

Anhang gemäß Art. 127a

**Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung
des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind**

Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind

Die Mitgliedstaaten müssen sicherstellen, dass alle im Folgenden beschriebenen Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden.

1. Die Mitgliedstaaten haben die Einzelheiten eines kontrollierten Vertriebssystems mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechend den nationalen Bestimmungen und Gesundheitssystemen abzustimmen und ein solches Programm vor der Markteinführung des Arzneimittels national umzusetzen, damit sichergestellt wird, dass:
 - vor der Verschreibung allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die beabsichtigen, Thalidomid LIPOMED zu verschreiben (und im Einverständnis mit der zuständigen nationalen Behörde abzugeben), eine Materialsammlung für Angehörige der Gesundheitsberufe zugeht, die Folgendes enthält:
 - Informationsbroschüren für medizinisches Fachpersonal mit Anforderungen an den Algorithmus zur Patientenbeurteilung, an Schwangerschaftstests und in Bezug auf Verhütung
 - Formulare zur Einleitung der Behandlung und/oder ein gleichwertiges Instrument für gebärfähige Frauen, nicht gebärfähige Frauen und männliche Patienten
 - Informationsbroschüren für Patienten (Frauen und Männer)
 - Patientenkarten und/oder gleichwertige Materialien
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Packungsbeilage sowie Etikettierung
 - Materialien und Informationen zur Meldung von Schwangerschaften
 - Formulare zur Meldung unerwünschter Nebenwirkungen
2. Die Mitgliedstaaten haben geeignete Maßnahmen zu ergreifen, damit sichergestellt wird, dass:
 - die maximale Behandlungsdauer pro Verschreibung
 - 4 Wochen für gebärfähige Frauen
 - 12 Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen beträgt;
 - die Verschreibung nur innerhalb von 7 Tagen ab Ausstellung des Rezepts eingelöst werden darf.
3. Die Mitgliedstaaten haben sicherzustellen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in ihrem Zuständigkeitsbereich ein Schwangerschaftspräventionsprogramm (PPP) durchführt. Die Einzelheiten der Durchführung des PPP sind mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzustimmen und vor dem Inverkehrbringen des Arzneimittels umzusetzen.
4. Die Mitgliedstaaten müssen die nationale Umsetzung des Patientenkartensystems regeln.
5. Die Mitgliedstaaten müssen sicherstellen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Informationsmaterialien der nationalen Patientenorganisation oder, falls eine solche Organisation nicht vorhanden ist oder nicht einbezogen werden kann, einer entsprechenden Patientengruppe zur Überprüfung zur Verfügung stellt. Die einbezogenen Patienten sollten gegenüber der Geschichte von Thalidomid möglichst unbefangen sein. Die Ergebnisse der Anwendertests sind der zuständigen nationalen Behörde zur Verfügung zu stellen und die endgültigen Materialien auf nationaler Ebene zu validieren.
6. Vor der Markteinführung müssen die Mitgliedstaaten mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Folgendes abzustimmen:
 - Die geeignetsten Strategien, um den Off-Label-Gebrauch innerhalb des jeweiligen Mitgliedstaats zu überwachen
 - Die Erhebung von detaillierten Daten, um Kenntnisse über die demografische Zusammensetzung der Zielpopulation, das Anwendungsgebiet und die Anzahl der

gebärfähigen Frauen zu erlangen, sodass der Off-Label-Gebrauch innerhalb des jeweiligen Mitgliedstaats genau überwacht werden kann

- Die Einrichtung nationaler Maßnahmen, um die Zuverlässigkeit und die Einhaltung des PPP beurteilen zu können

