



Wichtige Information zur Arzneimittelsicherheit ERYPO® / EPREX® (Epoetin alfa) Aktualisierung der Information zur Erythroblastopenie

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

in einem Schreiben vom November 2001 hatten wir Sie in Absprache mit den Behörden bereits über Berichte zur Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz / terminalem Nierenversagen informiert. Diese Patienten waren Monate bis mehrere Jahre mit ERYPO® / EPREX® (Epoetin alfa) oder anderen Erythropoetinen behandelt worden. Mit dem heutigen Brief möchten wir Sie über den aktuellen Stand (bis 31. Mai 2002) bezüglich der weltweit berichteten Fälle mit Erythroblastopenie unterrichten.

In der wissenschaftlichen Literatur (Porter, S., Human immune response to recombinant human proteins. J. Pharma. Sci. 2001, 90:1) finden sich Hinweise, dass alle exogen verabreichten Proteine eine immunologische Reaktion mit Bildung von Antikörpern auslösen können, insbesondere, wenn sie subkutan (s.c.) verabreicht werden. In Zusammenhang mit in der EU vertriebenen Epoetin-haltigen Arzneimitteln wurden Fälle von Erythroblastopenien berichtet. Dabei traten diese ausschließlich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf, denen ERYPO® / EPREX® vorwiegend subkutan verabreicht wurde. Aus diesem Grunde sollte während des Fortgangs unserer Studien zur Abklärung verursachender Faktoren der Antikörperbildung / Erythroblastopenie die intravenöse Applikation von ERYPO® / EPREX® bei den genannten Patienten bevorzugt werden. Falls eine intravenöse Verabreichung bei einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht möglich ist, sollte eine sorgfältige individuelle Nutzen-/ Risiko-Abwägung erfolgen.

Weltweit sind der Firma zur Zeit 141 Verdachtsfälle von Erythroblastopenie bei mit ERYPO® / EPREX® behandelten niereninsuffizienten Patienten bekannt, von denen 114 durch eine Untersuchung des Knochenmarks bestätigt wurden. Antikörper gegen Erythropoetin waren bei 66 von 80 der in dieser Hinsicht untersuchten Patienten nachweisbar. Alle diese Fälle wurden bei niereninsuffizienten Patienten (Prädialyse, Peritonealdialyse und Hämodialyse) berichtet. Eine Darstellung findet sich in der folgenden Tabelle.

Die Erythroblastopenie trat im Mittel 10 Monate (Spannbreite von 1 bis 92 Monaten) nach Beginn der Behandlung mit ERYPO® / EPREX® auf. Bis heute wurde in einem Fall die immunsuppressive Therapie der Erythroblastopenie mit einem letalen Verlauf in Zusammenhang gebracht.

Weltweit berichtete Erythroblastopenie-Verdachtsfälle, Stand 31. Mai 2002

	Berichtsjahr unbekannt	1989 bis 1998	1999	2000	2001	2002 bis heute
Beginn der Erythroblastopenie	33*	3	12	17	60	16
ERYPO® / EPREX® Exposition bei niereninsuffizienten Patienten (100.000 Patientenjahre)		0,89	2,09	2,26	2,48	1,14

*Von den 33 Fällen mit unbekanntem Beginn wurden 3 Fälle im Jahr 2000, 9 im Jahr 2001 und 21 im Jahr 2002 berichtet.

Die Firma hat ein umfangreiches technologisches und klinisches Untersuchungsprogramm hinsichtlich möglicher verursachender Faktoren der Erythroblastopenie eingeleitet. Bis heute wurde keine spezifische Ursache identifiziert. Die immunogene Reaktion auf das exogene Epoetin kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst sein. Alle möglichen Faktoren sind Gegenstand laufender Untersuchungen.

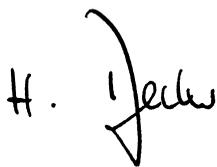
Die meisten Erythroblastopenie-Fälle waren mit der subkutanen Anwendung assoziiert. Seit Mitte der 90iger Jahre kam es zu einer Änderung der Applikationsweise von ERYPO® / EPREX® bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. In den meisten Ländern wurde von einer zunächst häufigeren intravenösen zu einer dann mehrheitlich subkutanen Anwendung gewechselt. Für den Zeitraum von 1998 bis 2002 wurde auf der Basis der eingeschränkten Datenlage eine Inzidenzschätzung von Erythroblastopenie-Verdachtsfällen von 0,67 pro 100.000 Patientenjahre für die i.v. Anwendung und von 20,06 pro 100.000 Patientenjahre für die s.c. Anwendung ermittelt.

Bei Patienten mit plötzlichem Wirkungsverlust sollten die üblichen Ursachen für ein Nichtansprechen untersucht werden (z.B. Eisen-, Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust und Hämolyse). Sofern keine der bekannten Ursachen identifiziert werden, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks erwogen werden. Falls eine Erythroblastopenie diagnostiziert wird, sollte eine Testung auf Erythropoetin-Antikörper in Betracht gezogen und ERYPO® / EPREX® sofort abgesetzt werden. Die Patienten sollten keinesfalls auf ein anderes Erythropoetin umgestellt werden, da Anti-Erythropoetin-Antikörper mit anderen Erythropoetinen kreuzreagieren. Andere Ursachen einer Erythroblastopenie sollten ausgeschlossen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

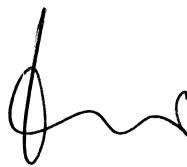
Die Fachkreise werden ausdrücklich auf die Lagerungsvorschriften in der Produktinformation (siehe Fachinformation Abschnitt 6.4) - Lagerung bei 2 bis 8 Grad Celsius in der Originalverpackung, nicht einfrieren - hingewiesen. Wir bitten Sie ebenfalls, mit Ihren Patienten die im Beipackzettel enthaltenen Informationen zur Handhabung und Aufbewahrung sorgfältig zu besprechen. Die Fachinformation wurde in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 geändert. Eine aktualisierte Fassung liegt zu Ihrer Information bei.

Falls Sie eine Testung auf Antikörper veranlassen möchten oder weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte über eine speziell für Sie eingerichtete Rufnummer 0800-8672629 an unsere medizinische Abteilung bei ORTHO BIOTECH.

Mit freundlichen Grüßen
ORTHO BIOTECH
Geschäftsbereich der JANSSEN-CILAG GmbH



ppa. Dr. med. H. Becker



ppa. Dr. med. Dr. rer. nat. W. Karrass

Anlage

Die beiliegende Fachinformation wurde in den Abschnitten 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“, 4.3 „Gegenanzeigen“, 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ ergänzt.