daarvan zijn er vandaag nog ongeveer 5.000 in leven.

Deze folder verduidelijkt uw verantwoordelijkheden als voorschrijvende arts of apotheker en geeft een samenvatting van de informatie die u aan uw patiënten moet meedelen om te verzekeren dat ze de risico's en hun eigen verantwoordelijkheden kennen.

Alle documenten van het Thalidomide Celgene Risk Management Plan bevinden zich in de *“informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars”*. U kunt daarvan bijkomende exemplaren bekomen bij Celgene Belux via het algemeen nummer: +32 2 793 48 11. Deze documenten kunnen gebruikt worden om de patiënten te informeren over de risico's in verband met Thalidomide Celgene en de te nemen voorzorgen.

Alvorens een behandeling op te starten, moet u er voor zorgen dat uw patiënt perfect begrijpt wat u hem hebt gezegd over Thalidomide Celgene.

Waarschuwingen over Thalidomide Celgene:

Teratogene effecten. Thalidomide is een krachtig teratogeen middel voor de mens dat zeer vaak ernstige en levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Thalidomide mag nooit gebruikt worden door zwangere vrouwen of door vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij zij het zwangerschapspreventieprogramma voor thalidomide naleven. De voorwaarden van het Thalidomide Celgene Risk Management Plan moeten door alle patiënten worden vervuld, zowel mannen als vrouwen.

1.1 Teratogeniciteit: mogelijke of daadwerkelijke blootstelling van de foetus aan Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene mag nooit door een zwangere vrouw gebruikt worden omdat één enkele dosis (één capsule) ernstige en levensbedreigende aangeboren afwijkingen kan veroorzaken. Thalidomide Celgene mag nooit door vrouwen die zwanger kunnen worden gebruikt worden tenzij zij het Thalidomide Celgene zwangerschapspreventieprogramma naleven.

Omdat thalidomide in het sperma van mannen aanwezig kan zijn, moeten maatregelen voor zwangerschapspreventie worden genomen door zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten.

Indien een patiënte of de partner van een mannelijke patiënt vaststelt of vermoedt dat ze niet meer menstrueert, dat het menstruatiepatroon is veranderd of als ze denkt zwanger te zijn, moeten de volgende maatregelen genomen worden:

- De behandeling met Thalidomide Celgene moet onmiddellijk worden gestopt (dit geldt voor vrouwelijke patiënten).
- De patiënte of de partner van de patiënt moet een zwangerschapstest ondergaan.
- Indien de zwangerschapstest positief is, moet de vrouw voor aanvullend onderzoek en advies verwezen worden naar een arts die ervaren is in de teratologie.

Elke positieve zwangerschapstest of elk vermoeden van foetale blootstelling aan Thalidomide Celgene moet onmiddellijk aan de regelgevende overheid (langs de gebruikelijke weg voor het melden van bijwerkingen) en aan de dienst geneesmiddelenbewaking van Celgene gemeld worden. Uw “informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars” bevat een “zwangerschapsmeldingsformulier” dat u hiervoor dient te gebruiken.

1.2 Andere mogelijke bijwerkingen van Thalidomide Celgene

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Thalidomide Celgene te melden aan de afdeling “Vigilantie” van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02 528 40 01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van de firma Celgene bvba/sprl via volgende coördinaten:

Celgene bvba/sprl
Parc de l’Alliance
Building D-E, Bloc E1
Place du Luxembourg 1
B-1420 Braine l’Alleud
Tel : +32 2 793 48 21
Fax : +32 2 793 49 26
e-mail: drugsafety-belux@celgene.com

Naast teratogene effecten vertoont Thalidomide Celgene nog andere mogelijke bijwerkingen die uw patiënt moet kennen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPK) van Thalidomide Celgene voor volledige informatie over de bijwerkingen en aanbevolen voorzorgen. Het betreft de volgende bijwerkingen:

Myocardinfarct:

Myocardinfarct (MI) is gerapporteerd bij patiënten die thalidomide kregen, voornamelijk bij patiënten met bekende risicofactoren. Patiënten met bekende risicofactoren voor MI - inclusief eerdere trombose - dienen nauwlettend te worden gevolgd en er moeten stappen worden genomen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken.

Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen:

Patiënten die met thalidomide worden behandeld hebben een verhoogd risico van veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen (voornamelijk diepe veneuze trombose, longembolie, myocardinfarct en cerebrovasculair voorval).

Tromboprofylaxis wordt aanbevolen minstens tijdens de eerste vijf maanden behandeling, in het bijzonder bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. Profylactische antitrombotica, zoals heparines met een laag moleculair gewicht of vitamine K-antagonisten, worden aanbevolen. Het verdient aanbeveling om maatregelen voor tromboprofylaxis enkel te nemen na grondige evaluatie van de risico's van elke patiënt.

Gelijktijdige toediening van erytropoëtische middelen of voorgeschiedenis van trombo-embolieën kunnen ook het risico van trombo-embolie bij deze patiënten verhogen. Men dient maatregelen te nemen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken.

Patiënten met bekende risicofactoren, inclusief eerdere trombose, moeten nauwlettend worden gevolgd.

De patiënten moeten over dit risico worden ingelicht en moeten bedacht zijn op de tekenen en symptomen van trombo-embolie.

