



AMGEN

München, 26.08.2013

Neupogen® (Filgrastim) ist mit dem Risiko von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) bei Krebspatienten und gesunden Spendern assoziiert.

Neulasta® (Pegfilgrastim) ist mit dem Risiko von Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) bei Krebspatienten assoziiert.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben wollen wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS), informieren, welche mit Filgrastim und Pegfilgrastim assoziiert ist.

Zusammenfassung:

- **Berichte über CLS nach Anwendung von Filgrastim betreffen Patienten, die eine chemotherapeutische Behandlung erhielten sowie einen gesunden Spender im Rahmen einer peripheren Blutstammzellmobilisierung.**
- **Berichte über CLS nach Anwendung von Pegfilgrastim betreffen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben.**
- **Die Episoden variieren in Schwere und Häufigkeit und können tödlich verlaufen. CLS ist charakterisiert durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration.**
- **Das medizinische Fachpersonal muss Patienten und gesunde Spender, die Filgrastim oder Pegfilgrastim erhalten, engmaschig bezüglich CLS-Symptomen überwachen. Wenn Symptome auftreten, muss eine symptomatische Standardbehandlung sofort eingeleitet werden (diese kann eine Behandlung auf der Intensivstation einschließen).**
- **Patienten und gesunde Spender sollten angewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie folgende Symptome (häufig gekennzeichnet durch sehr schnelles Auftreten) entwickeln: allgemeine Schwellungen, Aufquellung (welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen), Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Müdigkeit.**
- **Der Nutzen von Filgrastim und Pegfilgrastim in den zugelassenen Indikationen überwiegt weiterhin die Risiken.**

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken:

Berichte über CLS, nach Anwendung der Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) Filgrastim oder Pegfilgrastim, betrafen Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen haben sowie einen gesunden Spender, der sich einer peripheren Blutstammzellmobilisierung unterzogen hat. Diese Berichte bezogen sich im Allgemeinen auf Patienten mit fortgeschrittener maligner Erkrankung, Sepsis, Patienten, die multiple Chemotherapeutika erhalten, oder Patienten, die sich einer Apherese unterziehen. Der Mechanismus des CLS bleibt unklar.



Nach Markteinführung, im Zeitraum von April 1991 bis August 2012, sind für Filgrastim weltweit 34 Berichte über CLS eingegangen. Von diesen betraf ein Fall einen gesunden Spender, der sich einer Stammzellmobilisierung mit Apherese unterzog. In 12 Fällen zeigte sich eine Verbesserung des Ereignisses nach Absetzen von Filgrastim inklusive supportiver Therapie oder der Gabe von Kortikosteroiden. In der Mehrzahl der Fälle traten CLS-Symptome nach der ersten Dosis von Filgrastim auf. In 2 Fällen traten die Symptome sowohl nach der ersten Dosis als auch bei der erneuten Anwendung mit der zweiten Dosis wieder auf. In 6 Fällen war der Ausgang des CLS tödlich.

Nach der Markteinführung, im Zeitraum von August 2002 bis August 2012, sind für Pegfilgrastim weltweit 4 Berichte über CLS eingegangen. In 2 Fällen traten CLS-Symptome nach der zweiten Dosis von Pegfilgrastim auf. In einem dieser Fälle trat CLS einen Tag nachdem Pegfilgrastim verabreicht wurde auf, was einen zeitlichen Zusammenhang nahelegt. In einem anderen Fall war der Ausgang des CLS tödlich.

Die Gesamtzahl der oben angeführten CLS-Berichte wurde nach der Markteinführung bei über 8,5 Millionen Patienten, die Filgrastim, sowie bei 4 Millionen Patienten, die Pegfilgrastim erhalten haben, beobachtet.

Die Fach- und Gebrauchsinformation für Filgrastim und Pegfilgrastim werden aktualisiert, um auf diese neue Arzneimittelsicherheitsinformation hinzuweisen (siehe Anlage).

Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:

Amgen GmbH
Abteilung für Arzneimittelsicherheit
Hanauer Straße 1
80922 München

Fax: 0800-26436-51
Tel.: 0800-26436-58
eMail: eudemicalsafety@amgen.com

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.

Sollten Sie Fragen haben oder **weitere Informationen bezüglich der Anwendung des Produkts** benötigen, wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information der Amgen GmbH oder telefonisch an **Tel. 0800-26436-44**.

Mit freundlichen Grüßen
Amgen GmbH

i.V. 
Prof. Dr. med. Matthias Schieker
Medizinischer Direktor

i.V. 
Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anlage:
Auszug aus den Fach- und Gebrauchsinformationen

Anhang

Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen fügen wir im Folgenden die geänderten Passagen der Fachinformationen und der Gebrauchsinformationen von Neupogen® (Filgrastim) und Neulasta® (Pegfilgrastim) im Auszug bei. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Neupogen® (Filgrastim) bezüglich „Neupogen® (Filgrastim) 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

[..]

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

[..]

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie und gesunden Spendern, die sich einer Mobilisierung peripherer Blutstammzellen nach Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren unterzogen haben, gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) berichtet; siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt C des Abschnittes 4.8.

[..]

c. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

[..]

Nach der Markteinführung wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten oder sich einer Aphaese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

[..]

Auszug aus Kapitel 4 der Gebrauchsinformation:

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während der Behandlung **teilen Sie Ihrem Arzt bitte sofort mit,**

[..]

- wenn Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:
 - Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell. Dies können Symptome eines gelegentlichen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen) Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

[..]

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

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren wurde über Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

[..]

Kapillarlecksyndrom, das lebensbedrohlich sein kann, wenn die Behandlung nicht unverzüglich erfolgt, wurde bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie und nachfolgender Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren unterzogen haben, selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) berichtet; siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt C des Abschnittes 4.8.

[..]

c. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

[..]

Nach der Markteinführung wurde nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten oder sich einer Aphaese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

[..]

Auszug aus Kapitel 4 der Gebrauchsinformation:

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Neulasta Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:

- Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.

Dies können Symptome eines seltenen (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen) Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.

[..]