

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

20 Agosto 2014

**Beta-interferoni: rischio di
microangiopatia trombotica
e sindrome nefrosica**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali e con Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd e Merck Serono Europe Ltd, desidera comunicarle importanti informazioni di sicurezza riguardanti i prodotti a base di interferone beta utilizzati nel trattamento della sclerosi multipla.

Riassunto

- **Sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica (TMA), compresi casi fatali, durante il trattamento della sclerosi multipla con prodotti a base di interferone-beta. La maggior parte dei casi di TMA si è manifestata come porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica.**
- **Sono stati anche segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti.**
- **Sia la TMA che la sindrome nefrosica possono insorgere da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta.**
- **La preghiamo di prestare la massima attenzione in caso di sviluppo di queste patologie e, se insorgono, di gestirle prontamente seguendo i consigli di seguito riportati.**

Consigli riguardanti la TMA:

- **Le caratteristiche cliniche della TMA comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione e paresi) e funzionalità renale compromessa. Se riscontra le caratteristiche cliniche della TMA, effettui esami dei livelli delle piastrine nel sangue, dei livelli della lattato-deidrogenasi nel siero e della funzione renale. Si raccomanda inoltre di effettuare gli esami dei frammenti degli eritrociti su uno striscio ematico.**
- **In caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando la plasmferesi) e si raccomanda l'immediata interruzione del trattamento con l'interferone-beta.**

Consigli riguardanti la sindrome nefrosica:

- **Monitorare periodicamente la funzione renale e prestare attenzione ai segni ed ai sintomi iniziali della sindrome nefrosica, quali edema, proteinuria e funzione renale compromessa,**

particolarmente nei pazienti a rischio elevato di malattia renale. Nel caso in cui insorga la sindrome nefrosica, trattare tempestivamente e prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con l'interferone-beta.

Ulteriori informazioni

La presente comunicazione segue una revisione condotta dalle Autorità regolatorie europee dopo le segnalazioni ricevute di TMA e di sindrome nefrosica associate all'uso dei prodotti a base di interferone-beta per il trattamento della sclerosi multipla. La revisione non ha potuto escludere un'associazione causale tra i prodotti a base di interferone beta e la sindrome nefrosica o tra i prodotti a base di interferone-beta e la TMA.

Altre informazioni sulle patologie:

La TMA è una patologia grave caratterizzata da trombosi microvascolare occlusiva e da emolisi secondaria. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione della conta piastrinica, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero e presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) in uno striscio ematico.

La sindrome nefrosica è una patologia renale non specifica caratterizzata da proteinuria, funzione renale compromessa e edema.

I seguenti prodotti a base di interferone-beta, che sono autorizzati per il trattamento della sclerosi multipla, sono attualmente disponibili:

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

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e i Fogli illustrativi di Avonex, Betaferon, Extavia e Rebif sono stati aggiornati con informazioni sulla TMA e sulla sindrome nefrosica (vedere l'Allegato con le parti dell'RCP aggiornate).

L'RCP e il FI di Plegridy al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno incluso le informazioni generali di sicurezza relative ai rischi di TMA e sindrome nefrosica e saranno ulteriormente aggiornati al fine di garantire il pieno allineamento del testo delle informazioni sul prodotto.

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif e Plegridy, tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando on-line la scheda elettronica (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc) tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora

operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Punto di contatto aziendale

I contatti per ulteriori informazioni sono forniti nelle informazioni sul prodotto dei medicinali (RCP e Foglio illustrativo) nel sito: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Questa Nota Informativa è stata preparata, in collaborazione con AIFA, dalle Aziende Biogen Idec Ltd, Merck Serono Europe Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd.

Allegato

Il seguente testo presenta gli aggiornamenti ai Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) per Avonex, Betaferon, Extavia e Rebif. Questo non è un RCP completo.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[...]

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di <denominazione del prodotto>.

[...]

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membrano-proliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale l'interruzione del trattamento con <denominazione del prodotto>

[...]

Paragrafo 4.8: Effetti indesiderati

[...]

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica.*

*Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

[...]

Patologie renali e urinarie

[...]

Raro/non comune¹: Sindrome nefrosica, glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4)

[...]

¹ Avonex, Plegridy e Rebif: raro; Betaferon e Extavia: non comune. La classificazione della frequenza per ciascun prodotto a base di interferone-beta è basata su analisi/dati differenti.