

15 augusti 2014

Beta-interferoner: risk för trombotisk mikroangiopati och nefrotiskt syndrom

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

Läkemedelsverket vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd och Merck Serono Europe Ltd informera dig om viktig säkerhetsinformation gällande interferon beta-produkter som används för behandling av multipel skleros:

Sammanfattning

- **Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats vid behandling av multipel skleros med interferon beta-produkter. De flesta TMA-fallen visade sig som trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom.**
- **Fall av nefrotiskt syndrom med olika bakomliggande nefropatier har också rapporterats.**
- **Både TMA och nefrotiskt syndrom kan uppkomma flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta.**
- **Var uppmärksam på eventuell utveckling av dessa tillstånd och behandla dem omedelbart om de skulle uppkomma, i enlighet med råden nedan.**

Råd angående TMA:

- **De kliniska tecknen på TMA är trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Om du observerar kliniska tecken på TMA, ska du ta prover på trombocytvärde, laktatdehydrogenas i serum och njurfunktion. Undersök också om det finns erythrocytfragment (schistocyter) i blodutstryk.**
- **Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte), och omedelbar utsättning av interferon beta rekommenderas.**

Råd angående nefrotiskt syndrom

- **Kontrollera njurfunktionen regelbundet och var uppmärksam på tidiga tecken eller symtom på nefrotiskt syndrom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion, i synnerhet hos patienter med hög risk för njursjukdom. Om nefrotiskt syndrom uppkommer måste det behandlas omgående och man bör överväga att sätta ut behandlingen med interferon beta.**

Ytterligare upplysningar

Detta brev följer på en genomgång gjord av läkemedelsmyndigheterna i Europa efter att man mottagit rapporter om TMA och nefrotiskt syndrom i samband med användning av interferon beta-produkter för behandling av multipel skleros. Genomgången kunde inte utesluta ett orsakssamband mellan interferon beta-produkter och nefrotiskt syndrom eller mellan interferon beta-produkter och TMA.

Mer information om dessa tillstånd:

TMA är ett allvarligt tillstånd som kännetecknas av ocklusiv mikrovaskulär trombos och sekundär hemolys. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni och nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk.

Nefrotiskt syndrom är en ospecifik njursjukdom som kännetecknas av proteinuri, nedsatt njurfunktion och ödem.

Följande interferon beta-produkter som är godkända för behandling av multipel skleros finns för närvarande tillgängliga:

- 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

Produktresuméerna och bipacksedlarna till Avonex, Betaferon, Extavia och Rebif har uppdaterats med information om TMA och nefrotiskt syndrom (se bilagan).

Produktresumén och bipacksedeln för Plegridy behandlade den övergripande säkerhetsinformationen gällande riskerna av TMA och nefrotiskt syndrom vid utfärdandet av godkännandet för försäljning och kommer att uppdateras vidare för att säkerställa att ordalydelsen i produktinformationen stämmer.

Anmodan att rapportera

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif and Plegridy till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Kontaktuppgifter till läkemedelsbolagen

Kontaktuppgifter för ytterligare information finns i produktinformationen för läkemedlen (produktresuméer och bipacksedlar) på: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Med vänlig hälsning,



**Christina Brattström,
Medical Director,
Bayer Pharma**



**Leif Lohm,
Medical Director,
Biogen Idec Sweden AB**

**Viveka Åberg,
Nordic Medical
Director, Merck AB**

**Peter Hovstadius,
Chief Scientific Officer,
Scandinavia Novartis**

Bilaga

Följande text skisserar uppdateringarna av produktresuméerna för Avonex, Betaferon, Extavia och Rebif. Detta är inte en fullständig produktresumé.

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

[...]

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte), och omedelbar utsättning av <läkemedlets namn> rekommenderas.

[...]

Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av <Läkemedlets namn>behandlingen bör övervägas.

[...]

Avsnitt 4.8: Biverkningar

[...]

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom.*

*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4)

[...]

Njurar och urinvägar

[...]

Sällsynta/mindre vanliga¹: Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros (se avsnitt 4.4)

[...]

¹ Avonex, Plegridy och Rebif: sällsynta; Betaferon och Extavia: mindre vanliga. Frekvensklassificeringen för de olika interferon beta-produkterna skiljer sig beroende på olika analyser/data.