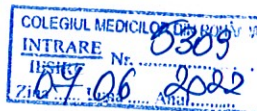




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
 AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
 ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
 Tel: +4021-317.11.00  
 Fax: +4021-316.34.97  
 www.anm.ro



Către,

of 2297E  
07 06 2022

**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., deținătorul autorizației privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale pentru medicamentul **TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă** (aprotinină), pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la informații suplimentare privind siguranța, pentru medicamentul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă.

Compania AMRING FARMA S.R.L. va iniția informarea în legătură cu acest aspect a medicilor implicați în intervențiile chirurgicale cardiace de bypass cardiopulmonar, prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, conform planului de comunicare acordat.

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 politica medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

**VICEPREȘEDINTE**  
**Ioana ȚENE**



## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Iunie 2022

### Informații suplimentare privind siguranța pentru medicamentul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă (aprotinină)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, 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 (aprotinină), dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

#### Rezumat

- Medicamentul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml (aprotinină) 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 faptului că sunt disponibile tratamente alternative (vezi pct. 4.4 și 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului)

#### *Detalii referitoare la problema de siguranță*

Nivelul redus de heparinizare la pacienții tratați cu aprotinină crește riscul de evenimente trombogenice la această populație. Nivelul de heparinizare al pacienților este interpretat incorect, prin utilizarea unor teste de coagulare activată neadecvate.

Datele disponibile evidențiază riscurile asociate cu monitorizarea inadecvată a efectului anticoagulant al heparinei administrate în procedura CABG (*Coronary Artery Bypass Grafting*).

Aprotinina nu este un medicament care reduce consumul de heparină, fiind importantă

menținerea anticoagulării adecvate cu heparină pe durata terapiei cu aprotinină. Sunt de așteptat creșteri ale valorilor timpului parțial de tromboplastină (APTT) și ale timpului de coagulare activat de celite (Celite ACT) la pacienții tratați cu aprotinină, în timpul intervenției chirurgicale și în orele de după aceasta. Este importantă menținerea și monitorizarea anticoagulării adecvate cu heparină pe durata terapiei cu aprotinină. La pacienții cărora li se efectuează bypass cardiopulmonar în asociere cu tratamentul cu aprotinină, se recomandă una dintre următoarele trei metode pentru monitorizarea anticoagulării adecvate:

- o Timpul de coagulare activat (ACT)
- o Dozarea fixă de heparină
- o Titrarea heparinei

Timpul parțial de tromboplastină (PTT) nu trebuie utilizat pentru a menține o anticoagulare adecvată cu heparină.

Determinarea ACT nu este un test de coagulare standardizat, iar diferitele formule de testare sunt influențate de prezența aprotininei. Testul mai este influențat de efectele diluției variabile și de temperatura din timpul bypassului cardiopulmonar. S-a observat că aprotinina nu determină creșterea valorilor rezultatelor la testele ACT pe bază de caolin (*caolin ACT*) în aceeași măsură ca la testele ACT pe bază de pământ diatomaceu (*celite ACT*).

Deși protocoalele variază, în prezența aprotininei se recomandă o valoare a *celite ACT* de minim 750 secunde sau a *caolin ACT* de minim 480 secunde, indiferent de efectele hemodiluției și hipotermiei. Consultați fabricantul testului ACT cu privire la interpretarea rezultatelor testării în prezența aprotininei.

#### Distribuție limitată:

A fost implementată o distribuție limitată a aprotininei, cu disponibilitatea medicamentului numai în centrele care realizează intervenții chirurgicale cardiace de bypass cardiopulmonar.

#### ***Informații suplimentare***

În februarie 2008, Comisia Europeană, în acord cu opinia CHMP, a suspendat autorizațiile de punere pe piață pentru toate medicamentele care conțin aprotinină în întreaga Uniune Europeană, în mare parte pe baza constatărilor preliminare ale studiului BART (*Blood conservation using antifibrinolytics: A randomised trial in a high-risk cardiac surgery population, Fergusson et al. 2008*). În martie 2010, CHMP a început o evaluare a tuturor informațiilor disponibile din studiul BART și din alte studii clinice și a reevaluat beneficiile și riscurile aprotininei.

Studiul BART a raportat o rată mai ridicată a mortalității la pacienții tratați cu aprotinină, comparativ cu cei tratați cu acid tranexamic sau acid aminocaproic. Totuși, datorită mai multor deficiențe de metodologie, nu se poate concluziona cu privire la riscurile cardiovasculare obținute din studiul BART.

Reevaluarea a inclus și evaluarea studiilor observaționale în care s-a raportat o asociere între utilizarea aprotininei și mortalitatea crescută din unele studii observaționale nerandomizate (de exemplu, Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), în timp ce alte studii nerandomizate nu au raportat o astfel de asociere (de exemplu, Karkouti, 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). În aceste studii, aprotinina s-a administrat de obicei pacienților care prezentau mai mulți factori de risc pentru mortalitate

crescută înaintea intervenției chirurgicale în comparație cu pacienții din alte grupuri de tratament.

Cele mai multe dintre studii nu au ținut cont în mod adecvat de aceste diferențe, cu privire la factorii de risc, la momentul inițial, iar influența acestor factori de risc asupra rezultatelor nu este cunoscută. Prin urmare, interpretarea acestor studii observaționale este limitată, iar asocierea dintre utilizarea aprotininei și mortalitatea crescută nu poate fi stabilită sau respinsă.

Pe baza evaluării, CHMP a recomandat câteva modificări noi, importante, ale informațiilor privind produsul și ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină. Modificările aduse informațiilor despre produs includ clarificarea indicației, precum și evidențierea necesității de a menține și monitoriza adecvat anticoagularea pe durata terapiei cu aprotinină.

La data de 18 septembrie 2013, Comisia Europeană a ridicat suspendarea autorizației de punere pe piață pentru TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă.

Informațiile actualizate despre produsul TRASYLOL 0,5 500.000 KIU/50 ml, soluție perfuzabilă sunt atașate acestei comunicări, ca Anexă.

#### ***Apel la raportarea reacțiilor 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 România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

#### **Agencia 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](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Raportare online la adresa: <https://adr.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**

Bld. Mircea Eliade, 7, bloc 1, ap 3, București, 012011, România

Tel: +40 31 620 1204

[ro.pharmacovigilance@nordicpharma.com](mailto:ro.pharmacovigilance@nordicpharma.com)

Coordonator PV - Andrei Neicu, Farm.  
AMRING FARMA SRL