Indien zich bij de patiënt eender welk trombo-embolisch voorval voordoet, moet de behandeling met thalidomide onderbroken worden en moet een standaard anticoagulerende behandeling worden ingesteld. Eenmaal de patiënt gestabiliseerd is op anticoagulerende behandeling en de trombo-embolische verwikkeling behandeld werd, mag de behandeling met thalidomide aan de oorspronkelijke dosis hervat worden onder voorbehoud van een risicobatenanalyse. De patiënt zou de anticoagulerende behandeling moeten voortzetten tijdens de behandeling met thalidomide.

Perifere neuropathie:

Celgene moedigt u aan om elk geval van perifere neuropathie te melden via de specifieke formulieren «*perifere neuropathie*» in de informatiebrochure.

Perifere neuropathie is een zeer vaak voorkomende en mogelijk ernstige bijwerking in verband met behandeling met thalidomide, die kan aanleiding geven tot onomkeerbare letsels. Perifere neuropathie komt meestal voor na chronisch gebruik gedurende meerdere maanden en tijdens een fase 3 studie bedroeg de mediane tijd tot het optreden van een eerste voorval van neuropathie 42,3 weken. Dergelijke voorvallen werden echter ook gemeld na eerder kort gebruik.

Het is aanbevolen om de patiënt te onderwerpen aan een klinisch en neurologisch onderzoek alvorens een behandeling met thalidomide te starten en om regelmatige controles uit te voeren tijdens de behandeling. Geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze neuropathie kunnen veroorzaken, moeten met voorzichtigheid worden aangewend bij patiënten die thalidomide nemen. Indien de patiënt aan perifere neuropathie lijdt, is het aanbevolen de dosis en het doseerschema als volgt aan te passen:

Tabel 1 – Aanbevolen doseringsaanpassingen bij neuropathie in verband met Thalidomide Celgene

Ernst van de neuropathie	Doseringsaanpassing
Graad 1 (paresthesie, zwakte en / of areflexie zonder functieverlies)	De patiënt verder opvolgen door middel van klinisch onderzoek. Als de symptomen toenemen, is het raadzaam om een vermindering van de dosis te overwegen. Het is echter niet noodzakelijk dat een vermindering van de dosis tot een verbetering van de symptomen leidt.
Graad 2 (verminderde functie maar geen weerslag op de dagelijkse activiteiten)	De dosis verminderen of de behandeling onderbreken en de patiënt verder opvolgen door middel van klinisch en neurologisch onderzoek. De behandeling onderbreken als geen verbetering optreedt of als de neuropathie verder toeneemt. Als de neuropathie verdwijnt of afneemt tot Graad 1, mag de behandeling na risico-batenanalyse hernomen worden als de risico-batenanalyse positief is.
Graad 3 (verstoring van de dagelijkse activiteiten)	De behandeling onderbreken.
Graad 4 (invaliderende neuropathie)	De behandeling onderbreken.

Syncope en bradycardie:

Het is aanbevolen om het optreden van syncopes en bradycardie bij de patiënten op te volgen en het kan noodzakelijk zijn de dosis te verminderen of de behandeling stop te zetten.

Huidreacties:

Indien de patiënt op een bepaald ogenblik aan een toxische huidreactie lijdt, bijvoorbeeld Stevens-Johnson syndroom, moet de behandeling definitief worden gestopt.

Slaperigheid:

Thalidomide veroorzaakt vaak slaperigheid. Daarom is het aangeraden om Thalidomide Celgene in één enkele keer in te nemen bij het slapengaan. Het is raadzaam patiënten aan te bevelen omstandigheden te vermijden waarbij slaperigheid moeilijkheden kan veroorzaken en om medisch advies in te winnen alvorens andere geneesmiddelen in te nemen waarvan bekend is dat ze slaperigheid veroorzaken. Het is aanbevolen de patiënten op te volgen en het kan noodzakelijk zijn de dosis te verminderen.

Het is aanbevolen uw patiënten aan te moedigen om hun arts elke ongebruikelijke reactie of bijwerking van hun behandeling te melden. De hier opgesomde bijwerkingen worden eveneens beschreven in de «folder voor patiënten» en in de bijsluiters van Thalidomide Celgene die de patiënten zouden moeten meenemen en met de grootste aandacht lezen.

1.3 Verplichtingen voor gezondheidszorgbeoefenaars

Gezondheidszorgbeoefenaars moeten specifieke verplichtingen naleven bij het voorschrijven of afleveren van Thalidomide Celgene.

Voorschrijvende arts: u staat in voor de volgende punten:

- Uw patiënt kreeg volledige informatie over de risico's van Thalidomide Celgene.
- U hebt, samen met uw patiënt, het juiste «*Instemmingsformulier voor behandeling*» ingevuld alvorens het eerste voorschrift te verstrekken.
- Indien van toepassing: Uw patiënt gebruikt de gepaste maatregelen voor zwangerschapspreventie.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten een zwangerschapstest ondergaan. Deze moet negatief zijn vóór elk voorschrift dat u hen geeft.
- U vult een «*Voorschrijfautorisatieformulier*» in bij elk voorschrift of u vult de toepasselijke gegevens in de eRMA-applicatie in.
- U schrijft Thalidomide Celgene voor in overeenstemming met de maatregelen die beschreven zijn in deze folder en in de SPK.

