

Data **2014 -08- 19**

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

**Interferony beta: ryzyko wystąpienia
mikroangiopatii zakrzepowej
i zespołu nerczycowego**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz firmami Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd i Merck Serono Europe Ltd, uprzejmie informują o istotnej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających w swoim składzie interferon beta stosowanych w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Podsumowanie

- Podczas leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA), w tym przypadki śmiertelne. W większości przypadków mikroangiopatia zakrzepowa występowała pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej lub hemolitycznego zespołu mocznicowego.
- Zgłaszano także przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii.
- Zarówno TMA, jak i zespół nerczycowy mogą występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta.
- Konieczne jest uważne obserwowanie pacjentów pod kątem pojawienia się tych powikłań i szybkie ich leczenie, w sposób zgodny z poniższymi zaleceniami.

Zalecenia dotyczące TMA:

- Objawy kliniczne TMA obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) oraz zaburzenie czynności nerek. W razie stwierdzenia objawów klinicznych TMA, należy wykonać badanie liczby płytek, poziomu dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz badanie czynności nerek. Wykonać należy także rozmaz krwi pod kątem obecności fragmentów erytrocytów.
- W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest bezzwłoczne rozpoczęcie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe przerwanie stosowania interferonu beta.

Zalecenia dotyczące zespołu nerczycowego:

- Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek i zwrócenie uwagi na wczesne objawy podmiotowe lub przedmiotowe zespołu nerczycowego, takie jak: obrzęki, białkomocz czy

zaburzenie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. W razie wystąpienia zespołu nerczycowego należy szybko podjąć leczenie i rozważyć przerwanie podawania interferonu beta.

Dodatkowe informacje

Niniejszy komunikat jest wynikiem przeglądu dokonanego przez europejskie władze ds. rejestracji leków po otrzymaniu zgłoszeń przypadków TMA i zespołu nerczycowego, związanych ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przegląd ten nie wykluczył związku przyczynowego między podawaniem produktów zawierających interferon beta i wystąpieniem zespołu nerczycowego lub pomiędzy produktami zawierającymi interferon beta i wystąpieniem TMA.

Więcej informacji na temat wymienionych wyżej stanów klinicznych:

TMA jest poważnym stanem klinicznym, charakteryzującym się powstawaniem zakrzepów blokujących mikrokrążenie i wtórną hemolizą. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi.

Zespół nerczycowy jest niespecyficznym zaburzeniem nerek, które charakteryzuje białkomocz, upośledzona czynność nerek i obrzęki.

Obecnie dostępne są następujące produkty zawierające interferon beta, zatwierdzone w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym:

- 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

Charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) oraz ulotki dla pacjenta dotyczące produktów leczniczych: Avonex, Betaferon, Extavia i Rebif zostały uzupełnione o informacje na temat TMA i zespołu nerczycowego (patrz Aneks).

ChPL oraz ulotka dla pacjenta dotycząca produktu leczniczego Plegridy w momencie dopuszczenia produktu do obrotu zawierają ogólną informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia TMA i zespołu nerczycowego. W celu zapewnienia pełnej zgodności z treścią informacji o produkcie ChPL oraz ulotka dla pacjenta będą dalej aktualizowane.

Wezwanie do zgłaszania działań niepożądanych

Fachowi pracownicy ochrony zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif i Plegridy. Zgłoszenia należy kierować do przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych:

Bayer Sp. z o. o.
Katarzyna Roszkowska-Kranc
Lokalny Kierownik ds. Bezpieczeństwa Leków
Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa
tel. (22) 572 38 46
tel. kom.: +48 668 227 990, +48 602 294 377
fax: (22) 572 38 50
e-mail: dsiciomspoland@bayer.com

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Ul. Poleczki 35
02-822 Warszawa
tel: (22) 351 51 31, faks: (22) 351 51 01
e-mail: safetypl@biogenidec.com

Merck Sp. z o.o.

ul. Jutrzenki 137
02-231 Warszawa
Dział Medyczny
tel.: (22) 535 97 00 faks: (22) 535 97 61
e-mail: drugsafety@merck.pl

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Dział Epidemiologii i Monitorowania Bezpieczeństwa Leków
tel: (22) 375 48 80, (22) 375 47 60, (22) 375 48 61, faks: (22) 375 47 50
e-mail: dse.poland@novartis.com

lub

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 492 13 01, faks (22) 492 13 09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych w Polsce.

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie internetowej Urzędu <http://dn.urpl.gov.pl/dn-zgloszenia-dzialan-niepozadanych> lub stronach internetowych podmiotów odpowiedzialnych.

Kontakt z odpowiednim podmiotem odpowiedzialnym

Dane kontaktowe przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych, u których można uzyskać bardziej szczegółowe informacje o produktach leczniczych to:

Bayer Sp. z o.o.

Lek. med. Borys Zarzycki
Dział Medyczny
Bayer Sp. z o. o.
Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa
tel.: +48 502 200 588
e-mail: borys.zarzycki@bayer.com

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Dr n. med. Piotr Paczwa
Informacja Medyczna
Ul. Poleczki 35
02-822 Warszawa
tel: 668 360 458
e-mail: piotr.paczwa@biogenidec.com

Merck Sp. z o.o.

Lek. med. Jarosław Boczarowski
Dział Medyczny
Merck Sp. z o.o.
ul. Jutrzenki 137
02-231 Warszawa
tel. +48 692 472 911
e-mail: Jaroslaw.Boczarski@merckgroup.com

Novartis Poland Sp. z o.o.

Lek. med. Bernard Dzumaga
Informacja Medyczna
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15,
02-674 Warszawa
tel: +48 663 874 850
e-mail : bernard.dzumaga@novartis.com

Znajdują się one także w charakterystykach produktów leczniczych i ulotkach dla pacjenta dostępnych na stronie: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Z poważaniem,

Dr n. med. Beata Kozłowska-Boszko
Dyrektor Medyczny
Bayer Sp. z o. o.

Beata Kozłowska-Boszko

Dr n. med. Piotr Paczwa
Head of Medical Department
Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Piotr Paczwa

Lek. med. Krzysztof Duma
Dyrektor Medyczny
Merck Sp. z o.o.

Krzysztof Duma

Dr. n. med. Ewa Dąbrowska-Górniak
Dyrektor Medyczny/Chief Scientific Officer
Novartis Poland Sp. z o.o

Ewa Dąbrowska-Górniak

Aneks

Poniżej przedstawione są zaktualizowane fragmenty tekstu charakterystyki produktu leczniczego dla produktów Avonex, Betaferon, Extavia, i Rebif. Niniejszy tekst nie stanowi pełnej charakterystyki produktu leczniczego.

Charakterystyka produktu leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[...]

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy, TMA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezwzględne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecanie jest natychmiastowe odstawienie produktu <nazwa produktu>.

[...]

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczki (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem <nazwa produktu>.

[...]

Punkt 4.8: Działania niepożądane

[...]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*

*Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4)

[...]

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[...]

Rzadko/niezbyt często¹: zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4)

[...]

¹ Avonex, Plegridy i Rebif: rzadko; Betaferon i Extavia: niezbyt często. Klasyfikacja częstości dla każdego produktu zawierającego interferon beta różni się w zależności od analiz/danych.