

01 september 2014

Direkte kommunikation til sundhedspersoner, vedtaget af CHMP 24. juli 2014

Beta-interferon: risiko for trombotisk mikroangiopati og nefrotisk syndrom

Til sundhedspersonale

Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd og Merck Serono Europe Ltd vil gerne give følgende vigtige sikkerhedsinformation vedrørende behandling af multipel sklerose med interferon-beta, efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Sundhedsstyrelsen.

Resumé

- Der er indberettet tilfælde af trombotisk mikroangiopati (TMA), herunder fatale tilfælde, ved behandling af multipel sklerose med interferon-beta-produkter. De fleste TMA-tilfælde forekom som trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom.
- Der er også indberettet tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier.
- Både TMA og nefrotisk syndrom kan udvikle sig flere uger til flere år efter start af behandling med interferon-beta.
- Man skal være særlig opmærksom på udviklingen af disse tilstande, og hvis de indtræder, skal de behandles prompte i overensstemmelse med nedenstående råd.

Råd vedrørende TMA:

- Blandt de kliniske symptomer på TMA er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer i centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Hvis der observeres kliniske symptomer på TMA, skal man kontrollere trombocytter, serumlaktatdehydrogenase og nyrefunktion. Man skal også undersøge, om der er erythrocytfragmenter på et blodudstrykningspræparat.
- Hvis TMA diagnosticeres, kræves der prompte behandling (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af interferon-beta anbefales.

Råd vedrørende nefrotisk syndrom:

- Nyrefunktionen skal kontrolleres jævnligt, og man skal være særlig opmærksom på tidlige tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom som f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion, især hos patienter, der har høj risiko for nyresygdom. Hvis der forekommer nefrotisk syndrom, skal der behandles prompte, og seponering af behandlingen med interferon-beta skal overvejes.

Yderligere oplysninger

Denne meddelelse kommer efter de Europæiske Lægemiddelmyndigheders gennemgang af modtagne rapporter om TMA og nefrotisk syndrom i forbindelse med brugen af interferon beta-produkter til behandling af multipel sklerose. Gennemgangen kunne ikke udelukke en kausal sammenhæng mellem interferon-beta-produkter og nefrotisk syndrom eller mellem interferon-beta-produkter og TMA.

Flere oplysninger om sygdommene:

TMA er en alvorlig sygdom, der er karakteriseret ved okklusiv mikrovaskulær trombose og sekundær hæmolyse. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der tyder på TMA, omfatter nedsat trombotytal, øget serumlaktatdehydrogenase (LDH) og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat.

Nefrotisk syndrom er en uspecifik nyresygdom, der er karakteriseret ved proteinuri, nedsat nyrefunktion og ødem.

Følgende interferon-beta-præparater er godkendt til behandling af multipel sklerose:

- Avonex® (interferon beta-1a) - Biogen Idec Ltd
- Rebif® (interferon beta-1a) - Merck Serono Europe Ltd
- Betaferon® (interferon beta-1b) - Bayer Pharma AG
- Extavia® (interferon beta-1b) - Novartis Europharm Ltd
- Plegridy® (peginterferon beta-1a) - Biogen Idec Ltd

Produktresuméerne og indlægssedlerne for Avonex, Betaferon, Extavia og Rebif er blevet opdateret med oplysninger om TMA og nefrotisk syndrom (se Bilag).

Produktresuméet og indlægssedlen for Plegridy dækkede de overordnede sikkerhedsoplysninger vedrørende risikoen for TMA og nefrotisk syndrom på tidspunktet for udstedelse af markedsføringstilladelsen og vil blive yderligere opdateret med henblik på at sikre fuld tilpasning af formuleringen i produktinformationen.

Indberetning af bivirkninger

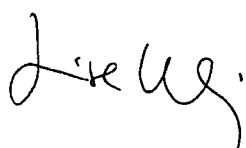
Sundhedspersonale bør indberette alle formodede bivirkninger i forbindelse med brugen af Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif og Plegridy i overensstemmelse med de nationale krav via det nationale rapporteringssystem til:

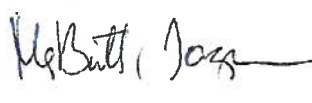
Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S

Tlf: 44 88 97 57 Fax 44 88 95 99, www.meldenbivirkning.dk eller email: [sst@sst.dk](mailto:ssst@sst.dk)

Virksomhedens kontaktoplysninger

Yderligere information om virksomhedens kontaktoplysninger kan findes i produktinformationen for lægemidlet (Produktresumé og Indlægsseddel) på: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.






Lise Warming,
Country Medical Manager
Medical Affairs
Novartis Healthcare A/S

Christoffer Jensen
Medical Director
Biogen Idec
Denmark A/S

Majbritt Jørgensen
Medical Science Liaison
Merck Serono
Merck A/S

Christina Brattström
Medical Director
Scandinavia
Bayer Pharma

Bilag

Følgende tekst viser opdateringer af produktresuméerne for Avonex, Betaferon, Extavia og Rebif. Det er ikke et fuldstændigt produktresumé.

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[...]

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytaltal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erythrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytaltal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling

nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af <produkt navn> anbefales.

[...]

Nefrotisk syndrom

Der er rapporteret om tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Hændelserne blev rapporteret på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet og kan forekomme efter adskillige års behandling med interferon-beta. Regelmæssig overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødemer, proteinuri og nedsat nyrefunktion, anbefales, især hos patienter med høj risiko for nyresygdom. Omgående behandling af nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering af <produkt navn> bør overvejes

[...]

Punkt 4.8: Bivirkninger

[...]

Blod og lymfesystem

Sjælden: Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom.*

*Klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater (se pkt. 4.4)

[...]

Nyrer og urinveje

[...]

Sjælden/ikke almindelig¹: Nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4)

[...]

¹ Avonex, Plegridy og Rebif: sjælden; Betaferon og Extavia: ikke almindelig. Hyppighedsklassifikation for hvert interferon-beta-præparat afviger baseret på forskellige analyser/data.