

21.8.2014

## **VIKTIG INFORMATION OM LÄKEMEDLETS SÄKERHET**

### **Beta-interferoner:**

#### **risk för trombotisk mikroangiopati och nefrotiskt syndrom**

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

Detta brev innehåller uppdaterad säkerhetsinformation för Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy och Rebif som används för behandling av multipel skleros. Brevet skickas efter överenskommelse med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) och innehavarna av godkännande för försäljning som anges i tabell 1.

### **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 trombotisk mikroangiopati 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 trombotisk mikroangiopati:**

- De kliniska tecknen på trombotisk mikroangiopati är trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Om du observerar kliniska tecken på trombotisk mikroangiopati, ska du ta prover på trombocytvärde, laktatdehydrogenas i serum och njurfunktion. Undersök också om det finns erythrocytfragment (schistocyter) i blodutstryk.
- Om trombotisk mikroangiopati 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 information**

Detta brev följer på en genomgång gjord av läkemedelsmyndigheterna i Europa efter att man mottagit rapporter om trombotisk mikroangiopati 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 trombotisk mikroangiopati.

Ytterligare information om dessa tillstånd:

Trombotisk mikroangiopati är ett allvarligt tillstånd som kännetecknas av oklusiv mikrovaskulär trombos och sekundär hemolys. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni och nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på trombotisk mikroangiopati 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 trombotisk mikroangiopati och nefrotiskt syndrom (se bilagan).

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

## Rapportering av biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning för Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy och Rebif via det nationella rapporteringssystemet. Biverkningarna kan rapporteras till den lokala representanten för innehavaren av godkännande för försäljning, vars kontaktinformation finns i tabell 1 (nedan) eller till den nationella tillsynsmyndigheten:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

**Tabell 1.** Innehavare av godkännande för försäljning, läkemedlets namn och kontaktinformation till lokal representant för innehavaren av godkännande för försäljning.

Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Lokal representant för innehavaren av godkännande för försäljning	
		Biverkningsrapportering	Ytterligare information
Bayer Pharma AG	Betaferon	Bayers Medinfo 020 785 8222 <a href="mailto:medinfo@bayer.fi">medinfo@bayer.fi</a>	Bayer Oy Kägelstranden 12 02150 Esbo <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 Jungs plats 5 C 02600 Esbo <a href="http://www.biogenidec.fi">www.biogenidec.fi</a>
Novartis Europharm Ltd	Extavia	Novartis läkemedelsinformation service 010 6133 210 <a href="mailto:novartis.laakeinformaatio@novartis.com">novartis.laakeinformaatio@novartis.com</a>	Novartis Finland Oy Skogsjungfrugränden 10 FI-02130 Esbo <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 Kägelstranden 6 FI-02150 Esbo <a href="http://www.merck.fi">www.merck.fi</a>

Detta brev publiceras på finska och svenska på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats:

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

Vänliga hälsningar,

Bayer Pharma AG

Biogen Idec Ltd

Novartis Europharm Ltd

Merck Serono Europe Ltd

## 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 interferon beta-behandlingen rekommenderas.

##### Nefrotiskt syndrom (den exakta ordalydelsen för de olika produkterna kan skilja sig):

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 interferon beta-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 vanliga<sup>1</sup>: nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros (se avsnitt 4.4)

---

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

[...]

