

### **הנדון: תכשירי אינטרפרון בטא – סיכון ל- Thrombotic Microangiopathy ותסמונת נפרוטית**

בעקבות הפרסום שאושר על ידי רשות התרופות האירופאית, חברות מדיסון פארמה, באייר ישראל ומרק סרונו בשיתוף עם משרד הבריאות מבקשות ליידע אתכם לגבי מידע בטיחות חשוב בנוגע לשימוש בתכשירי אינטרפרון בטא לטיפול בטרשת נפוצה.

#### **עיקרי ההודעה:**

- מקרים של Thrombotic Microangiopathy (TMA), לרבות מקרים שהובילו למוות, דווחו במהלך הטיפול בחולי טרשת נפוצה באמצעות תכשירי אינטרפרון בטא. מרבית מקרי ה-TMA התבטאו כ-TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) או HUS (haemolytic uraemic syndrome).
- מקרים של תסמונת נפרוטית (Nephrotic syndrome) הכוללים ביטויים שונים של פגיעה כלייתית דווחו גם הם.
- TMA ותסמונת נפרוטית עלולים להתפתח החל ממספר שבועות ועד למספר שנים לאחר תחילת הטיפול בתכשירי אינטרפרון בטא.
- יש לשים לב להתפתחותם של מצבים אלה ולטפל בהם במהרה, במידה ואובחנו, על-פי ההמלצות המופיעות להלן.

בהתאם לעלון לרופא של התכשירים המאושרים בישראל, יש לבצע בדיקות ניטור של ספירת דם מלאה, ספירה מבדלת של כדוריות לבנות, ספירת טסיות וכימיה של הדם הכוללת תפקודי כבד (כגון ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT) לפני תחילת הטיפול, בפרקי זמן קבועים במהלך הטיפול ובאופן תקופתי בהמשך בהעדר סימנים קליניים.

#### **המלצות בנוגע ל-TMA:**

- התסמינים הקליניים של TMA כוללים טרומבוציטופניה, הופעת יתר לחץ דם, חום, תסמינים של מערכת העצבים המרכזית (כגון בלבול או שיתוק מוטורי חלקי) ופגיעה בתפקוד הכלייתי. עם הופעת סימנים קליניים שעלולים להצביע על TMA, יש לבצע בדיקה של רמת הטסיות בדם ושל רמת Lactate dehydrogenase (LDH) בסרום וכן בדיקת תפקודי כליות. כמו כן, יש לבצע משטח דם לבדיקת נוכחותם של שברי אריתרוציטים.
- במידה ואובחן TMA, יש לפעול למתן טיפול מהיר (יש לשקול החלפת פלסמה). מומלץ להפסיק באופן מיידי את הטיפול באינטרפרון בטא.

#### **המלצות בנוגע לתסמונת נפרוטית:**

- יש לבצע ניטור תקופתי של תפקודי הכליות ולשים לב לתסמינים מוקדמים של תסמונת נפרוטית כגון: בצקת, הופעת חלבון בשתן ופגיעה בתפקודי הכליות, במיוחד במטופלים בעלי סיכון מוגבר להתפתחות של מחלת כליות. אם הופיעה תסמונת נפרוטית, יש להקפיד על מתן טיפול מהיר ולשקול את הפסקת הטיפול באינטרפרון בטא.

#### **מידע נוסף:**

הודעה זאת באה בעקבות סקירה, שנערכה על-ידי רשויות בריאות באירופה, לאחר שהתקבלו דיווחים על מקרים של TMA ותסמונת נפרוטית במהלך השימוש בתכשירי אינטרפרון בטא לטיפול בטרשת נפוצה. מתוצאות הסקירה עולה, שלא ניתן לשלול קשר נסיבתי בין השימוש בתכשירי אינטרפרון בטא לבין TMA או תסמונת נפרוטית.

### מידע נוסף על מצבים אלו:

TMA הינה תופעה חמורה, המאופיינת בפקקת חסימתית של כלי דם קטנים והמוליזה שניונית. תסמינים מוקדמים של התופעה כוללים: טרומבוציטופניה, הופעת יתר לחץ דם, ופגיעה בתפקוד הכלייתי. ממצאים מעבדתיים המצביעים על TMA כוללים: ספירת טסיות נמוכה, עלייה ברמות LDH בסרום והופעת שיטטוציטים (שברי אריתרוציטים) במשטח דם.

תסמונת נפרוטית הינה הפרעה כלייתית שאינה ספציפית, המאופיינת בהפרשת חלבון בשתן, פגיעה בתפקוד הכלייתי והופעת בצקות.

תכשירי אינטרפרון בטא הבאים מאושרים בישראל לטיפול בטרשת נפוצה:

- Avonex – מדיסון פארמה
- Rebif - מרק סרונו
- Betaferon – באייר ישראל

בקשות לעדכון של עלוני התכשירים הוגשו לאגף הרוקחות להכללת מידע לגבי TMA ותסמונת נפרוטית.

### קריאה לדיווח על תופעות לוואי:

אנא דווחו למשרד הבריאות על כל חשד לתופעת לוואי הקשורה לשימוש ב- Avonex, Rebif או Betaferon באמצעות הטופס המקוון בקישור הבא:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

או לכתובת המייל: [ADR@MOH.health.gov.il](mailto:ADR@MOH.health.gov.il)

### פרטי התקשרות של החברות:

לצורך קבלת מידע נוסף ולדיווח על תופעות לוואי ניתן לפנות לחברות הרלוונטיות עפ"י הפרטים המופיעים מטה:

<u>Betaferon - באייר ישראל בע"מ:</u>	<u>Avonex - מדיסון פארמה בע"מ:</u>	<u>Rebif - מרק סרונו בע"מ:</u>
טלפון: 09-7626711	טלפון: 03-9250365	טלפון במשרד: 09-9510737
פקס: 09-7626741	פקס: 03-9234218	פקס במשרד: 09-9510738
דוא"ל: <a href="mailto:dsisrael@bayer.com">dsisrael@bayer.com</a>	דוא"ל: <a href="mailto:pv@medison.co.il">pv@medison.co.il</a>	דוא"ל: <a href="mailto:orit.fuchs@merckgroup.com">orit.fuchs@merckgroup.com</a>
דר' חן דוקסין	ורניקה מכלביץ'	אורית פוקס
מנהל רפואי ו-QPPV	QPPV	רוקחת ממונה
באייר ישראל בע"מ	מדיסון פארמה בע"מ	מרק-סרונו בע"מ