



Bayer HealthCare



PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Interferoni beta: rizik od nastanka trombotičke mikroangiopatije i nefrotskog sindroma

Poštovani,

Kompanije Merck d.o.o, Medis Pharma d.o.o. i Bayer d.o.o. u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) žele da Vas obaveste o sledećim važnim bezbednosnim informacijama koje se odnose na lekove koji sadrže interferon beta, a primenjuju se za lečenje multiple skleroze.

Sažetak:

- Slučajevi trombotičke mikroangiopatije (TMA), uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, zabeleženi su tokom lečenja multiple skleroze lekovima koji sadrže interfreron beta. U većini slučajeva TMA je zabeležena u vidu trombotičke trombocitopenijske purpуре ili hemolitičkog uremijskog sindroma.
- Takođe, prijavljeni su i slučajevi nefrotskog sindroma sa različitim oblicima nefropatija.
- TMA i nefrotski sindrom mogu se razviti u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko godina nakon početka primene interferona beta.
- Budite na oprezu zbog moguće pojave ovih simptoma, a u slučaju da se pojave odmah započnite lečenje u skladu sa uputstvima navedenim u daljem tekstu.

Preporuke u vezi sa TMA:

- Klinička slika TMA uključuje trombocitopeniju, pojavu hipertenzije, povišenu temperaturu, CNS simptome (npr. konfuzija i pareza) i poremećaj funkcije bubrega. Pri pojavi kliničkih simptoma TMA, potrebno je proveriti nivo trombocita u krvi, nivo serumske laktat dehidrogenaze i funkciju bubrega. Takođe, potrebno je testirati prisustvo fragmenata crvenih krvnih zrnaca u razmazu krvi. Ako se dijagnostikuje TMA, neophodno je što pre započeti lečenje (razmotriti izmenu plazme) i odmah prekinuti terapiju interferonom beta.



Bayer HealthCare



Preporuke u vezi sa nefrotskim sindromom:

- **Potrebno je periodično praćenje funkcije bubrega i praćenje pojave ranih znakova ili simptoma nefrotskog sindroma kao što su edem, proteinurija i poremećaj funkcije bubrega, posebno kod pacijenata koji su pod visokim rizikom za nastanak bolesti bubrega.**
Ukoliko dođe do pojave nefrotskog sindroma, lečenje se započinje odmah i razmatra se ukidanje terapije interferonom beta.

Dodatne informacije

Gore navedene informacije su posledica reevaluacije izvršene od strane Evropskih regulatornih agencija za lekove, koja je usledila nakon zabeleženih slučajeva pojave TMA i nefrotskog sindroma pri primeni lekova koji sadrže interferon beta, a primenjuju se za lečenje multiple skleroze.

Evaluacijom informacija nije se mogla isključiti uzročno-posledična vezu između interferona beta i nefrotskog sindroma ili između interferona beta i TMA.

Više informacija o simptomima:

TMA je ozbiljno stanje koje karakteriše okluzivna mikrovaskularna tromboza i sekundarna hemoliza. Rana klinička slika uključuje pojavu trombocitopenije, hipertenzije i poremećaj funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju snižen broj trombocita, porast serumske laktat dehidrogenaze (LDH) i *shistocite* (fragmente eritrocita) u razmazu krvi.

Nefrotski sindrom je nespecifični poremećaj bubrega koji se karakteriše proteinurijom, oštećenjem renalne funkcije i edemom.

Lekovi koji sadrže interferon beta, a odobreni su za lečenje multiple skleroze u Srbiji su:

- **Avonex[®]** (interferon beta-1a) - Biogen Idec Ltd
- **Rebif[®]** (interferon beta-1a) - Merck Serono S.P.A.
- **Betaferon[®]** (interferon beta-1b) - Bayer Pharma AG



Bayer HealthCare



Sažetak karakteristika leka (SPC) i Uputstvo za lek (PIL) za lekove Avonex[®], Betaferon[®] i Rebif[®] biće blagovremeno ažurirani dodavanjem sledećih informacijama o TMA i nefrotskom sindromu:

Sažetak karakteristika leka

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

[...]

