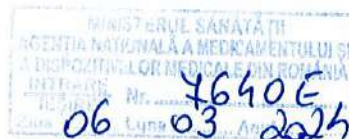




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro



Către,

COLEGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA
Domnului Președinte Prof. Univ. Dr. Daniel Coriu

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și compania **AMRING FARMA S.R.L.**, pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la **actualizarea informațiilor despre medicamentul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (aprotinină).**

Compania AMRING FARMA S.R.L., deținătorul autorizației privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale pentru medicamentul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (aprotinină), va iniția informarea în legătură cu acest aspect a profesioniștilor din domeniul sănătății, prin intermediul documentului „Scrisoare de informare către profesioniștii din domeniul sănătății”, conform planului de comunicare agreat.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDMR a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

VICEPREȘEDINTE
Elena Valeria BRODEALĂ



SCRISOARE DE INFORMARE CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Concluzii științifice care au determinat actualizarea informațiilor medicamentului
TRASYLOL 0,5
500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (aprotinină)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Având în vedere rezultatele raportul final al studiului de siguranță post-autorizare non-intervențional impus ca o condiție pentru autorizația de punere pe piață pentru medicamentul **TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (aprotinină)**, vă prezentăm mai jos informațiile care au fost actualizate în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospect și concluziile științifice care au stat la baza acestora:

- Registrul pacienților din țările nordice cărora li se administrează aprotinină (Nordic Aprotinin Patient Registry-NAPaR) este un studiu multicentric, non-intervențional, cu supraveghere activă prin registrul de expunere a pacienților, menit, printre altele, să măsoare incidența rezultatelor de siguranță asociate cu utilizarea aprotininei în viața reală.
- Rezultatele NAPaR sunt în esență în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut al aprotininei atunci când este utilizată pentru indicația aprobată.
- Având în vedere preocupările ridicate de utilizarea extensivă în afara indicației autorizate (*off-label use*) a aprotininei, s-a considerat că este necesar să se reducă la minimum acest risc și să se informeze profesioniștii din domeniul sănătății că raportul beneficiu/risc al aprotininei nu a fost stabilit în afara indicației autorizate. În acest sens se va distribui un material educațional care include mesaje cheie privind riscurile asociate cu utilizarea aprotininei în afara indicației autorizate și informații despre incertitudinile privind rolul aprotininei în riscurile de mortalitate și hemoragie severă.
- Pe baza concluziilor științifice privind rezultatele studiului pentru medicamentul **TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă**, se consideră că raportul beneficiu/risc al medicamentului este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile despre medicament (RCP și prospect), precizate mai jos.

Medicamentul TRASYLOL este indicat pentru uz profilactic în scopul scăderii hemoragiei și a necesității transfuziilor de sânge, numai pentru pacienții adulți care prezintă risc crescut de hemoragie majoră, cărora li se efectuează o intervenție izolată de by-pass cardiopulmonar (adică intervenție de by-pass aorto-coronarian neasociată unei alte intervenții cardiovasculare).

Aprotinina trebuie utilizată numai după evaluarea cu atenție a beneficiilor și riscurilor și a

disponibilității tratamentelor alternative.

Profesioniștilor implicați în tratamentul pacienților li se recomandă să aibă în vedere modificările și completările de mai jos care vor fi integrate în Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul medicamentului TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă.

Profesioniștilor care administrează Trasylol li se recomandă să informeze pacienții despre noile informații actualizate care vor fi introduse în prospect, secțiunea 4 – *Reacții adverse posibile și anume: test anormal al funcției renale (creșterea creatininei în sânge), accident vascular cerebral, embolie pulmonară, reacție alergică severă (reacție anafilactică/anafilactoidă)* (a se vedea secțiunea de mai jos dedicată modificărilor din prospect).

A. Rezumatul caracteristicilor produsului va fi modificat prin includerea de noi informații în secțiunile relevante (text nou - subliniat și îngroșat):

4.2. Doze și mod de administrare

Doze:

Poate fi luată în considerare efectuarea un test adecvat pentru anticorpi IgG specifici aprotininei dacă este disponibil înainte de administrarea aprotininei (vezi pct. 4.3).

...

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea în laborator a anticoagulării în timpul bypass-ului cardiopulmonar.

Aprotinina nu este un medicament care reduce consumul de heparină, fiind importantă menținerea anticoagulării adecvate cu heparină pe durata terapiei cu aprotinină.

Timpul parțial de tromboplastină (PTT) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) sunt similare și devin nemăsurabile la doze mari de heparină. Prin urmare, aPTT și PTT nu trebuie utilizate pentru a monitoriza anticoagularea cu heparină la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass cardiopulmonar.

