

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

12. srpna 2014

### INTERFERONY BETA: RIZIKO TROMBOTICKÉ MIKROANGIOPATIE A NEFROTICKÉHO SYNDROMU

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Státní ústav pro kontrolu léčiv ve spolupráci s Evropskou lékovou agenturou a společnostmi Biogen Idec Ltd, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd a Merck Serono Europe Ltd Vám tímto dává na vědomí důležité bezpečnostní informace týkající se léčivých přípravků obsahujících interferon beta, které se používají k léčbě roztroušené sklerózy.

#### Shrnutí

- Během léčby roztroušené sklerózy léčivými přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie (TMA), včetně fatálních případů. Většina případů TMA se projevovala jako trombotická trombocytopenická purpura nebo jako hemolyticko-uremický syndrom.
- Rovněž byly hlášeny případy nefrotického syndromu na podkladě různých typů nefropatií.
- Případy TMA a nefrotického syndromu se mohou objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta.
- Sledujte obezřetně případný rozvoj těchto onemocnění. Jestliže se objeví, okamžitě zahajte léčbu v souladu s níže uvedeným doporučením.

#### Další informace o bezpečnostní otázce a následná doporučení

##### Doporučení týkající se TMA:

- Mezi klinické příznaky TMA patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost a paréza) a zhoršená funkce ledvin. Jestliže zjistíte klinické příznaky TMA, proveďte kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru a funkce ledvin. Rovněž proveďte kontrolu fragmentů červených krvinek v krevním nátěru.
- Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu interferonem beta.

##### Doporučení týkající se nefrotického syndromu:

- Pravidelně kontrolujte funkci ledvin a obezřetně sledujte možné časné příznaky nefrotického syndromu, jako je např. edém, proteinurie a zhoršená funkce ledvin, a to zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Jestliže se vyvine nefrotický syndrom, okamžitě zahajte léčbu a zvažte ukončení léčby interferonem beta.

## **Doplňující informace**

Toto sdělení vychází z přezkoumání provedeného evropskými agenturami pro kontrolu léčiv v návaznosti na přijatá hlášení o výskytu případů TMA a nefrotického syndromu spojených s používáním přípravků obsahujících interferon beta k léčbě roztroušené sklerózy. Na základě tohoto přezkoumání nebylo možné vyloučit kauzální souvislost mezi přípravky obsahujícími interferon beta a nefrotickým syndromem či mezi přípravky obsahujícími interferon beta a TMA.

Další informace o těchto onemocněních:

TMA je závažné onemocnění charakterizované okluzivní mikrovaskulární trombózou a sekundární hemolýzou. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru.

Nefrotický syndrom je nespecifické onemocnění ledvin charakterizované proteinurií, zhoršenou funkcí ledvin a edémem.

Pro léčbu roztroušené sklerózy jsou registrovány následující léčivé přípravky obsahující interferon beta:

- 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

Souhrny údajů o přípravku a příbalové informace léčivých přípravků Avonex, Betaferon, Extavia a Rebif byly aktualizovány a doplněny o informace vztahující se k TMA a nefrotickému syndromu (viz příloha).

Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace léčivého přípravku Plegridy obsahují souhrnné bezpečnostní informace týkající se rizika vzniku TMA a nefrotického syndromu ke dni udělení rozhodnutí o registraci a budou dále aktualizovány tak, aby bylo zajištěno úplné sjednocení znění informací o přípravku.

## **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby v souladu s národními požadavky hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky spojené s používáním léčivých přípravků Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif a Plegridy prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz). Prosíme, do hlášení uvádějte přesný obchodní název a číslo šarže biologického léčiva.

Informace vztahující se k léčivému přípravku Plegridy:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

## **Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

S případnými dalšími dotazy se prosím obračejte na zástupce jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci:

### Novartis s.r.o.

Nežádoucí účinky: Tel. +420 724 972 798 (MUDr. Tomáš Moravec), [farmakovigilance.cz@novartis.com](mailto:farmakovigilance.cz@novartis.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 724 216 589 (MUDr. Roman Kodým), [roman.kodym@novartis.com](mailto:roman.kodym@novartis.com)

### Biogen Idec (Czech Republic) s.r.o.

Nežádoucí účinky: Tel. +420 603 458 891 (MUDr. Iva Mavrov), [iva.mavrov@biogenidec.com](mailto:iva.mavrov@biogenidec.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 603 458 891 (MUDr. Iva Mavrov), [medical-cz@biogenidec.com](mailto:medical-cz@biogenidec.com)

### Bayer s.r.o.

Nežádoucí účinky: Tel. +420 731 620 359 (Dr. Daniel Alexander, M.Sc.),

[pharmacovigilance.czech@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.czech@bayer.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 266 101 922 (Mgr. Šárka Trochová), [sarka.trochova@bayer.com](mailto:sarka.trochova@bayer.com)

### Merck spol. s r.o.

Nežádoucí účinky: Tel. +420 736 502 382 (Marie Pilařová), [drug.safety.czech@merckgroup.com](mailto:drug.safety.czech@merckgroup.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 602 275 786 (MUDr. Aleš Tvaroh, Ph.D.), [ales.tvoroh@merckgroup.com](mailto:ales.tvoroh@merckgroup.com)


Kontaktní údaje na místní zástupce držitelů rozhodnutí o registraci a další informace o výše uvedených léčivých přípravcích jsou rovněž uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci příslušného přípravku, které jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.



.....  
Novartis s.r.o.  
MUDr. Richard Vonka  
Chief Scientific Officer CZ



.....  
Biogen Idec (Czech Republic) s.r.o.  
Ing. Petr Abrman, Ph.D.  
Manager, Quality & Governance



.....  
Bayer s.r.o.  
MUDr. Helena Průšová  
Medical & Regulatory Director  
Code Compliance Officer



.....  
Merck spol. s r.o.  
MUDr. Markéta Filipová  
Regulatory Affairs Manager

## Příloha

Následující text uvádí aktualizace Souhrnu údajů o přípravku pro léčivé přípravky Avonex, Betaferon, Extavia a Rebif. Nejedná se o úplný Souhrn údajů o přípravku.

### Souhrn údajů o přípravku

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[...]

##### Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erythrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem <název přípravku>.

[...]

##### Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem <název přípravku>.

[...]

#### **Část 4.8: Nežádoucí účinky**

[...]

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/ hemolyticko-uremického syndromu.\*

\* Tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta (viz bod 4.4).

[...]

##### Poruchy ledvin a močových cest

[...]

Vzácné/méně časté<sup>1</sup> : Nefrotický syndrom, glomeruloskleróza (viz bod 4.4)

[...]

---

<sup>1</sup> Avonex, Plegridy a Rebif: vzácné; Betaferon a Extavia: méně časté. Klasifikace frekvence se pro jednotlivé přípravky obsahující interferon beta na základě různých analýz/údajů liší.