Apothekers : u staat in voor de volgende punten:

- U controleert het «*Voorschrijfautorisatieformulier*» alvorens u Thalidomide Celgene aflevert. Dit formulier moet worden ondertekend (papieren versie) of worden gevalideerd in de eRMA-applicatie.
- U levert Thalidomide Celgene af in overeenstemming met de maatregelen die beschreven zijn in deze folder en in de SPK.
- U herinnert uw patiënten bij elke aflevering van Thalidomide Celgene aan de belangrijkste veiligheidsboodschappen

2. Informatie voor voorschrijvende artsen

2.1. Inleiding

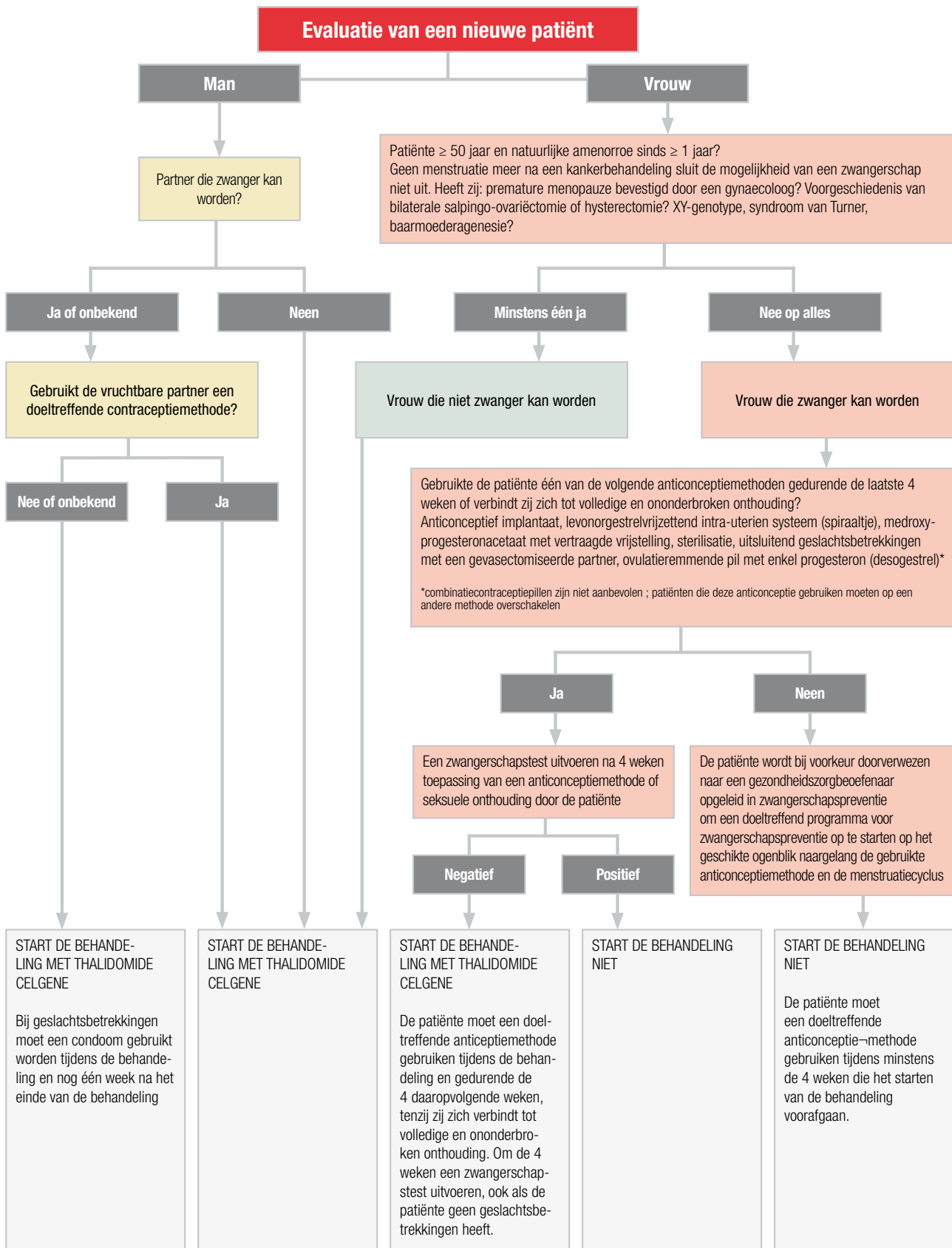
Als voorschrijvende arts speelt u een doorslaggevende rol door er voor te zorgen dat Thalidomide Celgene op een veilige en correcte manier gebruikt wordt.

U helpt uw patiënten vooral door u er van te vergewissen dat ze de risico's van inname van Thalidomide Celgene begrijpen en dat ze zich bewust zijn van hun verantwoordelijkheden om te voorkomen dat een foetus aan het geneesmiddel wordt blootgesteld. Bovendien is het mogelijk dat u hen het proces van het Thalidomide Celgene Risk Management Plan moet helpen begrijpen. Dit zorgt ervoor dat uw patiënten geen vertraging oplopen voor hun behandeling.