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta zabeleženi su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se manifestuje kao trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) ili hemolitički uremijski sindrom (HUS), uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom. Ovi neželjeni događaji su zabeleženi u različitim fazama lečenja i mogu se pojaviti u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko godina nakon početka primene interferona beta. Rana klinička slika uključuje trombocitopeniju, pojavu hipertenzije, povišenu temperaturu, CNS simptome (npr. konfuzija, pareza) i poremećaj funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjen broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i *shistocite* (fragmenti eritrocita) u krvnom razmazu. Stoga, ako se uoče klinički simptomi TMA, preporuka je da se urade dodatni testovi za određivanje nivoa trombocita, serumske LDH, razmaz krvi i ispitivanje funkcije bubrega. Ukoliko se dijagnostikuje TMA, potrebno je bez odlaganja započeti lečenje (razmotriti izmenu plazme) i preporuka je da se odmah prekine terapija interferonom beta.

[...]

Nefrotski sindrom

Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta zabeleženi su slučajevi nefrotskog sindroma sa različitim oblicima nefropatija uključujući fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), lipidnu nefrozu (MCD - *minimal change disease*), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membranozna glomerulopatija (MGN). Ovi neželjeni događaji su zabeleženi u različitim vremenskim intervalima u toku terapije i mogu se javiti i nakon nekoliko godina primene interferona beta.

Preporučuje se periodično praćenje ranih znakova ili simptoma (npr. edem, proteinurija, smanjenje funkcije bubrega) naročito kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom za nastanak bubrežnih oboljenja. Neophodno je odmah započeti terapiju nefrotskog sindroma i razmotriti prekid terapije lekom <IME LEKA>.

[...]

4.8: Neželjena dejstva

[...]

Krv i poremećaji limfnog sistema

Retko: trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopenijsku purpuru/hemolitički uremijski sindrom*.

*klasni efekat za grupu interferon beta lekova (videti odeljak 4.4).

[...]

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema :

[...]

Retko¹/ Povremeno²: Nefrotski sindrom, glomerulosklerozna (videti odeljak 4.4)

[...]

¹Avonex i Rebif: retko; ²Betaferon: povremeno. (Incidencija se za svaki lek koji sadrži interferon beta razlikuje na osnovu različitih analiza/različitih podataka.)



Bayer HealthCare



Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek, prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu** ALIMS-a, popunjavanjem **obrasca** za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a (www.alims.gov.rs). Obrazac možete poslati poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na **interferon beta** možete da prijavite i nosiocima dozvola za ove lekove u R. Srbiji (odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima). Za spisak lekova odobrenih u R. Srbiji i kontakt podatke pogledati tabelu u nastavku:

Lekovi	Nosilac dozvole za lek u R. Srbiji	Odgovorno lice za farmakovigilancu i kontakt podaci
Rebif® (interferon beta-1a) rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 22 mcg/0.5 ml 44 mcg/0,5 ml; rastvor za injekciju u ulošku, 22 mcg/0.5 ml 44 mcg/0.5 ml	Merck d.o.o Omladinskih brigada 90 v 11070 Novi Beograd	Jelena Simović, bpharm.spec telefon: +381 (11) 2175 761 fax: +381 (11) 2176 781 e-mail: jelena.simovic@merckgroup.com
Avonex® (interferon beta-1a) prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 30 mcg/ml; rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 30 mcg/0,5 ml	Medis Pharma d.o.o. Milutina Milankovića 11b 11070 Novi Beograd	Marija Miljković, dr med. telefon: +381 (11) 312 2728 fax: +381 (11) 312 2727 e-mail: marija.miljkovic@medis.rs
Betaferon® (interferon beta-1b), prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 mcg/ml	Bayer d.o.o. Omladinskih brigada 88b 11070 Novi Beograd	Bojana Bogosavljev, dr med. telefon: +381 (11) 2070 212 fax: +381 (11) 2070 201 e-mail: bojana.bogosavljev@bayer.com

Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa interferonom beta prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

Jelena Simović, BPharm.Spec
Merck d.o.o.

Marija Miljković, Dr med.
Medis Pharma d.o.o.

Bojana Bogosavljev, Dr med.
Bayer d.o.o.