

August 2016

## **Einschränkung der Indikation und neue Sicherheitsinformationen zu Aprotinin (Trasylol®) zur Aufhebung der Sistierung**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Mit diesem Schreiben informieren wir in Absprache mit der Swissmedic über die Marktwiedereinführung von Trasylol® und die folgenden Voraussetzungen für diese Wiedereinführung.

### **Zusammenfassung**

- **Aprotinin (Trasylol®) wird in der Schweiz ab dem 1. September 2016 wieder für ein eingeschränktes Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen.**
- **Aprotinin (Trasylol®) ist nur bei primären, isolierten aortokoronaren Bypass-Operationen (d. h. bei aortokoronaren Bypass-Operationen ohne weitere kardiovaskuläre Eingriffe) mit extrakorporaler Zirkulation indiziert.**
- **Aprotinin (Trasylol®) soll nur nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und in Erwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten angewandt werden.**
- **Während der Gabe von Aprotinin (Trasylol®) muss eine adäquate Antikoagulation mit Heparin aufrechterhalten und die Heparinisierung überwacht werden. Zur deren Monitorierung soll nicht die Messung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) verwendet werden, da eine Verlängerung der PTT während der Operation und in den Stunden danach bei Anwendung von Aprotinin (Trasylol®) zu erwarten ist.**
- **Die Gabe von Aprotinin ist bei Patienten mit einem positiven aprotinin-spezifischen IgG Antikörpertest kontraindiziert, da diese Patienten bei Behandlung mit Aprotinin ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen haben. Falls vor der Behandlung kein Aprotinin-spezifischer IgG Antikörpertest durchgeführt werden kann, ist die Gabe von Aprotinin bei Patienten mit Verdacht auf eine vorherige Exposition, einschliesslich einer Exposition mit Fibrinklebern während der letzten 12 Monate kontraindiziert.**

### **Massnahmen und Anweisung/Empfehlung für Fachpersonen**

Aprotinin (Trasylol®) soll nur nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und in Erwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten angewandt werden.

Das Potential für allergische Reaktionen ist gemäss Anweisungen in der Fachinformation sorgfältig abzuklären.

Aprotinin ist kein Wirkstoff für die heparinfreie Gerinnungshemmung. Der bei Patienten unter Aprotinin verminderte Grad der Heparinisierung erhöht das Risiko für das Auftreten thrombogener Ereignisse in dieser Population. Die Daten verdeutlichen das Risiko, das mit einer unzureichenden Überwachung der Heparinisierung während des aortokoronaren Bypass-Graftings assoziiert ist. Es ist daher wichtig, unter der Aprotinin-Therapie eine ausreichende Heparinisierung aufrechtzuerhalten und die Heparinisierung zu überwachen. Der Grad der Heparinantikoagulation wird bei Verwendung von ungeeigneten aktivierten Gerinnungstests falsch interpretiert. So sollte nicht die partielle Thromboplastinzeit (PTT) herangezogen werden, da perioperativ und einige Stunden post operationem mit Verlängerungen der PTT und der Celitaktivierten Gerinnungszeit (Celit-ACT) zu rechnen ist. Für Patienten unter kardiopulmonalem Bypass und Aprotinin-Therapie wird zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gerinnungshemmung eine der drei folgenden Methoden empfohlen:

- aktivierte Gerinnungszeit (activated clotting time(ACT))
- vorgegebene Heparindosis
- Heparin-Titration/Protamin-Titration

Die aktuelle Arzneimittelinformation ist auf der Website von Swissmedic aufgeschaltet unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

### **Hintergrundinformation**

Im November 2007 verfügte die Swissmedic über die Sistierung von Trasylol im Einklang mit der weltweiten Sistierung dieses Medikamentes. Dies erfolgte hauptsächlich vor dem Hintergrund der

vorläufigen Ergebnisse der BART-Studie (*Blood conservation using antifibrinolytics: A randomised trial in a high-risk cardiac surgery population, Fergusson et al., 2008*).

In der BART-Studie wurde bei Patienten unter Aprotinin eine höhere Mortalität beschrieben als bei Patienten unter Tranexamsäure oder Aminocaprinsäure. Aufgrund verschiedener methodologischer Mängel konnten die Ergebnisse der BART-Studie jedoch keine sichere Aussage über kardiovaskuläre Risiken liefern.

In einigen nicht- randomisierten Beobachtungsstudien war die Anwendung von Aprotinin mit einer höheren Mortalität assoziiert (z. B. Mangano, 2007; Schneeweiss, 2008; Olenchok, 2008; Shaw, 2008), während in anderen nicht- randomisierten Studien ein solcher Zusammenhang nicht berichtet wurde (z. B. Karkouti, 2006; Mangano, 2006; Coleman, 2007; Pagano, 2008; Ngaage, 2008; Karkouti, 2009). In diesen Studien wurde Aprotinin vorwiegend an Patienten angewendet, die vor der Operation mehr Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen als diejenigen in den anderen Behandlungsgruppen.

Die meisten Studien haben diese Ausgangsunterschiede in den Risikofaktoren nicht angemessen berücksichtigt und der Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse ist nicht bekannt. Daher ist die Interpretation dieser Beobachtungsstudien limitiert und ein Zusammenhang zwischen Aprotinin-Anwendung und einer erhöhten Mortalität kann weder belegt noch widerlegt werden.

Deshalb sollte Aprotinin nur gemäss Zulassung bei isolierten aortokoronaren Bypass-Operationen nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Risiken und Nutzen angewendet werden.

Die aktualisierte Fachinformation zu Trasylol® ist als Anlage beigefügt.

#### **Meldung unerwünschter Wirkungen bei der Anwendung von Aprotinin**

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIVIS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.

Für allfällige Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Bitte kontaktieren Sie uns für weitere Informationen zu Trasylol® gerne telefonisch unter: 043 444 92 91.

Freundliche Grüsse

Nordic Pharma GmbH

Heike Behn

Local Safety Officer

Dr. Frank Wierckx

Qualified Person

#### **Beilage**

Aktualisierte Fachinformation