Indien u een patiënte voor aanvullend advies over zwangerschapspreventie of zwangerschapstests naar een vruchtbaarheidsspecialist (verloskundige of gynaecoloog bijvoorbeeld) verwijst, moet u er voor zorgen dat de specialist het Thalidomide Celgene Risk Management Plan kent.

U vindt een samenvatting van het Thalidomide Celgene Risk Management Plan op de laatste bladzijde van deze folder.

2.2. Algoritme voor de evaluatie van een nieuwe patiënt



FRM/THAL/004



2.3. Advies en voorlichting voor patiënten

Omwille van de verschillende risicogradaties, moet u andere informatie verstrekken aan mannen dan aan vrouwen en aan kinderen. U moet er voor zorgen dat uw patiënt alle verstrekte informatie begrijpt alvorens de patiënt zijn/haar rubriek van het “*Instemmingsformulier voor behandeling*” invult.

Gebruik de “*Folder voor de patiënt*” om alle relevante uitleg te geven. Er bevinden zich exemplaren van deze folder in uw “*informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars*”. U kunt gratis extra exemplaren bekomen bij Celgene BeLux via het algemeen nummer: +32 2 793 48 11.

2.4. Advies specifiek voor vrouwelijke patiënten

U moet uw vrouwelijke patiënten inlichten over de risico's en voordelen van behandeling met Thalidomide Celgene, waaronder het risico op congenitale afwijkingen en de andere bijwerkingen en moet hen de belangrijke voorzorgen in verband met deze behandeling aangeven.

Studies bij dieren hebben aangetoond dat Thalidomide Celgene wordt uitgescheiden met de moedermelk maar het is niet geweten of dit ook het geval is bij de mens. Het is dus raadzaam de borstvoeding te onderbreken tijdens een behandeling met Thalidomide Celgene.

2.4.1 Vrouwen die wel en niet zwanger kunnen worden

Om uw vrouwelijke patiënten de juiste informatie te verstrekken over de voorzorgen die zij moeten nemen tijdens inname van Thalidomide Celgene, is het belangrijk dat u bepaalt of ze al dan niet vruchtbaar zijn.

• **Vrouwen die niet zwanger kunnen worden omvatten:**

- vrouwen \geq 50 jaar en sinds \geq 1 jaar in natuurlijke amenorree, die niet het gevolg is van een behandeling tegen kanker.
- of vrouwen met:
 - premature menopauze bevestigd door een gynaecoloog;
 - eerdere bilaterale salpingo-ovariëctomie of hysterectomie;
 - XY-genotype, syndroom van Turner, baarmoederagenesie.

- **Vrouwen die zwanger kunnen worden** zijn alle overige vrouwen die menstrueren of perimenopauzaal zijn, zelfs vrouwen die zich onthouden van geslachtsgemeenschap.

Als uw patiënte een meisje of adolescente is, denk er dan aan dat Thalidomide Celgene niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Indien u beslist om een kind of adolescente met Thalidomide Celgene te behandelen, zijn alle voorwaarden van het Risk Management Plan van toepassing. Naargelang de leeftijd van de patiënte, moet u zorgvuldig nagaan hoe u de voorlichting en het advies betreffende maatregelen voor zwangerschapspreventie zult aanpakken en nagaan wanneer de ouder(s) of voogd van de patiënte hierbij worden betrokken. Het is raadzaam er aan te denken dat er mogelijkheid van zwangerschap is bij meisjes vanaf de leeftijd van 8 jaar (aanvaarde ondergrens voor leeftijd van menarche).

2.4.2 Zwangerschapspreventie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten de noodzaak van het voorkomen van een zwangerschap begrijpen en deze patiënten moeten aangepast advies krijgen over het gebruik van maatregelen voor zwangerschapspreventie telkens zij een voorschrift krijgen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens minstens vier weken vóór de behandeling, gedurende de behandeling, zelfs indien de inname van Thalidomide Celgene onderbroken wordt, en tijdens ten minste vier weken na het stoppen van de behandeling met Thalidomide Celgene. Deze preventie maatregelen moeten nageleefd worden, tenzij de patiënte zich ertoe verbindt zich absoluut en ononderbroken te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap en dit maandelijks aan haar arts herbevestigt.

Als uw patiënte niet regelmatig een anticonceptiemethode toepast, moet zij verwezen worden naar een daarvoor opgeleide gezondheidszorgbeoefenaar voor advies over het instellen van een anticonceptiemethode.

De volgende anticonceptiemethoden zijn doeltreffend:

- Subcutaan hormonaal implantaat;
- Levonorgestrelvrijzettend intra-uterien systeem (hormonaal spiraaltje);
- Depotinjectie met medroxyprogesteronacetaat;
- Sterilisatie door afsluiting van de eileiders;
- Geslachtsgemeenschap uitsluitend met een mannelijke partner die een vasectomie ondergaan heeft. De vasectomie moet bevestigd zijn door twee negatieve sperma-analyses;
- Ovulatiereemmende pillen met enkel progesteron (nl. desogestrel).

