

Siglele celor 4 D.A.P.P. implicați

August 2014

**Medicamente care conțin interferon beta:
riscul de apariție a microangiopatiei trombotice și a sindromului nefrotic**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Companiile Biogen Idec Ltd., Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Ltd. și Merck Serono Europe Ltd. doresc să vă aducă la cunoștință informații importante de siguranță referitoare la medicamentele care conțin interferon beta, utilizate în tratamentul sclerozei multiple.

Rezumat

- În cursul tratamentului sclerozei multiple cu medicamente care conțin interferon beta, s-au raportat cazuri, inclusiv letale, de apariție a microangiopatiei trombotice (MAT), majoritatea prezentând tablou clinic de purpură trombotică trombocitopenică sau sindrom hemolitic uremic.
- Totodată, s-au raportat și cazuri de sindrom nefrotic cu diferite nefropatii subiacente.
- Atât MAT cât și sindromul nefrotic pot apărea la intervale cuprinse între câteva săptămâni și câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon beta.
- Urmăriți cu atenție apariția acestor patologii și gestionați-le cu promptitudine în caz de apariție, respectând recomandările de mai jos.

Recomandare privind MAT:

- Printre caracteristicile clinice ale MAT se pot enumera trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (ca spre exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Dacă observați aspecte clinice care sugerează apariția MAT, verificați valoarea numărului de trombocite și concentrația serică a lactat-dehidrogenazei, precum și funcția renală. De asemenea, solicitați examinarea prezenței schistocitelor pe frotiul de sânge periferic.

Siglele celor 4 D.A.P.P. implicați

- În cazul stabilirii diagnosticului de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (având în vedere efectuarea plasmaferezei) și se recomandă oprirea imediată a tratamentului cu interferon beta.

Recomandare privind sindromul nefrotic:

- Monitorizați periodic funcția renală și urmăriți cu atenție apariția semnelor și simptomelor precoce de sindrom nefrotic, precum edem, proteinurie și funcție renală afectată, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. În caz de apariție a sindromului nefrotic, tratați-l cu promptitudine și aveți în vedere oprirea tratamentului cu interferon beta.

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDDM).

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective

Prezenta comunicare este transmisă ca urmare a unei reevaluări realizate de autoritățile competente europene de reglementare în domeniul medicamentului, după raportarea unor cazuri de apariție a MAT și sindromului nefrotic asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin interferon beta în tratamentul sclerozei multiple. Nu s-a putut exclude o asociere de tip causal între medicamentele care conțin interferon beta și apariția sindromului nefrotic și respectiv a MAT.

Informații suplimentare referitoare la patologii:

MAT este o afecțiune severă, caracterizată prin tromboză microvasculară ocluzivă și hemoliză secundară. Printre manifestările clinice precoce se pot enumera trombocitopenie, instalarea *de novo* a hipertensiunii arteriale și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sugerează apariția MAT includ scăderea numărului de trombocite, creșterea valorii serice a lactat dehidrogenazei (LDH) și prezența schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe frotiul de sânge periferic.

Sindromul nefrotic este o tulburare renală nespecifică și care se caracterizează prin proteinurie, afectarea funcției renale și edem.

În prezent, pentru tratamentul sclerozei multiple sunt autorizate următoarele medicamente care conțin 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

Siglele celor 4 D.A.P.P. implicați

Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul (Informații pentru pacient) referitoare la medicamentele Avonex, Betaferon, Extavia și Rebif au fost actualizate cu informații privitoare la apariția MAT și a sindromului nefrotic (vezi Anexa).

În Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospect (Informații pentru pacient) referitoare la medicamentul Plegridy s-au inclus informații generale de siguranță, cu privire la riscul de apariție a MAT și a sindromului nefrotic, valabile la data acordării Autorizației de punere pe piață, care vor fi actualizate în continuare pentru a asigura deplina armonizare a conținutului informațiilor despre medicament.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați apariția oricăror reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentelor Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif și Plegridy, în conformitate cu cerințele naționale, prin intermediul sistemului național de raportare spontană, către:

Centrul Național de Farmacovigilență

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 - București

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța din România a Deținătorului autorizației de punere pe piață, datele de contact de mai jos.

Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorilor autorizației de punere pe piață

Informațiile despre medicament (Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospectul) pot fi consultate la adresa: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Dacă aveți întrebări cu privire la această comunicare sau la utilizarea medicamentelor Avonex, Betaferon, Extavia, Rebif și Plegridy în condiții de siguranță și eficacitate, vă rugăm să contactați Deținătorii autorizației de punere pe piață la următoarele date de contact:

Avonex– Medison Pharma SRL

Avantgarde Office Building

Bd. Iancu de Hunedoara 54B, etaj 6

011745 - București, România

Tel: +40 31 710 40 35

Fax: +40 31 710 40 32

E-mail: info.medical@Medison.com.ro

Rebif – Merck România SRL

Calea Plevnei 139, Corp C, Etaj 2, Sector 6

060011 - București, România

Siglele celor 4 D.A.P.P. implicați

Tel: +40 21 319 88 50**Fax:** +40 21 319 88 48**E-mail:** drug.safetv.romania@merckserono.net**Betaferon - SC Bayer SRL**

Strada Pipera, nr. 42, Sector 2,

020112 - București, România

Tel: + 40 21 528 59 09**Fax:** + 40 21 528 59 38**E-mail:** pharmacovigilance_romania@bayer.com**Extavia - Novartis Pharma Services Romania SRL**

Str.Polonă, Nr.68-72, Et5, Sala B, Sector1,

010505, București,România

Tel: +40 21 312 99 01**Fax:** +40 21 310 40 29**E-mail:** drugsafety.romania@novartis.com**Plegridy- Medison Pharma SRL**

Avantgarde Office Building

Bd. Iancu de Hunedoara 54B, etaj 6

011745 - București, România

Tel: +40 31 710 40 35**Fax:** +40 31 710 40 32**E-mail:** info.medical@Medison.com.ro

Siglele celor 4 D.A.P.P. implicați

Anexa

Textul de mai jos evidențiază actualizările operate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) referitoare la medicamentele Avonex, Betaferon, Extavia și Rebif, fără a constitui o versiune integrală a acestuia.

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[...]

Microangiopatia trombotică (MAT)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Apariția evenimentelor a fost raportată la diferite momente pe durata tratamentului, acestea putând apărea de la câteva săptămâni până la câțiva ani după inițierea tratamentului cu interferon-beta. Manifestările clinice precoce includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea valorii serice a lactat-dehidrogenazei serice (LDH) din cauza hemolizei și prezența schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe frotiul de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a numărului de trombocite, a valorii serice a LDH, efectuarea frotiului de sânge periferic și verificarea funcției renale. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesară instituirea promptă a tratamentului (având în vedere efectuarea plasmaferezei) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu <denumirea medicamentului>.

[...]

Sindromul nefrotic

În timpul tratamentului cu medicamente care conțin interferon-beta, s-au raportat cazuri de apariție a sindromului nefrotic cu diferite nefropatii subiacente, inclusiv glomeruloscleroză focală și segmentală (GSFS), sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime (SNLGM), glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GPM). Evenimentele au fost raportate la diferite momente în timpul tratamentului și pot apărea după câțiva ani de la tratamentul cu interferon-beta. Se recomandă monitorizarea periodică a semnelor și simptomelor precoce, de tipul edemelor, proteinuriei și alterării funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de boală renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu <denumirea medicamentului>.

Siglele celor 4 D.A.P.P. implicați

Pct. 4.8: Reacții adverse

[...]

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: Microangiopatie trombotică, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică/sindrom uremic hemolitic.*

*Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon beta (vezi pct. 4.4)

[...]

Tulburări renale și ale căilor urinare

[...]

Rare/mai puțin frecvente¹: Sindrom nefrotic, glomeruloscleroză (vezi pct. 4.4)

[...]

¹ Medicamentele Avoncx, Rebif și Plegridy: rare; medicamentele Bctaferon și Extavia: mai puțin frecvente. Clasificarea după frecvență pentru fiecare medicament care conține interferon beta diferă în funcție de diversele analize/date.