7. Die Mitgliedstaaten haben sicherzustellen, dass die folgenden Schlüsselemente in den entsprechenden Materialien (Schlüsselemente der Materialsammlung für Angehörige der Gesundheitsberufe) enthalten sind:

a) Informationsbroschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Geschichte von Thalidomid, Hintergrundinformationen zu Thalidomid Lipomed und dessen zugelassenem Anwendungsgebiet
- Dosierung
- Verschreibung entsprechend den Dosierungsschemata für die zugelassene Indikation für eine maximale Behandlungsdauer von:
 - 4 Wochen Behandlung für gebärfähige Frauen
 - 12 Wochen Behandlung für Männer und nicht gebärfähige Frauen
- Informationen zur Teratogenität und zur Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
- Anweisung zur Handhabung der Blister oder Filmtabletten von Thalidomid Lipomed für Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte
- Auflagen für das medizinische Fachpersonal, das beabsichtigt, Thalidomid Lipomed zu verschreiben oder abzugeben; dazu zählen:
 - die Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung und Beratung der Patienten
 - die Sicherstellung, dass Patienten in der Lage sind, die Auflagen für eine sichere Anwendung von Thalidomid zu erfüllen
 - die Bereitstellung geeigneter Informationsmaterialien für die Patienten
 - die Meldung jeder Schwangerschaft und jedes unerwünschten Ereignisses an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die örtliche Gesundheitsbehörde (falls für den Mitgliedstaat zutreffend) mittels der bereitgestellten Formulare
- Für alle Patienten relevante Sicherheitshinweise
 - Anleitung zur Vermeidung von Medikationsfehlern (mögliche Verwechslung mit dem Referenzarzneimittel)
 - Beschreibung von und Umgang mit ischämischer Herzkrankheit (einschließlich Myokardinfarkt)
 - Hinweise zur Entsorgung des nicht verbrauchten Arzneimittels
 - Warnhinweis, dass während der Behandlung (einschließlich während Einnahmeunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung kein Blut gespendet werden darf
- Ablaufschema für die Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Dieses dient der Einstufung der Patientinnen und soll bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung und von Schwangerschaftstests helfen.
- Informationen zum Schwangerschaftspräventionsprogramm
 - Definition des Begriffes „gebärfähige Frauen“ und Beschreibung von Maßnahmen, die der verschreibende Arzt treffen sollte, falls er sich nicht sicher ist
 - Informationen darüber, was „zuverlässige Empfängnisverhütung“ bedeutet
 - Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Auflage zur Empfängnisverhütung, Definition und Notwendigkeit geeigneter kontrazeptiver Methoden
 - Dass die Patientin, falls sie die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss:
 - den Arzt, der die Empfängnisverhütung verordnet, darüber zu informieren hat, dass sie Thalidomid einnimmt
 - den Arzt, der Thalidomid verschreibt, darüber zu informieren hat, dass sie ihre Verhütungsmethode beendet oder geändert hat
 - Notwendigkeit der Durchführung von Schwangerschaftstests
 - Hinweise zu geeigneten Tests
 - Häufigkeit, mit der sie durchzuführen sind (vor Beginn, monatlich während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung)
 - Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft die Einnahme von Thalidomid unverzüglich abgebrochen werden muss

- Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft unverzüglich der behandelnde Arzt zu verständigen ist
- Sicherheitshinweise für Männer
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Hinweis, dass Thalidomid in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden kann und dass Kondome zu verwenden sind, wenn die Sexualpartnerin schwanger ist oder es sich um eine gebärfähige Frau handelt, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, wenn die Partnerin schwanger wird, und dass beim Geschlechtsverkehr immer ein Kondom zu verwenden ist
 - Hinweis, während der Thalidomid-Behandlung (einschließlich während Einnahmeunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung keinen Samen zu spenden
- Notwendigkeit, eine Schwangerschaft zu melden
 - Anweisung, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft bei einer Patientin die Einnahme von Thalidomid unverzüglich abgebrochen werden muss
 - Notwendigkeit, dass die Patientin zur Untersuchung und Beratung an einen auf dem Gebiet der Teratologie spezialisierten oder hierin erfahrenen Arzt überwiesen wird
 - Ausfüllen des in der „Materialsammlung für Angehörige der Heilberufe“ befindlichen Formblatts zur Meldung einer Schwangerschaft
 - Lokale Kontaktdaten zur Meldung bei Verdacht auf eine Schwangerschaft