La pacienții cărora li se efectuează bypass cardiopulmonar în asociere cu tratament cu aprotinină, se recomandă una dintre următoarele metode pentru menținerea anticoagulării adecvate:

1. Trebuie luat în considerare un management individualizat al heparinei și protaminei pentru a reduce anomalile de coagulare postoperatorii și complicațiile hemoragice în chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar. Managementul sau titrarea individualizată a heparinei se bazează pe sisteme de dozare computerizate a heparinei, măsurători anti-Factor X activat (anti-FXa) sau măsurători ale heparinei din sânge în plus față de timpul de coagulare activat (ACT). Măsurătorile anti-FXa și măsurătorile heparinei din sânge nu sunt afectate de aprotinină și trebuie efectuate în conformitate cu notificările producătorului testului.
2. În absența instrumentelor de dozare a heparinei individuale, se recomandă ca testele ACT să fie efectuate la intervale regulate pe baza protocoalelor instituționale, iar dozele de heparină trebuie administrate în mod corespunzător. ACT țintă necesar depinde de tipul

de activator și de echipamentul utilizat. Creșterile valorilor testelor ACT pe bază de caolin și ACT pe bază de pământ diatomaceu (celite) sunt de așteptat la pacienții tratați cu aprotinină în timpul intervenției chirurgicale și în orele de după intervenția chirurgicală. La pacienții care efectuează bypass cardiopulmonar cu terapie cu aprotinină, se recomandă o valoare de ACT pe bază de celite de minim 750 de secunde sau o valoare de ACT pe bază de caolin de minim 480 de secunde pentru a menține anticoagularea, indiferent de efectele hemodilutiei și hipotermiei. Testele ACT care utilizează un amestec de activatori trebuie efectuate în conformitate cu notificările producătorului testului.

Managementul protaminei

Deoarece testul de protamină nu este afectat de aprotinină la pacienții tratați cu aprotinină, neutralizarea heparinei de către protamină după întreruperea bypass-ului cardiopulmonar trebuie efectuată în conformitate cu notificările producătorului testului.

...

Insuficiență renală

Rezultatele din studii observaționale anterioare indică faptul că disfuncția renală ar putea fi declanșată de aprotinină, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. O analiză globală a tuturor studiilor controlate cu placebo la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală de bypass aorto-coronarian a indicat creșteri ale valorilor serice ale creatininei $> 0,5$ mg/dl peste valoarea de la momentul inițial la pacienții tratați cu aprotinină (vezi pct. 5.1).

S-a raportat o creștere a incidenței insuficienței renale și a mortalității comparativ cu grupul de control de aceeași vârstă, obținut din date anterioare, la pacienții tratați cu aprotinină supuși bypass-ului cardiopulmonar cu stop circulator hipotermic profund în timpul intervenției la nivelul aortei toracice.

Prin urmare, se recomandă evaluarea cu atenție a raportului dintre riscuri și beneficii înainte de administrarea aprotininei la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau la cei cu factori de risc (precum tratamentul concomitent cu aminoglicozide).

Mortalitate

Informațiile privind mortalitatea obținute din studiile clinice randomizate sunt furnizate la pct. 5.1.

...

Un studiu publicat de Fergusson et al în 2008 a analizat datele dintr-un studiu controlat randomizat, „Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial” (BART) și a raportat o rată mai mare a mortalității la pacienții tratați cu aprotinină comparativ cu cei tratați cu acid tranexamic sau acid aminocaproic.

...

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aprotinina are un efect inhibitor dependent de doză asupra acțiunii agenților trombolitici, de exemplu streptokinază, urokinază, alteplază (r-tPA). O atenție deosebită trebuie acordată coagulării la pacienții cărora li se administrează agenți trombolitici activi cunoscuți a fi finte ale

aprotininei.

Aprotinina poate declanșa insuficiența renală, în special, la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Medicamentele cu profil nefrotoxic puternic (precum aminoglicozidele și inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron) sunt un factor de risc pentru disfuncția renală. O atenție deosebită trebuie acordată protecției rinichilor atunci când pacienții sunt expuși atât la aprotinină, cât și la alte medicamente care ar putea declanșa o disfuncție renală.

...

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța aprotininei a fost evaluată în mai mult de 45 de studii de fază II și fază III, care au inclus peste 3800 pacienți cărora li s-a administrat aprotinină. În total, aproximativ 11% dintre pacienții tratați cu aprotinină au prezentat reacții adverse. Cea mai gravă reacție adversă a fost infarctul miocardic. Siguranța aprotininei a fost monitorizată în NAPA R între februarie 2016 și noiembrie 2020. La cei 6682 de pacienți incluși, rata reacțiilor adverse la medicament a fost de 1,1%. Reacțiile adverse trebuie interpretate în contextul intervențiilor chirurgicale.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament obținute pe baza tuturor studiilor clinice placebo controlate, efectuate cu aprotinină, clasificate în funcție de categoriile de frecvență CIOMS III (aprotinină n=3817 și placebo n=2682; status: aprilie 2005) și pe baza NAPA R sunt enumerate în tabelul de mai jos:

