

Vigtig information om Trasylol (aprotinin) til sundhedspersoner

Dette uddannelsesmateriale er udarbejdet som følge af krav fra den europæiske bivirkningskomité (PRAC) med henblik på at minimere risikoen ved dette produkt på grund af tegn på et omfattende *off-label* brug, som fremgik af Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR)-studiet, der blev afsluttet i 2020.

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), et post-marketing sikkerhedsstudie (PASS), havde blandt andet til formål at måle forekomsten af sikkerhedsudfald ved brug af aprotinin i klinisk praksis (*real-life*). Resultaterne fra NAPaR var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for aprotinin, hvilket understøtter et positivt benefit/risk-forhold ved den godkendte indikation. Der var imidlertid et omfattende *off-label* brug af aprotinin uden for den godkendte indikation. Benefit/risk-forholdet for aprotinin er ikke fastlagt for nogen indikation uden for den godkendte indikation, som er: **Profylaktisk brug for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter, der har en stor risiko for et stort blodtab under en isoleret koronararterie bypass graft operation (dvs. en koronar bypass-operation, der ikke er kombineret med anden kardiovaskulær kirurgi).**

Formålet med undervisningsmaterialerne er at sikre, at ordinationen af aprotinin er i overensstemmelse med den godkendte indikation.

Følgende dokument skal læses sammen med dette undervisningsmateriale for at vejlede om korrekt brug af aprotinin:

- Produktresumé for Trasylol, som kan ses på www.produktresume.dk

Vejledning til sundhedspersoner

Det anbefales, at materialet anvendes sammen med produktresuméet.

Aprotinin er en bredspektret proteinasehæmmer med antifibrinolytiske egenskaber.

Aprotinin er indiceret til profylaktisk brug for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter, der har en stor risiko for et stort blodtab under en isoleret koronararterie bypass graft operation (dvs. en koronar bypass-operation, der ikke er kombineret med anden kardiovaskulær kirurgi).

Aprotinin bør kun anvendes til den ovennævnte indikation efter nøje vurdering af fordele og risici og under hensyntagen til, at alternative behandlingsformer er tilgængelige. **I henhold til den godkendte indikation, må aprotinin derfor ikke anvendes ved nogen anden operation eller til patienter, som ikke har en stor risiko for et stort blodtab.**

Aprotinins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt, derfor bør aprotinin ikke anvendes til personer under 18 år.

Usikkerhed om aprotinins rolle i forbindelse med risiciene for dødelighed og alvorlige blødninger ved *off-label* brug

PASS-studiet viste en øget dødelighed og en øget risiko for alvorlige blødninger ved *off-label*-brug. Ud af i alt 5.295 voksne patienter eksponeret for aprotinin, døde 347 før udskrivelsen. Blandt patienter behandlet for andre indgreb, var dødeligheden 8,3 % (tabel 1).

Tabel 1: Dødelighed og primær dødsårsag (før udskrivning fra hospital) hos voksne patienter eksponeret for aprotinin

	Indikation		Alle patienter
	Isoleret CABG	Andre procedurer	
Alle lande			
<i>Dødelighed (før udskrivning fra hospital)</i>			
N	1.338	3.958	5.296
Manglende	46	106	152
Ja - n (% ¹)	18 (1,35 %)	329 (8,31 %)	347 (6,55 %)
95 %CI ¹	0,73 %; 1,96 %	7,45 %; 9,17 %	5,89 %; 7,22 %
p-værdi*	< 0,001		
<i>Primær dødsårsag (før udskrivning fra hospital)²</i>			
N	18	326	344
Manglende	0	3	3
Kardiale (eksklusive valvulære) hændelser n (% ¹)	13 (72,22 %)	132 (40,49 %)	145 (42,15 %)
Andre - n (% ¹)	3 (16,67 %)	86 (26,38 %)	89 (25,87 %)
Neurologiske hændelser - n (% ¹)	0 (0,00 %)	38 (11,66 %)	38 (11,05 %)
Hæmorragiske hændelser n (% ¹)	0 (0,00 %)	21 (6,44 %)	21 (6,10 %)
Emboliske/trombotiske (andre end kardiiale) hændelser - n (% ¹)	0 (0,00 %)	19 (5,83 %)	19 (5,52 %)
Infektion - n (% ¹)	1 (5,56 %)	15 (4,60 %)	16 (4,65 %)
Pulmonære - n (% ¹)	1 (5,56 %)	8 (2,45 %)	9 (2,62 %)

¹ Manglende værdier var udelukket fra beregning af procentdele.

² Rapporteret hos > 2% af den totale population.

* Chi-i-anden

CABG: Coronary Artery Bypass Graft (koronararterie bypass-operation); NAPaR: Nordic Aprotinin Patient Registry.

I fravær af en sammenligningsgruppe, var NAPaR ikke designet til at måle risici, der kan tilskrives aprotinin, og den observerede højere dødelighed og svære blødninger ved *off-label* indikationerne kunne tilskrives både patienternes højrisikoprofil og de mere komplekse kardiovaskulære operationer. Der er derfor fortsat usikkerhed om aprotinins rolle med hensyn til dødelighed og svære blødninger ved *off-label* brug.

Benefit/risk-forholdet af aprotinin er ikke fastlagt for andre indikationer, udover den godkendte indikation. Der er fortsat usikkerhed om aprotinins rolle i risikoen for dødelighed og alvorlig blødning ved *off-label* brug. Aprotinin bør derfor ikke anvendes, når CABG-operation kombineres med en anden kardiovaskulær operation.

Primære risici forbundet med brug af aprotinin

- Allergiske og anafylaktiske reaktioner
- Nedsat nyrefunktion
- Trombose
- Svær blødning

Vigtigheden af tilstrækkelig monitorering af antikoagulation hos patienter, der får aprotinin

I forbindelse med brug af aprotinin er der rapporteret om tromboemboliske hændelser omfattende myokardieiskæmi, myokardieinfarkt og organ-specifikke manifestationer (der kan forekomme i vitale organer såsom nyrer, lunger eller hjerne). Tilstrækkelig monitorering af antikoagulationen under kardiopulmonal bypass er afgørende for effektiv brug af aprotinin ved isoleret koronararterie bypass graft operation.

Udførlig information om monitorering af antikoagulation og en fuldstændig liste over særlige advarsler er tilgængelig i produktresuméet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger, selv hvis de forekommer ved *off-label* brug, muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.

Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Hvis du har brug for yderligere information med hensyn til anvendelse, levering eller ordination af Trasylol (aprotinin) bedes du venligst kontakte Nordic Drugs på info.dk@nordicpharma.com eller www.produktresume.dk.