b) Formblätter zum Therapiebeginn und/oder vergleichbare Hilfsmittel

- Für den Therapiebeginn werden 3 Arten von Formblättern und/oder vergleichbaren Hilfsmitteln vorliegen:
 - für gebärfähige Frauen
 - für nicht gebärfähige Frauen
 - für männliche Patienten
- Alle Formblätter zum Therapiebeginn und/oder vergleichbare Hilfsmittel werden die folgenden Bestandteile enthalten:
 - Warnhinweis zur Teratogenität
 - Patienten erhalten vor Einleitung der Behandlung eine angemessene Beratung
 - Datum der Beratung
 - Einverständniserklärung des Patienten bezüglich des Risikos von Thalidomid und der Maßnahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
 - Patientenangaben, Unterschrift und Datum
 - Name des verschreibenden Arztes, Unterschrift und Datum
 - Ziel dieses Dokuments wie im Schwangerschaftsverhütungsprogramms angegeben: „Das Ziel des Formblatts zum Therapiebeginn ist der Schutz der Patientin/des Patienten und – falls zutreffend – des Fetus, indem sichergestellt wird, dass die Patientinnen und Patienten das Risiko der Teratogenität und anderer mit der Einnahme von Thalidomid im Zusammenhang stehender Nebenwirkungen vollständig verstehen und ausreichend darüber informiert sind. Das Formblatt ist kein Vertrag und entbindet niemanden von seiner/ihrer Verantwortung hinsichtlich der sicheren Anwendung des Arzneimittels und der Verhinderung einer fetalen Exposition.“
- Formblätter zum Therapiebeginn und/oder vergleichbare Hilfsmittel für gebärfähige Frauen werden Folgendes enthalten:
 - Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Dass die Patientin, falls sie schwanger ist oder plant, schwanger zu werden, Thalidomid nicht einnehmen darf
 - Notwendigkeit der ununterbrochenen Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung
 - Dass die Patientin, falls sie die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss:
 - den Arzt, der die Empfängnisverhütung verordnet, darüber informieren muss, dass sie Thalidomid einnimmt
 - den Arzt, der Thalidomid verschreibt, darüber informieren muss, dass sie ihre Verhütungsmethode beendet oder geändert hat
 - Notwendigkeit der Durchführung von Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung, mindestens alle 4 Wochen während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung
 - Notwendigkeit, die Einnahme von Thalidomid bei Verdacht einer Schwangerschaft sofort abzubrechen

- Notwendigkeit, den behandelnden Arzt bei Verdacht einer Schwangerschaft umgehend zu kontaktieren
- Hinweis, dass das Arzneimittel mit keiner anderen Person geteilt werden darf
- Hinweis, dass während der Thalidomid-Behandlung (einschließlich während Einnahmeunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung kein Blut gespendet werden darf
- Hinweis, dass nicht verwendetes Arzneimittel nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben ist
- Formblätter zum Therapiebeginn und/oder vergleichbare Hilfsmittel für nicht gebärfähige Patientinnen werden Folgendes enthalten:
 - Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Hinweis, dass das Arzneimittel mit keiner anderen Person geteilt werden darf
 - Hinweis, dass während der Thalidomid-Behandlung (einschließlich während Einnahmeunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung kein Blut gespendet werden darf
 - Hinweis, dass nicht verwendetes Arzneimittel nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben ist
- Formblätter zum Therapiebeginn und/oder vergleichbare Hilfsmittel für männliche Patienten werden Folgendes enthalten:
 - Bestätigung, dass folgende Themen mit dem Arzt besprochen wurden:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Hinweis, dass Thalidomid in der Samenflüssigkeit vorhanden ist und dass Kondome verwendet werden müssen, wenn die Sexualpartnerin schwanger ist oder es sich um eine gebärfähige Frau handelt, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, falls die Partnerin schwanger wird, und dass stets Kondome zu verwenden sind
 - Hinweis, dass der Patient während der Thalidomid-Behandlung (einschließlich während Einnahmeunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung kein Blut oder Samen spenden darf
 - Hinweis, dass das Arzneimittel mit keiner anderen Person geteilt werden darf
 - Hinweis, dass nicht verwendetes Arzneimittel nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben ist

c) Informationsbroschüren für Patienten:

