

19. August 2014

**Sicherheitsrelevante Informationen zu Beta-Interferonen:
Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie
sowie eines nephrotischen Syndroms**

Sehr geehrte Angehörige von Gesundheitsberufen,

das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und den Zulassungsinhabern von Interferon beta-Arzneimitteln über wichtige Sicherheitshinweise bzgl. der Interferon beta-Arzneimittel, die bei der Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt werden, informieren:

Zusammenfassung

- **Während der Behandlung der Multiplen Sklerose mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), einschließlich Fällen mit Todesfolge, berichtet. Die meisten TMA-Fälle manifestierten sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bzw. hämolytisch-urämisches Syndrom.**
- **Es wurden auch Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien gemeldet.**
- **TMA und nephrotisches Syndrom können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten.**
- **Achten Sie darauf, ob sich diese Erkrankungen entwickeln und behandeln Sie diese unverzüglich entsprechend den unten aufgeführten Hinweisen.**

Hinweise zu TMA:

- **Zum klinischen Bild der TMA gehören Thrombozytopenie, Neuaufreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Wenn Sie klinische Symptome einer TMA feststellen, überprüfen Sie den Thrombozytenspiegel, den Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel und die Nierenfunktion. Testen Sie auch auf Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutaussstrich.**
- **Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich, ein sofortiges Absetzen von Interferon beta wird empfohlen.**

Hinweise zum nephrotischen Syndrom:

- **Überprüfen Sie die Nierenfunktion regelmäßig und achten Sie auf frühe Zeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms, wie z.B. Ödeme, Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Nierenerkrankung. Beim Auftreten eines nephrotischen Syndroms ist eine sofortige Behandlung erforderlich und ein Absetzen der Behandlung mit Interferon beta sollte in Betracht gezogen werden.**

Weitere Informationen

Diese Mitteilung erfolgt nach Bewertung durch die europäischen Zulassungsbehörden, nachdem Meldungen zu TMA und nephrotischem Syndrom in Verbindung mit der Anwendung von Interferon beta-Arzneimitteln zur Behandlung von Multipler Sklerose eingegangen waren. Bei der Bewertung konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen Interferon beta-Arzneimitteln und nephrotischem Syndrom bzw. zwischen Interferon beta-Arzneimitteln und TMA nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Informationen über die Erkrankungen:

TMA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die durch okklusive mikrovaskuläre Thrombose und sekundäre Hämolyse gekennzeichnet ist. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuaufreten einer Hypertonie und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich.

Das nephrotische Syndrom ist eine unspezifische Nierenerkrankung, die durch Proteinurie, eingeschränkte Nierenfunktion und Ödeme gekennzeichnet ist.

Folgende Interferon beta-Arzneimittel sind zur Behandlung von Multipler Sklerose zugelassen:

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

Die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel (Fachinformationen) und die Packungsbeilagen von Avonex, Betaferon, Extavia und Rebif werden mit Informationen zu TMA und nephrotischem Syndrom aktualisiert (gemäß Anhang).

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und die Packungsbeilage von Plegridy erfassen zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung insgesamt die Sicherheitsinformationen in Bezug auf die Risiken einer TMA und eines nephrotischen Syndroms und werden weiter angepasst, um die vollständige Angleichung des Wortlauts der Produktinformationen zu gewährleisten.

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Verbindung mit der Anwendung von Avonex, Betaferon, Extavia, Plegridy oder Rebif gemäß den nationalen Anforderungen über das nationale Spontanmeldesystem anzuzeigen an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de

Ansprechpartner des Unternehmens

Angaben zum Ansprechpartner für weitere Informationen finden Sie in den Arzneimittelinformationen (Fachinformation und Packungsbeilage) unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Kontaktdaten der Firmen:

Bayer Vital GmbH, Kaiser-Wilhelm-Allee 70, 51368 Leverkusen, <http://www.gesundheit.bayer.de>
(Betaferon®)

Biogen Idec GmbH, Carl-Zeiss-Ring 6, 85737 Ismaning, www.biogenidec.de
(Avonex®, Plegridy®)

Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt, <http://www.merckserono.de>
(Rebif®)

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, <http://www.novartis.de>
(Extavia®)

Anhang

Der folgende Text fasst die Aktualisierungen der Fachinformationen für Avonex, Betaferon, Extavia und Rebif zusammen. Dies ist nicht der vollständige Text der Fachinformation, es werden nur die Änderungen in den relevanten Abschnitten aufgeführt. **Der genaue Wortlaut zu den spezifischen Warnhinweisen der einzelnen Arzneimittel ist den Fachinformationen zu entnehmen.**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuaufreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausschlag. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausschlages und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von <Name des Arzneimittels> wird empfohlen.

[...]

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit <Name des Arzneimittels> sollte erwogen werden.

[...]

Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen

[...]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämischem Syndrom.*

*Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)

[...]

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

[...]

Selten/gelegentlich¹: Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4)

[...]

¹ Avonex, Plegridy und Rebif: selten; Betaferon und Extavia: gelegentlich. Die Häufigkeitsklassifizierung für die einzelnen Interferon beta-Arzneimittel unterscheidet sich aufgrund unterschiedlicher Analysen/Daten.