Vanwege het verhoogde risico van veneuze trombo-embolie bij patiënten met multipel myeloom, wordt een orale combinatiepil niet aanbevolen als anticonceptiemiddel. Indien een patiënte op dit moment orale combinatieanticonceptie gebruikt, is het raadzaam deze stop te zetten om over te schakelen op een van de bovengenoemde effectieve methoden. Het risico op veneuze trombo-embolie duurt tot vier à zes weken na stopzetting van de orale combinatieanticonceptie.

Als uw patiënte tijdens haar behandeling met Thalidomide Celgene haar anticonceptiemethode moet wijzigen of stopzetten, moet zij begrijpen dat zij dit eerst moet bespreken met:

- De arts die haar anticonceptiemethode voorschrijft;
- De arts die haar Thalidomide Celgene voorschrijft.

Indien een vrouw die zwanger kan worden tijdens haar behandeling met Thalidomide Celgene heteroseksuele geslachtsgemeenschap heeft gehad zonder een anticonceptiemethode toe te passen of om een bepaalde reden denkt zwanger te zijn, moet ze de behandeling stoppen en onmiddellijk haar arts raadplegen.

2.4.3 Zwangerschapstests

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zwangerschapstest ondergaan alvorens u hen een voorschrift geeft. Dit kan voor sommige patiënten gênant zijn en dit moet mogelijk voorzichtig worden aangepakt. Een zwangerschapstest is nodig, zelfs als de patiënte geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap heeft gehad sinds haar vorige zwangerschapstest. Bijzondere aandacht is vereist als u dit met meisjes bespreekt.

De zwangerschapstest moet een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml hebben. De test moet door een gezondheidszorgbeoefenaar uitgevoerd worden en het resultaat moet negatief zijn alvorens een behandeling met Thalidomide Celgene mag voorgeschreven worden. Een niet eenduidige urinezwangerschapstest moet door een bloedonderzoek bevestigd worden.

De zwangerschapstest moet plaatsvinden tijdens de raadpleging waarin ook Thalidomide Celgene wordt voorgeschreven of binnen de drie daaraan voorafgaande dagen. Nieuwe zwangerschapstests moeten tijdens de behandeling met Thalidomide Celgene om de vier weken uitgevoerd worden en er moet een laatste test plaatsvinden vier weken na het einde van de behandeling.

Er moet onmiddellijk een zwangerschapstest uitgevoerd worden als een patiënte laatstijdig menstrueert, abnormale menstruatiebloedingen heeft, als zij onbeschermde heteroseksuele geslachtsgemeenschap heeft gehad of als zij denkt zwanger te kunnen zijn.

Als een patiënte een positieve zwangerschapstest heeft, moet u:

- Onmiddellijk de behandeling met thalidomide stoppen.
- De patiënte voor onderzoek en advies verwijzen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in de teratologie.
- Het *“Zwangerschapmeldingsformulier”* invullen dat zich bevindt in de *“Informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars”* en het opsturen naar de dienst geneesmiddelenbewaking van Celgene BeLux.
- De zwangerschap melden aan de regelgevende overheid (langs de gebruikelijke weg voor het melden van bijwerkingen).

2.5. Advies specifiek voor mannelijke patiënten

U moet uw mannelijke patiënten inlichten over de risico's en voordelen van behandeling met Thalidomide Celgene, waaronder het risico op aangeboren afwijkingen en de andere bijwerkingen en hen wijzen op de belangrijke voorzorgen in verband met inname van deze behandeling.

De patiënten moeten worden ingelicht over de noodzaak om geen sperma te doneren tijdens de behandeling of gedurende één week na het einde van de behandeling.

2.5.1 Zwangerschapspreventie

Omdat thalidomide in sperma terecht komt, moet aan de mannelijke patiënten gezegd worden dat ze een condoom moeten gebruiken bij elke heteroseksuele geslachtsgemeenschap met een zwangere vrouw of een partner die zwanger kan worden en die geen doeltreffende anticonceptiemethode gebruikt. Zij moeten een condoom gebruiken gedurende de behandeling en nog één week na het einde van de behandeling.

Als uw patiënt een adolescent is, denk er dan aan dat Thalidomide Celgene niet wordt aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Indien u beslist om een kind of adolescent met Thalidomide Celgene te behandelen, zijn alle voorwaarden van Risk Management Plan van toepassing. Naargelang de leeftijd van de patiënt, moet u zorgvuldig nagaan hoe u de voorlichting en het advies betreffende maatregelen voor zwangerschapspreventie zult aanpakken en nagaan wanneer de ouder(s) of voogd van de patiënt hierbij worden betrokken.

Als de partner van een mannelijke patiënt zwanger wordt, moet hij zijn arts meteen op de hoogte brengen.

2.6. Advies voor alle patiënten

Patiënten moeten ingelicht worden dat zij gedurende de behandeling en één week na het stopzetten van de behandeling geen bloed mogen geven.

Als zij de behandeling stopzetten, moeten zij alle niet-gebruikte capsules Thalidomide Celgene naar de apotheker terugbrengen.

De patiënten moeten ook begrijpen dat hun Thalidomide Celgene uitsluitend voor hen is bestemd en dat:

- Zij die aan niemand anders mogen geven, zelfs niet als deze persoon gelijkaardige symptomen heeft;
- Het op een veilige plaats bewaard moet worden zodat niemand anders de capsules per ongeluk kan innemen;
- Het buiten het bereik van kinderen moet worden gehouden.

