

26. maj 2016

Ny indikations- og sikkerhedsinformation for aprotinin (Trasylol®) efter relancering på markedet

Kære læge og andet sundhedspersonale

Resumé

Aprotinin (Trasylol®) relanceres i Danmark fra d. 6. juni 2016 med en begrænset indikation og ny sikkerhedsinformation som følger:

Ny, begrænset indikation for aprotinin (Trasylol®):

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 efter nøje vurdering af fordele og risici og under hensyntagen til, at alternative behandlingsformer er tilgængelige (se pkt. 4.4 og 5.1 i produktresuméet).

Ny sikkerhedsinformation:

Det nedsatte niveau af heparinisering hos patienter i behandling med aprotinin øger risikoen for trombogene hændelser i denne population. Hvis heparin-niveauet testes med uegnede aktiverede koagulationstests, opnås misvisende resultater.

Data illustrerer de risici, der er forbundet med utilstrækkelig overvågning af den antikoagulerende virkning af heparin, som administreres under en koronararterie bypass-operation (CABG).

Aprotinin er ikke et heparinbesparende middel, og det er vigtigt at opretholde tilstrækkelig antikoagulation med heparin under aprotininbehandling. Der forventes stigning i den partielle tromboplastintid (PTT) og celit-ACT (*Activated Clotting Time*) hos patienter, der bliver behandlet med aprotinin, under operation og i timerne efter operation. Det er vigtigt at opretholde tilstrækkelig antikoagulerende virkning og overvågning af heparin under aprotininbehandling. Hos patienter, som gennemgår kardiopulmonal bypass med aprotinin-behandling, anbefales én af tre metoder for at opretholde tilstrækkelig antikoagulation:

- *Activated Clotting Time* (ACT)
- Fast heparin-dosering
- Heparintitrering

Partiel tromboplastintid (PTT) bør ikke anvendes til at opretholde tilstrækkelig antikoagulerende virkning af heparin.

ACT er ikke en standardiseret koagulationstest, og de forskellige udgaver af testen påvirkes forskelligt af aprotinin. Testen bliver yderligere påvirket af forskellige fortyndingseffekter og af temperaturen under kardiopulmonal bypass. Det er blevet observeret, at kaolinbaserede ACT'er ikke øges i samme grad af tilstedeværelsen af aprotinin, som ACT'er baseret på kiselalger (celit).

Da protokollerne varierer, anbefales en minimums celit-ACT på 750 sekunder eller en kaolin-ACT på 480 sekunder ved tilstedeværelse af aprotinin, uafhængigt af effekterne af fortynding af blodet og hypotermi. Kontakt fremstilleren af ACT-testen vedrørende fortolkning af testen ved tilstedeværelse af aprotinin.

Register:

For at kunne overvåge, hvorledes aprotinin anvendes, er der oprettet et register (Post Authorisation Safety Study) i Europa (kan tilgås via <http://host-dendrite.com/nordic-aprotinin>). Formålet med registeret er at registrere oplysninger om anvendelse hos alle patienter på afdelinger/centre, der udfører hjertekirurgi eller kardiopulmonal bypass, som er blevet eksponeret for aprotinin i de deltagende lande i Europa, fra den dag, aprotinin bliver tilgængelig på markedet, og i mindst tre år derefter.

Begrænset udlevering:

En begrænset udlevering af aprotinin bliver implementeret, således at produktet kun er tilgængeligt for afdelinger/centre, der udfører hjertekirurgi eller kardiopulmonal bypass, og som forpligter sig til at deltage i registret.

Yderligere oplysninger:

I februar 2008 suspendede Europa-Kommissionen, i overensstemmelse med en beslutning taget i CHMP, markedsføringstilladelserne for alle aprotininholdige lægemidler i EU. Denne beslutning blev hovedsageligt truffet på baggrund af foreløbige resultater af BART-studiet (Blood conservation using antifibrinolytics: A randomised trial in a high-risk cardiac surgery population, Fergusson *et al*, 2008).

