



Chugai Pharma Marketing Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland

März 2014

Granocyte® (Lenograstim) wird mit dem Risiko eines kapillären Lecksyndroms (capillary leak syndrome, CLS) bei Krebspatienten und gesunden Spendern in Verbindung gebracht.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben informiert Sie Chugai Pharma Marketing in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, dem kapillären Lecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS), welches mit Lenograstim in Verbindung gebracht wird.

Zusammenfassung

- CLS wurde nach Anwendung von Lenograstim (ebenso wie bei Anwendung anderer G-CSF Präparate) nach dessen Zulassung bei Patienten berichtet, die eine chemotherapeutische Behandlung erhalten sowie bei einem gesunden Spender im Rahmen einer peripheren Stammzellmobilisierung.
- Die Episoden variieren in Schwere und Häufigkeit und können tödlich verlaufen. CLS ist charakterisiert durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration.
- Das medizinische Fachpersonal sollte Patienten und gesunde Spender, die Lenograstim erhalten, bezüglich CLS-Symptomen engmaschig überwachen. Wenn Symptome auftreten, sollte sofort eine symptomatische Standardbehandlung eingeleitet werden (das kann auch eine Behandlung auf einer Intensivstation einschließen).
- Patienten und gesunde Spender sollten angewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie folgende Symptome (häufig mit sehr schnellem Auftreten) entwickeln: Generalisierte Schwellungen, lokale Anschwellungen (was verbunden sein kann mit seltenerem Wasserlassen), Atemnot, Schwellungen im Bereich des Bauchraumes und Müdigkeit.
- Die positiven Effekte von Lenograstim in den zugelassenen Indikationen überwiegen weiterhin die Risiken.

Weitere Informationen zu dem Sicherheitsbedenken

Das Auftreten von CLS wurde bei Krebspatienten berichtet, die sich nach einer Chemotherapie einer Anwendung des Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors (G-CSF) Lenograstim unterzogen hatten sowie bei einem gesunden Spender, der sich einer peripheren Blutstammzellmobilisierung unterzogen

Geschäftsführer: Dr. Markus Harwart

Lyoner Straße 15 / 60528 Frankfurt am Main / **Telefon 069-66 30 00-0** / Fax 069-66 30 00-50 / **www.chugaipharma.de**

Bankverbindung: Sumitomo Mitsui Banking Corporation / BLZ 301 103 00 / Konto 120 642 /

BIC: SMBCDEDD / IBAN: DE82 3011 0300 0000 1206 42 / USt.-Id.-Nr. (VAT No.): DE812520213

Amtsgericht Frankfurt am Main HRB 45336 / Es gelten unsere Allgemeinen Geschäftsbedingungen.



hatte. Diese Berichte umfassten im Allgemeinen Personen mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen oder Sepsis sowie Personen, die multiple Chemotherapeutika erhielten oder solche, die sich einer Apherese unterzogen. Die Ätiologie des CLS bleibt unklar.

Nach Markteinführung von Lenograstim sind im Zeitraum zwischen 04. Oktober 1991 und 31. Oktober 2013 weltweit 11 Berichte über CLS eingegangen. Von diesen 11 berichteten Fällen betraf ein Fall einen gesunden Spender, der sich einer Stammzellmobilisierung mit Apherese unterzog. In 7 Fällen, einschließlich des Falls bei einem gesunden Spender, zeigte sich eine Verbesserung der Ereignisse nach Absetzen von Lenograstim und bei Anwendung einer unterstützenden Therapie oder der Gabe von Kortikosteroiden. In der Mehrzahl der Fälle traten CLS-Symptome während oder nach dem ersten Behandlungszyklus mit Lenograstim auf. In einem Fall traten die Symptome nach dem ersten Zyklus auf, sowie nach erneuter Anwendung während des zweiten Zyklus. In 2 Fällen war der Ausgang des CLS tödlich.

Die Gesamtzahl der oben aufgeführten CLS-Berichte wurde bei einer Zahl von über 1,5 Millionen Patienten beobachtet, die bis zum 31. Oktober 2013 Lenograstim nach seiner Markteinführung erhalten haben.

Die Fach- und Gebrauchsinformation für Lenograstim wurden aktualisiert, um auf diese neue Arzneimittelsicherheitsinformation hinzuweisen (siehe Anlagen 1 und 2)

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Lenograstim sollten im Rahmen der geltenden Vorschriften gemeldet werden an:

Chugai Pharma Marketing Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Lyoner Straße 15
60528 Frankfurt am Main
Telefon: 069 66300019
Telefax: 069 66300050

Alternativ können Verdachtsfälle auch an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (elektronisch über das Internet: www.bfarm.de – Pharmakovigilanz – Formulare oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax: 0228/207-5207) gemeldet werden.

Für weitergehende Fragen **oder Informationen bezüglich der Anwendung des Produktes** wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information oder telefonisch an Tel. 069 66300019.

Mit freundlichen Grüßen

Chugai Pharma Marketing Ltd., Zweigniederlassung Deutschland


Dr. med. Markus Harwart
Geschäftsführer


Dr. Harald Heinisch
Medizinischer Direktor

Anlagen:

Anlage 1: Fachinformation

Anlage 2: Gebrauchsinformation

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Granocyte® (Lenograstim) bezüglich „Granocyte® (Lenograstim) ist mit dem Risiko von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) in Krebspatienten und gesunden Spendern assoziiert“.

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Das Auftreten eines Kapillarlecksyndroms wurde nach der Behandlung mit G-CSF berichtet und ist durch Hypotonie, Hypalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration gekennzeichnet. Lenograstim sollte abgesetzt werden, wenn Patienten die Symptome eines Kapillarlecksyndroms entwickeln. Eine entsprechende symptomatische – gegebenenfalls auch intensivmedizinische – Behandlung sollte folgen (siehe Abschnitt 4.8).

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation

4.8. Nebenwirkungen

[..]

- Nach Markteinführung aufgetretene lebensbedrohliche Nebenwirkung

Das Kapillarlecksyndrom kann bei zu später Behandlung lebensbedrohlich sein. Nach Markteinführung wurde es nach der Anwendung von G-CSF gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) berichtet, meist bei Krebspatienten, die mit einer Chemotherapie behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Markteinführung wurde das lebensbedrohliche Kapillarlecksyndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Auszug aus Kapitel 4 der Gebrauchsinformation

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn:

[..]

Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen aufweisen: Schwellungen, die auch mit seltenerem Wasserlassen einhergehen können, Atemnot, Schwellungen im Bauchraum und Völlegefühl sowie ein allgemeines Müdigkeitsgefühl. Diese Symptome entwickeln sich zumeist rasch. Sie können Symptome einer gelegentlichen Beschwerde sein (die bei bis zu einem von hundert Menschen auftreten kann), die „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird. Das Kapillarlecksyndrom führt dazu, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in den Körper austritt. Es muss umgehend medizinisch behandelt werden.