2.7. Checklist voor informatie die aan patiënten moet worden verstrekt

Deze checklist is bedoeld om u te helpen patiënten te informeren en begeleiden voordat zij met de behandeling beginnen, om ervoor te zorgen dat het medicijn veilig en correct wordt gebruikt. Selecteer de relevante kolom voor de risicocategorie van de patiënt en raadpleeg de gepresenteerde informatieberichten.

Heeft u uw patiënt(e) geïnformeerd :

	Mannen	Vrouwen die niet zwanger kunnen worden	Vrouwen die zwanger kunnen worden
Over het risico op teratogeniciteit voor het ongeboren kind ?			
Over de noodzaak van doeltreffende anticonceptie of absolute en ononderbroken onthouding gedurende minstens vier weken vóór het starten van de behandeling, tijdens de volledige behandelingsduur, zelfs indien de inname onderbroken wordt, en gedurende nog minstens vier weken na het einde van de behandeling?	N.V.T.	N.V.T.	
Dat zelfs vrouwen met amenorree anticonceptie moeten toepassen ?	N.V.T.	N.V.T.	
Over effectieve anticonceptiemethoden die de patiënte of de partner van de patiënt kan gebruiken?		N.V.T.	
Over de mogelijke gevolgen van zwangerschap alsook de noodzaak om de behandeling te stoppen en snel een arts te raadplegen bij risico op zwangerschap ?		N.V.T.	
Dat hij een condoom moet gebruiken tijdens de volledige behandelingsduur, zelfs indien de inname onderbroken wordt en tot één week na het einde van de behandeling als zijn partner een vrouw is die zwanger kan worden ?		N.V.T.	N.V.T.
Dat hij/ze zijn/haar geneesmiddel niet aan iemand anders mag geven ?			
Dat hij/ze ongebruikte capsules naar de apotheek moet terugbrengen ?			
Dat hij/ze geen bloed mag geven zolang hij/ze Thalidomide Celgene inneemt en tot één week na het einde van de behandeling ?			

Kan u bevestigen dat uw patiënt(e)

	Mannen	Vrouwen die niet zwanger kunnen worden	Vrouwen die zwanger kunnen worden
Werd doorverwezen voor zwangerschapspreventie indien nodig ?	N.V.T.	N.V.T.	
In staat is de anticonceptiemaatregelen na te leven ?		N.V.T.	
Aanvaardt om een zwangerschapstest te ondergaan om de vier weken ?	N.V.T.	N.V.T.	
Een negatieve zwangerschapstest hebben vóór het starten van de behandeling, zelfs als zij zich engageert tot volledige en ononderbroken onthouding ?	N.V.T.	N.V.T.	

2.8. Voorschrijven van Thalidomide Celgene

Alvorens het eerste voorschrift af te leveren, moet u:

- Uw patiënt voorlichten over het veilig gebruik van Thalidomide Celgene in overeenstemming met de maatregelen die beschreven staan in deze folder en in de SPK;
- Schriftelijke toestemming bekomen (door middel van het juiste “Instemmingsformulier voor behandeling”) dat de patiënt deze informatie gekregen en begrepen heeft (als u de eRMA-applicatie gebruikt, druk dan het «Instemmingsformulier voor behandeling» af);
- Één exemplaar van de schriftelijke bevestiging bewaren en één exemplaar aan de patiënt geven.

Bij elk voorschrift van Thalidomide Celgene moet u voor de patiënt een «Voorschrijfautorisatieformulier» invullen. Ofwel gebruikt u de eRMA-applicatie (het formulier wordt vervolgens online ingediend bij de apotheker), ofwel gebruikt u het papieren formulier, in dit geval is de bovenste kopie voor de apotheker en moet u de onderste kopie, die de volgende gegevens bevat, bewaren:

- Bevestiging dat de patiënt werd voorgelicht over het veilig gebruik van Thalidomide Celgene;
- Categorie van de patiënt (vrouw die zwanger kan worden, vrouw die niet zwanger kan worden of man);
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: datum en resultaat van de zwangerschapstest.

De voorschriften van Thalidomide Celgene moeten voor vrouwen die zwanger kunnen worden beperkt worden tot 4 weken behandeling en er is een nieuw voorschrift vereist voor verdere behandeling. Idealiter gebeuren de zwangerschapstest, het voorschrift en het afleveren op dezelfde dag. Thalidomide mag ten laatste 7 dagen na het voorschrift worden afgeleverd.

Voor alle andere patiënten moeten de voorschriften Thalidomide Celgene beperkt zijn tot 12 weken behandeling en is een nieuw voorschrift vereist voor verdere behandeling.

Als u de eRMA-toepassing gebruikt, wordt het formulier automatisch beperkt tot het aantal voorschriften dat overeenkomt met de hierboven genoemde voorschrijftermijn. Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, worden alleen de formulieren met een geldige datum voor de zwangerschapstest gevalideerd.

2.8.1 Opgvolgraadplegingen

- **Hernieuwde of latere voorschriften:** de patiënt moet terugkeren voor elk herhalingsvoorschrift van Thalidomide Celgene. U mag een behandeling van maximaal vier weken voorschrijven aan vrouwen die zwanger kunnen worden, of een behandeling van maximaal twaalf weken voor alle overige patiënten.