I marts 2010 påbegyndte CHMP en evaluering af alle tilgængelige oplysninger fra BART-studiet og andre kliniske studier, og foretog på baggrund heraf en ny vurdering af fordelene og risiciene ved aprotinin.

BART-studiet viste en højere mortalitet hos patienter, der var blevet behandlet med aprotinin, sammenlignet med patienter, der var blevet behandlet med tranexamsyre eller aminocaprinsyre. Dog kan der på grund af flere metodiske mangler ikke drages nogen sikker konklusion om de kardiovaskulære risici på basis af BART-studiets resultater.

Den nye vurdering inkluderede også evaluering af observationsstudier, hvor der er set en sammenhæng mellem brug af aprotinin og øget mortalitet i nogle ikke-randomiserede observationsstudier (f.eks. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), mens der ikke er set en sådan sammenhæng i andre ikke-randomiserede studier (f.eks. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). I disse studier blev aprotinin som regel givet til patienter, der havde flere risikofaktorer for øget mortalitet før operationen end patienter i de andre behandlingsgrupper.

De fleste af disse studier gjorde ikke tilstrækkeligt rede for disse *baseline*-forskelle for risikofaktorer, og betydningen af disse risikofaktorer på resultaterne er ikke kendt. Derfor er fortolkningen af disse observationsstudier begrænset, og en sammenhæng mellem brug af aprotinin og øget mortalitet kan hverken be- eller afkræftes.

På baggrund af evalueringen fremsatte CHMP anbefalinger om flere nye, vigtige ændringer i produktinformationen, og anbefalede ligeledes, at suspenderingen af markedsføringstilladelsen for aprotinin blev ophævet. Ændringerne i produktinformationen omfatter en præcisering af indikationen og en fremhævelse af behovet for tilstrækkelig opretholdelse og overvågning af antikoagulation hos patienter, der er blevet behandlet med aprotinin.

Europa-Kommissionen ophævede suspenderingen af markedsføringstilladelsen for Trasylol® d. 18. september 2013.

Den opdaterede produktinformation for Trasylol® kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for produktresuméer: produktresume.dk.

Register:

For at kunne overvåge, hvorledes aprotinin anvendes, er der oprettet et register i Europa (kan tilgås via <http://host-dendrite.com/nordic-aprotinin>). Formålet med dette register er at registrere information om anvendelse hos alle patienter på centre, der udfører hjertekirurgi eller kardiopulmonal bypass, som er blevet eksponeret for aprotinin, i de deltagende lande i Europa, fra den dag, aprotinin bliver tilgængeligt på markedet, og i mindst tre år derefter. Registeret vil indeholde oplysninger om:

- Antallet af patienter behandlet med aprotinin.
- Indikationen for administration af aprotinin.
- Patientkarakteristika og -risikofaktorer for aprotininbehandlede patienter.
- Anvendelsesbetingelser, herunder data om heparinisering, af aprotininbehandlede patienter.

Oplysninger fra det foreslåede register vil over en tidsperiode give et billede af anvendelsesmønstret af aprotinin i de deltagende lande, efter relancering af lægemidlet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og andet sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger ved brug af aprotinin (Trasylol®) via det nationale rapporteringssystem.

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

Spørgsmål eller henvendelse vedrørende yderligere oplysninger om brug af aprotinin (Trasylo[®]) kan rettes til:

NORDIC GROUP	
<i>Global Surveillance Patient Safety, GSPS Director, EU QPPV</i>	<i>Country Manager Denmark</i>
Navn: Sylvie BOUDEAU, M.D. Tlf.: +33 (0)1 70 37 28 01 Mobil: +33 (0)6 85 69 40 09 Fax: +33(0)1 70 37 28 29 E-mail: pv@nordicpharma.com <u>Dato:</u> 26. maj 2016 <u>Underskrift:</u> 	Navn: Marianne Damgaard Tlf.: +45 70 20 08 40 Mobil: +45 20 75 08 60 Fax: +45 70 20 08 42 E-mail: Marianne.Damgaard@nordicdrugs.dk <u>Dato:</u> 26. maj 2016 <u>Underskrift:</u> 