



20. august 2014

**Betainterferoner: risiko for
trombotisk mikroangiopati
og nefrotisk syndrom**

Kjære helsepersonell,

I samråd med Statens legemiddelverk og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) vil Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd og Merck Serono Europe Ltd meddele følgende viktige sikkerhetsinformasjon vedrørende interferon beta-preparater som brukes til behandling av multipel sklerose:

Sammendrag

- **Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert dødelige tilfeller, under behandling av multipel sklerose med interferon beta-preparater. De fleste TMA-tilfellene fremstod som trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom.**
- **Det er også rapportert tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier.**
- **Både TMA og nefrotisk syndrom kan utvikles flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta.**
- **Vær oppmerksom på utvikling av disse tilstandene. De skal behandles straks de oppstår, i henhold til rådene nedenfor.**

Råd som gjelder TMA:

- **Kliniske tegn på TMA omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring og parese) og nedsatt nyrefunksjon. Dersom du observerer kliniske tegn på TMA, skal blodplatenivåer, serumnivåer av laktatdehydrogenase (LDH) og nyrefunksjon kontrolleres. Det skal også testes for fragmenter av røde blodceller på blodutstryk.**
- **Dersom TMA blir diagnostisert er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies), og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.**

Råd som gjelder nefrotisk syndrom:

- **Kontroller nyrefunksjonen regelmessig og vær oppmerksom på tidlige tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom, slik som ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon, spesielt hos pasienter med høy risiko for nyresykdom. Hvis nefrotisk syndrom oppstår, skal dette behandles raskt. Seponering av behandlingen med interferon beta bør vurderes.**

Ytterligere informasjon

Dette brevet er en følge av en gjennomgang som er gjort av europeiske legemiddelmyndigheter etter at det ble mottatt rapporter om TMA og nefrotisk syndrom i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater ved behandling av multipel sklerose. Evalueringen kunne ikke utelukke en årsakssammenheng mellom interferon beta-preparater og nefrotisk syndrom eller mellom interferon beta-preparater og TMA.

Mer informasjon om tilstandene:

TMA er en alvorlig tilstand karakterisert ved okklusiv mikrovaskulær trombose og sekundær hemolyse. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA omfatter redusert blodplattetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk.

Nefrotisk syndrom er en uspesifikk nyrelidelse som kjennetegnes ved proteinuri, nedsatt nyrefunksjon og ødem.

Følgende interferon beta-preparater er godkjent for behandling av 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

Preparatomtalene og pakningsvedleggene for Avonex, Betaferon, Extavia og Rebif er oppdatert med informasjon om TMA og nefrotisk syndrom (se Vedlegg).

Melding av mistenkte bivirkninger

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til RELIS i sin helseregion. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på www.relis.no/meldeskjema eller www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Kontaktinformasjon

Kontaktopplysninger for ytterligere informasjon er gitt i produktinformasjonen for legemidlene (preparatomtale og pakningsvedlegg) som er tilgjengelig på: www.legemiddelverket.no/legemiddelsok.



Christina Brattstrøm
Medical Director Scandinavia
Bayer Healthcare



Yngve Mikkelsen
Medical Director
Biogen Idec AS



Viveka Åberg
Nordic Medical Director
Merck Serono



Frank E. Sørgaard
Medical Advisor
Neuroscience
Novartis

Vedlegg

Følgende tekst angir oppdateringene av preparatomtalen for Avonex, Betaferon, Extavia og Rebif. Dette er ikke en fullstendig preparatomtale.

Preparatomtale

Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

[...]

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplattetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erythrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies), og umiddelbar seponering av interferon beta anbefales.

[...]

Nefrotisk syndrom: Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med <legemidlets navn> bør vurderes.

[...]

Punkt 4.8 Bivirkninger

[...]

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom*

* Klasseeffekt for interferon beta-preparater (se pkt. 4.4)

[...]

Sykdommer i nyre og urinveier

[...]

Sjeldne / mindre vanlige ¹: Nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4)

[...]

¹ Avonex og Rebif: sjeldne; Betaferon og Extavia: mindre vanlige. Frekvensklassifisering for hvert interferon-beta-preparat er forskjellig basert på ulike analyser/data.