Behandeling met Thalidomide Celgene moet worden ingesteld en opgevolgd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met behandeling met immunomodulators of chemotherapeutica en die de risico's van behandeling met thalidomide en de noodzakelijke opvolging ten volle begrijpt.

Wanneer een patiënt verwezen wordt of op consultatie gaat naar een andere voorschrijver, dient de oorspronkelijke voorschrijver de nieuwe voorschrijver te contacteren om hem/haar te informeren over de noodzaak van het bekomen van een “Informatiebrochure bestemd voor de gezondheidszorgbeoefenaars” van Celgene alvorens Thalidomide Celgene kan worden voorgeschreven.

- **Zwangerschapstests:** vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een nieuwe zwangerschapstest ondergaan, zelfs als de patiënte geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap heeft gehad sinds de laatste zwangerschapstest. Aanvullende informatie over deze tests staan in de rubriek over zwangerschapstests.
- **Raadgevingen voor en opvolging van de zwangerschapspreventie:** u dient alle raadgevingen met betrekking tot de risico's geassocieerd aan de inname van Thalidomide Celgene en alle raadgevingen met betrekking tot de zwangerschapspreventie te herhalen

3. Informatie bestemd voor apothekers

3.1 Inleiding

Als apotheker speelt u een doorslaggevende rol om te verzekeren dat Thalidomide Celgene op een veilige en correcte manier gebruikt wordt.

3.2 Bestellen van Thalidomide Celgene

Thalidomide Celgene is onderworpen aan een gecontroleerd distributiesysteem.

Thalidomide Celgene kan rechtstreeks bij Celgene worden besteld, via telefoon, fax of e-mail aan de hand van de volgende contactgegevens:

Fax: 02 793 49 99 - Tel : 02 793 48 88 - E-mail: customerservices-belux@celgene.com

Voor ziekenhuizen kunnen bestellingen ook via de eRMA-applicatie worden geplaatst.

Het is mogelijk om een minimale voorraad te houden als “werkvoorraad” om het mogelijk te maken het geneesmiddel onmiddellijk na de consultatie bij de arts met de patiënt mee te geven (zie 3.2.5).

3.2.1 Afleveren van Thalidomide Celgene

U mag Thalidomide Celgene uitsluitend afleveren als de voorschrijvende arts het «*Voorschrijfautorisatieformulier*» (papieren formulier of in eRMA-applicatie) heeft ingevuld. Dat moet de volgende gegevens bevatten:

- Bevestiging dat de patiënt voorgelicht werd over het veilig gebruik van Thalidomide Celgene;
- Risicocategorie van de patiënt (vrouw die zwanger kan worden, vrouw die niet zwanger kan worden of man);
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: datum en resultaat van de zwangerschapstest.

Indien één van deze gegevens ontbreekt, moet u de arts ter controle contacteren alvorens het geneesmiddel af te leveren.

U moet een kopie van het «*Voorschrijfautorisatieformulier*» sturen aan Celgene.

U moet het «*Voorschrijfautorisatieformulier*» 10 jaar bewaren.

Als u de eRMA-toepassing gebruikt, wordt het «*Voorschrijfautorisatieformulier*» automatisch opgeslagen.

Idealiter zouden voor vrouwen die zwanger kunnen worden de zwangerschapstest, het verstrekken van een voorschrift en het afleveren van het geneesmiddel dezelfde dag moeten plaatsvinden. Het afleveren van Thalidomide Celgene zou ten laatste zeven dagen na het voorschrift mogen gebeuren.

3.2.2 Advies betreffende het afleveren

- Controleer of u ongeschonden blisters Thalidomide Celgene aflevert; de capsules mogen niet uit de blisterverpakkingen gehaald worden om in een fles verpakt te worden.

- Aan vrouwen die zwanger kunnen worden mag u voor elk voorschrift maximaal de hoeveelheid geneesmiddel afleveren die volstaat voor vier weken behandeling. Alle andere patiënten mogen twaalf weken behandeling krijgen.
- Licht alle personeel in uw apotheek in over de procedures voor het afleveren van Thalidomide Celgene.
- Vraag de patiënten om alle niet-gebruikte capsules Thalidomide Celgene naar de apotheek terug te brengen. Apotheken moeten de door patiënten teruggebrachte, niet-gebruikte capsules Thalidomide Celgene voor vernietiging terugnemen en moeten de richtlijnen voor goede farmaceutische praktijken inzake vernietiging van gevaarlijke geneesmiddelen naleven.

3.2.3 Voorlichting van patiënten

Vergeet niet de patiënt te herinneren aan de belangrijkste instructies over het veilig gebruik van dit geneesmiddel telkens u Thalidomide Celgene aflevert.

3.2.4 Hernieuwing van voorschriften

U mag geen capsules Thalidomide Celgene die overeenstemmen met het volgende voorschrift op voorhand aan een patiënt afleveren. Herhalingsvoorschriften mogen uitsluitend uitgevoerd worden als de voorschrijvende arts het «Voorschrijfautorisatieformulier» correct heeft ingevuld en u moet de patiënt herinneren aan de belangrijkste instructies over het veilig gebruik van het geneesmiddel.