- Die Informationsbroschüren für Patienten werden in 3 Versionen vorliegen:
 - Broschüre für gebärfähige Frauen
 - Broschüre für nicht gebärfähige Frauen
 - Broschüre für männliche Patienten
- Alle Informationsbroschüren für Patienten werden die folgenden Bestandteile enthalten:
 - Hinweis, dass Thalidomid teratogen ist
 - Hinweis, dass Thalidomid ischämische Herzkrankheit (einschließlich Myokardinfarkt) verursachen kann
 - Beschreibung der Patientenkarte und deren Verwendung im jeweiligen Mitgliedsstaat
 - Anweisung zur Handhabung von Thalidomid Lipomed für Patienten, Pflegekräfte und Angehörige
 - Angaben zu nationalen und sonstigen maßgeblichen Regelungen für die Abgabe von Thalidomid bei Vorlage eines Rezeptes
 - Hinweis, dass Thalidomid nicht an andere Personen weitergegeben werden darf
 - Hinweis, kein Blut zu spenden
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt über alle unerwünschten Ereignisse zu informieren ist
 - Hinweis, dass nicht verwendetes Arzneimittel nach Beendigung der Behandlung an den Apotheker zurückzugeben ist
- Zusätzlich zu den oben genannten Informationen, die in allen Informationsbroschüren enthalten sind, werden die Informationsbroschüren für gebärfähige Frauen auch folgende Informationen enthalten:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode
 - Dass die Patientin, falls sie die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss:
 - den Arzt, der die Empfängnisverhütung verordnet, darüber informieren muss, dass sie Thalidomid einnimmt
 - den Arzt, der Thalidomid verschreibt, darüber informieren muss, dass sie ihre Verhütungsmethode beendet oder geändert hat

- Notwendigkeit von Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn, mindestens alle 4 Wochen während der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung
- Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft die Einnahme von Thalidomid unverzüglich abgebrochen werden muss
- Hinweis, dass bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft der behandelnde Arzt unverzüglich zu informieren ist
- Zusätzlich zu den oben genannten Informationen, die in allen Informationsbroschüren enthalten sind, werden die Informationsbroschüren für männliche Patienten auch folgende Informationen enthalten:
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu verhindern
 - Hinweis, dass Thalidomid in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden kann und dass Kondome zu verwenden sind, wenn die Sexualpartnerin schwanger ist oder wenn es sich um eine gebärfähige Frau handelt, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung betreibt
 - Hinweis, dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, wenn die Partnerin schwanger wird, und dass immer ein Kondom zu verwenden ist
 - Hinweis, während der Thalidomid-Behandlung (einschließlich während Einnahmeunterbrechungen) und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Thalidomid-Behandlung keinen Samen zu spenden

d) Patientenkarten und/oder gleichwertige Materialien:

- Nachweis, dass eine angemessene Beratung stattgefunden hat
- Dokumentation des Status der Gebärfähigkeit
- Kontrollkästchen (oder ähnliches), das der Arzt ankreuzt, um zu bestätigen, dass die Patientin eine wirksame Verhütungsmethode anwendet (bei gebärfähigen Frauen)
- Nachweis eines ersten negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung (bei gebärfähigen Frauen)
- Datum und Ergebnis der Schwangerschaftstests

e) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Packungsbeilage sowie Etikettierung

f) Formblätter zur Meldung des Beginns und Ausgangs einer Schwangerschaft

g) Formblätter zur Meldung von Nebenwirkungen

h) Bewertung der Erfahrungen seit dem Inverkehrbringen und zur Compliance (sofern für den Mitgliedstaat zutreffend)

Diese Bedingungen spiegeln die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in vollem Umfang wider.