

21.8.2014

## **TÄRKEÄ LÄÄKKEEN TURVALLISUUTEEN LIITTYVÄ TIEDOTE**

### **Beetainterferonit: tromboottisen mikroangiopatian ja nefroottisen oireyhtymän riski**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämä kirje sisältää päivitettyä turvallisuustietoa MS-taudin hoitoon käytettävien Avonex-, Betaferon-, Extavia-, Plegridy- ja Rebif-valmisteiden käytöstä, ja sen lähettämisestä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) ja taulukossa 1 mainittujen myyntiluvan haltijoiden kanssa.

#### **Yhteenveto**

- MS-taudin hoitoon käytettävien interferoni beeta -valmisteiden yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Useimmissa tapauksissa tromboottinen mikroangiopatia on ilmennyt joko tromboottisena trombosytopenisenä purppurana tai hemolyyttis-ureemisena oireyhtymänä.
- On myös raportoitu nefroottista oireyhtymää, jonka taustalla on erilaisia munuaissairauksia.
- Sekä tromboottinen mikroangiopatia että nefroottinen oireyhtymä saattavat kehittyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen.
- Näiden sairauksien kehittymisen suhteen on oltava tarkkana, ja ne on hoidettava heti ilmaannuttuaan alla olevien ohjeiden mukaisesti.

#### **Tromboottista mikroangiopatiaa koskevat ohjeet:**

- Tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus ja pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita havaitaan, on tarkistettava veren trombosyyttimäärä, seerumin laktaattidehydrogenaasin pitoisuus ja munuaisten toiminta. Veren punasolufragmentit on myös tutkittava sivelyvalmisteesta.
- Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava heti (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetahoidon lopettaminen on suositeltavaa.

#### **Nefroottista oireyhtymää koskevat ohjeet:**

- Munuaisten toimintaa on seurattava määrääjoin ja on oltava tarkkana nefroottisen oireyhtymän varhaisten merkkien tai oireiden kuten edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan varalta erityisesti potilailla, joilla munuaissairauden riski on suuri. Jos nefroottista oireyhtymää esiintyy, hoito on aloitettava heti ja interferonibeetahoidon lopettamista on harkittava.

## Lisätietoja

Tämä ilmoitus perustuu selvitykseen, jonka Euroopan lääkevalvontaviranomaiset toteuttivat saatuaan raportteja tromboottisen mikroangiopatian ja nefroottisen oireyhtymän esiintymisestä interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä MS-taudin hoidossa. Selvityksessä ei voitu poissulkea interferonibeetavalmisteiden ja nefroottisen oireyhtymän eikä interferonibeetavalmisteiden ja tromboottisen mikroangiopatian välistä syy-yhteyttä.

Lisätietoja sairauksista:

Tromboottinen mikroangiopatia on vakava sairaus, jonka ominaispiirteitä ovat okklusiivinen mikrovaskulaarinen tromboosi (tulppa) ja sekundaarinen hemolyysi. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (fragmentoituja punasoluja) veren sivelyvalmisteessa.

Nefroottinen oireyhtymä on ei-spesifinen munuaissairaus, jonka ominaispiirteitä ovat proteinuria, munuaisten vajaatoiminta ja edeema.

Nykyisin saatavissa olevat MS-taudin hoitoon myyntiluvalliset interferonibeetavalmisteet ovat seuraavat:

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

Näiden valmisteiden (Avonexin, Betaferonin, Extavian ja Rebifin) valmisteyhteenvedoihin ja pakkausselosteisiin on päivitetty tromboottista mikroangiopatiaa ja nefroottista oireyhtymää koskevat tiedot (ks. liite).

Plegridyn valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste sisältävät myyntiluvan myöntämishetkellä saatavissa ollutta yleistä tietoa tromboottisen mikroangiopatian ja nefroottisen oireyhtymän vaarasta. Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste päivitetään siten, että niiden sanamuoto vastaa täysin valmistetietojen sanamuotoa.

## Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Terveydenhuollon ammattilaisia kehoitetaan ilmoittamaan kansallisen ilmoitusmenettelyn mukaisesti kaikista epäilyistä haittavaikutuksista, jotka liittyvät Avonex-, Betaferon-, Extavia-, Plegridy- ja Rebif-valmisteiden käyttöön. Haittavaikutukset voi ilmoittaa myyntiluvanhaltijoiden paikallisille edustajille taulukossa 1 (alla) mainittuihin yhteystietoihin tai kansalliselle valvovalle viranomaiselle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

**Taulukko 1.** Myyntiluvanhaltijat, kauppanimet ja myyntiluvanhaltijoiden paikalliset edustajat ja heidän yhteystietonsa.

Myyntiluvanhaltija	Kauppanimet	Myyntiluvanhaltijan paikallinen edustaja	
		Haittavaikutusten raportointi	Lisätiedot
Bayer Pharma AG	Betaferon	Bayerin Medinfo 020 785 8222 <a href="mailto:medinfo@bayer.fi">medinfo@bayer.fi</a>	Bayer Oy Keilaranta 12 02150 Espoo <a href="http://www.bayer.fi">www.bayer.fi</a>
Biogen Idec Ltd	Avonex	<a href="mailto:laaketurva@biogenidec.com">laaketurva@biogenidec.com</a>	Biogen Idec Finland Oy Bertel Jungin aukio 5 C 02600 Espoo <a href="http://www.biogenidec.fi">www.biogenidec.fi</a>
Novartis Europharm Ltd	Extavia	Novartis Lääkeinformaatiopalvelu 010 6133 210 <a href="mailto:novartis.laakeinformaatio@novartis.com">novartis.laakeinformaatio@novartis.com</a>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo <a href="http://www.novartis.fi">www.novartis.fi</a>
Merck Serono Europe Ltd	Rebif	<a href="mailto:drug.safety.nordic@merckgroup.com">drug.safety.nordic@merckgroup.com</a>	Merck Oy Keilaranta 6 FI-02150 Espoo <a href="http://www.merck.fi">www.merck.fi</a>

Tämä tiedote löytyy ruotsinkielisenä Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean internetsivuilta osoitteesta

[http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden\\_tiedotteet](http://www.fimea.fi/ajankohtaista/laaketurvatieotteet/myyntiluvanhaltijoiden_tiedotteet)

Ystävällisin terveisin,

Bayer Pharma AG

Biogen Idec Ltd

Novartis Europharm Ltd

Merck Serono Europe Ltd

## Liite

Seuraava teksti on yleiskuvaus Avonex-, Betaferon-, Extavia- ja Rebif-valmisteiden valmisteyhteenvedojen päivityksistä. Tämä ei ole täydellinen valmisteyhteenvedo.

### Valmisteyhteenvedo

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[...]

##### Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopeenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyysistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Nefroottinen oireyhtymä (sanamuoto voi vaihdella eri valmisteita koskevissa teksteissä):

Nefroottista oireyhtymää erilaisten taustalla olevien munuaistautien, kuten kollapsoivan fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin (FSGS), minimaalisiin muutoksiin ilmenevän munuaistaudin (MCD), membranoproliferatiivisen glomerulonefriitin (MPGN) ja membranooittisen glomerulopatian (MGN) yhteydessä on raportoitu beetainterferoni -valmisteilla toteutetun hoidon yhteydessä. Tapahtumia on raportoitu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeetahoidon jälkeen. Varhaisvaiheen merkkejä tai oireita, esim. edeemaa, proteinuriaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä, suositellaan tarkkailemaan säännöllisin väliajoin erityisesti, jos potilaalla on tavanomaista suurempi munuaissairauden riski. Nefroottinen oireyhtymä on hoidettava viipymättä ja interferonibeetahoidon lopettamista on harkittava.

#### Kohta 4.8: Haittavaikutukset

[...]

##### Veri ja imukudos

Harvinainen: Tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä.\*

\*Interferonibeetavalmisteiden luokkamerkintä (ks. kohta 4.4)

[...]

## Munuaiset ja virtsatiet

[...]

Harvinainen / Melko harvinainen<sup>1</sup>: nefroottinen oireyhtymä, glomeruloskleroosi (ks. kohta 4.4)

[...]

---

<sup>1</sup> Avonex, Plegridy ja Rebif: harvinainen; Betaferon ja Extavia: melko harvinainen. Esiintyvyyssluokitus kunkin interferonibeetavalmisteen kohdalla on lääkkeen analyysien/tietojen mukainen.