3.2.5 Bestelling en houden van een minimale voorraad

Het is mogelijk om een minimale voorraad te bestellen en te houden als “werkvoorraad” in functie van het aantal patiënten die behandeld worden met Thalidomide Celgene, om het mogelijk te maken het geneesmiddel onmiddellijk na de consultatie bij de arts met de patiënt mee te geven.

Deze minimale voorraad wordt opnieuw aangevuld naargelang de “Voorschrijfautorisatieformulieren” worden opgestuurd (vb. gegroepeerd per week) naar Celgene, die de bestelling zal uitvoeren op basis van het totaal aantal doosjes aangeduid op de formulieren.

Hiertoe moet een formulier voor het bestellen van een minimale voorraad worden ingevuld door de apotheker.

4. Risk Management Program van Thalidomide Celgene in een oogopslag

Celgene BeLux heeft een systeem voor gecontroleerde distributie opgezet om foetale blootstelling aan thalidomide te vermijden. Dit systeem zorgt er voor dat enkel artsen en apothekers die het RMP hebben gekregen Thalidomide Celgene kunnen voorschrijven/ afleveren en dat ze op de lijst staan van artsen/ apothekers die Celgene bevoegd acht.

Onderstaande tabel vat de verschillende taken samen die door de verschillende betrokkenen moeten worden uitgevoerd:

Proces	Betrokkene	Rol
1	Patiënt	<ul style="list-style-type: none"> Meldt zich aan bij de arts
2	Arts	<ul style="list-style-type: none"> Bepaalt de categorie van de patiënt (man, vrouw die zwanger kan worden of vrouw die niet zwanger kan worden) Bezorgt de nodige raadgevingen volgens de categorie van de patiënt Indien een vrouw die zwanger kan worden: bepaalt of ze doeltreffende anticonceptie gebruikt. Indien ja, ga naar volgende stap. Indien nee, doorverwijzing naar gepaste geneesheer-specialist. Gaat enkel over tot volgende stap na te hebben vastgesteld dat zij doeltreffende anticonceptie gebruikt sinds minstens 4 weken. Voert een zwangerschapstest uit bij patiënten die zwanger kunnen worden en controleert of het resultaat negatief is. Geeft de patiënt de "Folder bestemd voor patiënten". Bekomt instemming voor behandeling door middel van het formulier dat ondertekend wordt door zowel de arts als de patiënt. Bewaart het ingevulde "Instemmingsformulier voor behandeling" in het dossier van de patiënt en geeft een exemplaar aan de patiënt. Maakt een voorschrift voor Thalidomide Celgene Vult het "Voorschrijfautorisatieformulier" (papieren formulier of in eRMA-applicatie) in met de risicocategorie van de patiënt, bevestiging dat anticonceptieadvies werd gegeven, de datum en het resultaat van de zwangerschapstest en de indicatie voor behandeling. De arts geeft een uniek identificatienummer (in de eRMA-applicatie wordt dit nummer automatisch gegenereerd) en vermeldt dat op het "Voorschrijfautorisatieformulier" en in de "Voorschrifteninventaris". De arts bewaart het onderste exemplaar van het "Voorschrijfautorisatieformulier" in het dossier en geeft het bovenste exemplaar, samen met het voorschrift, aan de patiënt.
3	Patiënt	<ul style="list-style-type: none"> Biedt zich in de apotheek aan met het voorschrift en het bovenste exemplaar van het "Voorschrijfautorisatieformulier".

Proces	Betrokkene	Rol
4	Apotheker	<p>Minimale voorraad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien gewenst, vult het formulier voor het bestellen van een minimale voorraad in en stuurt dit naar Celgene <p>Afleveren aan de patiënt na ontvangst van een papieren "Voorschrijfautorisatieformulier".</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controleert of het uniek identificatienummer van de patiënt op het "Voorschrijfautorisatieformulier" vermeld staat. • Controleert op het "Voorschrijfautorisatieformulier" of de risicocategorie van de patiënt door de voorschrijvende arts bepaald werd en of voor elk type patiënt de gepaste stappen werden gevolgd. De apotheker controleert ook of de verklaring van de voorschrijvende arts ingevuld werd. • Stuurt het "Voorschrijfautorisatieformulier" naar Celgene : Fax: 02 793 49 99 E-mail: customerservices-belux@celgene.com • Bewaart het "Voorschrijfautorisatieformulier" gedurende 10 jaar. <p>Afleveren aan de patiënt na ontvangst van een "Voorschrijfautorisatieformulier" via de eRMA-applicatie (alleen ziekenhuizen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valideert het "Voorschrijfautorisatieformulier" en plaatst de bestelling rechtstreeks bij Celgene via de eRMA-applicatie
5	Celgene	<ul style="list-style-type: none"> • Controleert of de voorschrijvende arts opgenomen is in de lijst van bevoegde artsen. Als dat niet zo is, wordt de training van de voorschrijvende arts georganiseerd. • Controleert of de apotheker opgenomen is in de lijst van bevoegde apothekers. Als dat niet zo is, wordt de training van de apotheker georganiseerd. • Controleert of de voorschrijvende arts en de apotheker het "Voorschrijfautorisatieformulier" ondertekend hebben. • Bewaart een exemplaar van het "Voorschrijfautorisatieformulier".