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

Clasificare standard MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$
Tulburări ale sistemului imunitar		<u>Reacție alergică</u> <u>Reacție anafilactică/anafilactoidă</u>		Șoc anafilactic (care poate pune viața în pericol)
Tulburări hematologice și limfatice				Coagulare intravasculară diseminată Coagulopatie
Tulburări cardiace		Ischemie miocardică Ocluzie/tromboză coronariană Infarct miocardic Pericardită lichidiană		

Tulburări vasculare		<u>Tromboză, accident vascular cerebral embolic</u>	<u>Tromboză arterială (și manifestările specifice ale acesteia la nivel de organe, care pot apărea la nivelul unor organe vitale, cum sunt rinichii, plămânii sau creierul), Embolie pulmonară</u>	
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Oligurie, leziune renală acută, necroză tubulară renală</u>		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				Reacții la locul injecției și perfuziei Tromboflebită la locul perfuziei
<u>Investigații diagnostice</u>	<u>Creșterea creatininei serice</u>			

*Reacțiile adverse la medicament în urma raportărilor de după punerea pe piață sunt prezentate cu litere îngroșate cursive

...

5.1 Proprietăți farmacodinamice

...

Registrul pacienților din țările nordice tratați cu aprotinină (Nordic Aprotinin Patient Registry - NAPaR), un studiu multicentric de supraveghere activă non-intervențională post-autorizare, a urmărit, printre alte rezultate, să măsoare incidența rezultatelor privind siguranța. Un subgrup de 1384 de pacienți supuși unui bypass aorto-coronarian izolat a fost tratat cu aprotinină. Mortalitatea în spital a fost de 1,3% (ÎÎ 95%: 0,73%, 1,96%). Incidența infarctului miocardic și a evenimentelor tromboembolice a fost de 0,9% (ÎÎ 95%: 0,39%, 1,39%) și, respectiv, 2,5% (ÎÎ 95%: 1,63%, 3,28%). S-au observat disfuncție renală (creștere postoperatorie a valorii creatininei > 0,5 mg/dl) și insuficiență renală (creștere postoperatorie a valorii creatininei serice > 2,0 mg/dl) cu incidente de 2,7% (ÎÎ 95%: 1,82%, 3,55%) și, respectiv, 0,15% (ÎÎ 95%: 0,02%, 0,54%). În

decurs de 24 de ore după procedură, 1,3% (Î 95%: 0,73%, 1,96%) dintre pacienți au fost supuși reevaluării privind sângerarea. În comparație cu un grup de control cu date anterioare preluate din literatură, constatările din NAPA au fost în esență în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut al aprotininei pentru indicația aprobată.

B. Prospectul va fi modificat prin includerea de noi informații în secțiunile relevante (text nou - subliniat și îngroșat):

4. Reacții adverse posibile

...

Alte reacții adverse sunt:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- test anormal al funcției renale (creșterea creatininei în sânge)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 pacienți

- durere în piept (ischemie miocardică, ocluzie/tromboză coronariană), atac de cord (infarct miocardic)
- scurgere de lichid în cavitatea din jurul inimii (pericardită lichidiană)
- cheaguri de sânge (tromboză)
- alimentarea cu sânge redusă sau întreruptă a creierului (accident vascular cerebral)
- boală de rinichi (insuficiență renală acută, necroză tubulară renală)
- eliminarea unei cantități de urină mai reduse decât normal
- reacție alergică severă (reacție anafilactică/anafilactoidă)

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 pacienți

- cheag de sânge în vasele de sânge (artere)
- cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară)

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 pacienți

- umflare a pielii la locul injectării sau în jurul locului de injectare (reacții la locul de injectare și perfuzare, tromboflebită la locul perfuziei)
- tulburare severă de coagulare a sângelui, care determină deteriorarea țesuturilor și sângerare (coagulare intravasculară diseminată)
- incapacitatea sângelui de a forma cheaguri sau de a se coagula normal (coagulopatie)
- șoc alergic sever (șoc anafilactic), care poate pune viața în pericol

Această Scrisoare de informare către profesioniștii din domeniul sănătății va fi distribuită de comun acord cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România de către AMRING FARMA SRL, Romania, deținătorul autorizației pentru furnizare de medicamente pentru nevoi speciale.

Informațiile actualizate despre medicamentul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul) vor fi distribuite profesioniștilor din domeniul sănătății care administrează acest medicament după finalizarea procedurii EMEA/H/N/PSR/S/0030.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (aprotinină), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către deținătorul autorizației privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale, la următoarele date de contact:

AMRING FARMA SRL

Bulevardul Mircea Eliade, 7, bloc 1, ap 3, București, 012011, România

Tel: +40 31 620 1204

ro.pharmacovigilance@nordicpharma.com

RO.OfficeRomania@nordicpharma.com