

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Lenograstim wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Der Zulassungsinhaber hat im Rahmen dieses PSUR-Vorgangs eine umfassende Prüfung hinsichtlich einer Glomerulonephritis durchgeführt. Insgesamt wurden 8 Fälle festgestellt. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten und des für andere humane Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) bereits gekennzeichneten Klasseneffekts sollte die Glomerulonephritis als neue Arzneimittelnebenwirkung mit der Häufigkeit „unbekannt“ in Abschnitt 4.8 der EU-SmPC für Lenograstim aufgenommen werden. Zudem sollte eine Warnung bezüglich des Risikos einer Glomerulonephritis in Abschnitt 4.4 der SmPC zusammen mit Empfehlungen aufgenommen werden, eine Urinanalyse als Teil der medizinischen Untersuchung durchzuführen. Die Gebrauchsinformation soll entsprechend aktualisiert werden.

Zudem wurden in diesem PSUR-Intervall auch Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen sowie Schmerzen in den Extremitäten regelmäßig berichtet. Deswegen sollte die gegenwärtige Formulierung in der EU-SmPC um Skelettmuskulaturschmerzen, einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten (über die bereits genannten Knochen- und Rückenschmerzen hinaus) ergänzt werden. Die Häufigkeit sollte als „sehr häufig“ angegeben werden. Die Gebrauchsinformation soll entsprechend aktualisiert werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Lenograstim der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Lenograstim enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die {Wirkstoff(e) gemäß EURD-Liste} enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

Änderungen, die in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufgenommen werden sollen (neuer Text unterstrichen und fett gedruckt, gelöschter Text durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Glomerulonephritis wurde bei Patienten und Spendern berichtet, denen Lenograstim verabreicht wurde. Das Auftreten einer Glomerulonephritis klang im Allgemeinen nach einer Dosisreduktion oder der Absetzung von G-CSF ab. Eine Überwachung des Urinstatus ist empfohlen.

- Abschnitt 4.8

Nebenwirkungen:

Glomerulonephritis sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit folgender Häufigkeit hinzugefügt werden:

MedDRA Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selt en	sehr selten	<u>nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</u>
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>						<u>Glomerulonep hritis</u>

Skelettmuskulatur Schmerzen sollten wie folgt unter der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „sehr häufig“ hinzugefügt werden (mit einer Fußnote „einschließlich Knochenschmerzen Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten“ unter der Tabelle).

MedDRA Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selte n	Sehr selte n

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung en	Knochenschmerzen + Rückenschmerzen <u>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</u> ⁶	Schmerzen (1)			

1,2,3...

⁶ **einschließlich Knochenschmerzen Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten**

Gebrauchsinformationen

Abschnitt 2

(...)

Seien Sie besonders umsichtig mit <PRODUKTNAME>

Konsultieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel nehmen, wenn:

- Sie jemals eine Krankheit hatten, insbesondere Allergien, Infektionen, Nieren- oder Leberprobleme

Informieren Sie Ihren Arzt während der Therapie mit <PRODUKTNAME> sofort, wenn Sie:

- **Schwellungen im Gesicht oder am Fußknöchel haben, Blut im Urin oder bräunlichen Urin, oder wenn Ihnen auffällt, dass Sie seltener als gewöhnlich urinieren.**

Abschnitt 4

Welche Nebenwirkungen sind möglich

Folgende weitere Nebenwirkungen können auftreten

- Schmerzen in den Knochen, und Muskeln, **Gelenken, im Rücken sowie in Beinen und Armen** und Kopfweg. Dies ist eine **sehr** häufige Nebenwirkung. Wenn sie auftreten sollten, können die Schmerzen mit üblichen schmerzstillenden Mitteln kontrolliert werden

(...)

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn

(...)

- Sie eine Nierenschädigung (Glomerulonephritis) haben. Eine Nierenschädigung wurde bei Patienten beobachtet, denen <PRODUKTNAME> verabreicht wurde. Rufen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen in Ihrem Gesicht oder den Fußknöcheln, Blut im Urin oder bräunlichen Urin bemerken, oder wenn Sie seltener als gewöhnlich urinieren.

(...)

Folgende weitere Nebenwirkungen können auftreten

- Schädigungen der Nierenkörperchen (Glomerulonephritis).

Informieren Sie einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden, sehr häufig auftretenden, Nebenwirkungen haben:

Sie haben Schmerzen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Muskeln, Gelenken, im Rücken und in Beinen und Armen, Kopfschmerzen, Fieber und/oder Sie fühlen sich krank oder leiden an Übelkeit.

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	02.09.2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	01.11.2017