



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d.  
Universitätskliniken

Datum: 27.04.2016  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

## **Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über eine neue Indikation und neue Sicherheitsinformationen zu Aprotinin (Trasylol®) nach Marktwiedereinführung**

**Trasylol® 10.000 KIE/ml-Infusionsflasche**

Zulassungsnummer: 15663

**Wirksamer Bestandteil:** Aprotinin

**Zulassungsinhaber:** Nordic Pharma

### ***Neues eingeschränktes Anwendungsgebiet von Aprotinin (Trasylol®)***

Aprotinin wird prophylaktisch zur Verringerung von Blutverlust und Bluttransfusionen eingesetzt bei erwachsenen Patienten mit hohem Blutungsrisiko im Verlauf einer isolierten Bypass-Operation mit extrakorporaler Zirkulation (d. h. einer aortokoronaren Bypass-Operation die nicht mit weiteren kardiovaskulären Eingriffen kombiniert ist).

Aprotinin sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und der Risiken angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

### ***Neue Sicherheitsinformationen***

Der bei Patienten unter Aprotinin verminderte Grad der Heparinisierung erhöht das Risiko für das Auftreten thrombogener Ereignisse in dieser Population. Der Grad der Heparinantikoagulation wird bei Verwendung von ungeeigneten aktivierten Gerinnungstests falsch interpretiert.

Die Daten verdeutlichen das Risiko, das mit einer unzureichenden Überwachung der Heparinisierung während des aortokoronaren Bypass-Graftings assoziiert ist.

Aprotinin ist kein Wirkstoff für die heparinfreie Gerinnungshemmung. Es ist wichtig, unter der Aprotinin-Therapie eine ausreichende Heparinisierung aufrechtzuerhalten. Bei Patienten unter Aprotinin ist perioperativ und einige Stunden *post operationem* mit Verlängerungen der partiellen Thromboplastinzeit



(PTT) und der Celit-aktivierten Gerinnungszeit (Celit-ACT) zu rechnen. Es ist wichtig, unter der Aprotinin-Therapie eine ausreichende Heparinisierung aufrechtzuerhalten und die Heparinisierung zu überwachen. Für Patienten unter kardiopulmonalem Bypass und Aprotinin-Therapie wird zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gerinnungshemmung eine der drei folgenden Methoden empfohlen:

- o aktivierte Gerinnungszeit (ACT)
- o feste Heparindosis
- o Heparintitration

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) sollte bei der Aufrechterhaltung einer ausreichenden Heparinisierung nicht herangezogen werden.

ACT-Tests sind keine standardisierten Gerinnungstests, und unterschiedliche Formulierungen der Assays werden durch Aprotinin unterschiedlich beeinflusst. Die Tests werden ferner durch variable Dilutionseffekte und die Temperatur unter dem kardiopulmonalen Bypass beeinflusst. Es wurde beschrieben, dass die Kaolin-ACT unter der Anwendung von Aprotinin nicht im selben Maße ansteigt wie die Celit-ACT.

Zwar variieren die Protokolle, dennoch wird unabhängig von den Effekten der Hämodilution und der Hypothermie für die Anwendung von Aprotinin eine Celit-ACT von mindestens 750 s bzw. eine Kaolin-ACT von mindestens 480 s empfohlen. In Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse, die die Assays bei Anwendung von Aprotinin ergeben, ist Rücksprache mit dem Hersteller des jeweiligen ACT-Tests zu nehmen.

### **Register**

Zur Überwachung des Musters der Anwendung von Aprotinin ist in Europa ein Register (Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung) initiiert worden (zugänglich unter <http://host-dendrite.com/nordic-aprotinin>). Ziel dieses Registers ist es, ab dem Verfügbarwerden von Aprotinin am Markt mindestens drei Jahre lang Anwendungsdaten bei allen Patienten zu erheben, die in den teilnehmenden europäischen Ländern in Herzchirurgiezentren gegenüber Aprotinin exponiert werden.

### **Eingeschränktes Inverkehrbringen**

Das Inverkehrbringen von Aprotinin unterliegt Einschränkungen. So steht Aprotinin nur Kliniken zur Verfügung, die sich zur Teilnahme am Register verpflichten und herzchirurgische Eingriffe unter kardiopulmonalem Bypass durchführen.

### **Weitere Informationen**

Im Februar 2008 setzte die Europäische Kommission in Einklang mit der Bewertung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) in der EU die Marktzulassung für alle aprotininhaltigen Arzneimittel aus. 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).

Im März 2010 begann der CHMP, sämtliche Daten der BART-Studie und anderer klinischer Studien zu evaluieren und eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung zu Aprotinin durchzuführen.

In der BART-Studie wurde bei Patienten unter Aprotinin eine höhere Mortalität beschrieben als bei Patienten unter Tranexamsäure oder Aminocaprinsäure. Aufgrund zahlreicher methodologischer Mängel können jedoch aus den Ergebnissen der BART-Studie keine belastbaren Schlussfolgerungen zum Herz-Kreislauf-Risiko gezogen werden.

Die Neubewertung umfasste zudem eine Evaluierung von Anwendungsbeobachtungen. In einigen nichtrandomisierten Anwendungsbeobachtungen war die Anwendung von Aprotinin mit einer höheren



Mortalität assoziiert (z. B. Mangano, 2007; Schneeweiss, 2008; Olenchok, 2008; Shaw, 2008), während in anderen nichtrandomisierten Studien keine solche Vergesellschaftung beschrieben wurde (z. B. Karkouti, 2006; Mangano, 2006; Coleman, 2007; Pagano, 2008; Ngaage, 2008; Karkouti, 2009). In diesen Studien wurde Aprotinin in der Regel bei Patienten angewendet, bei denen präoperativ mehr Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vorlagen als bei den Patienten in den anderen Behandlungsgruppen.

In den meisten Studien wurden die Unterschiede, die zwischen den Patienten bei Baseline in Hinblick auf die Risikofaktoren bestanden, nicht berücksichtigt, und es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen diese Risikofaktoren auf die Ergebnisse hatten. Daher können die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtungen nur unter Einschränkungen interpretiert werden, und eine Vergesellschaftung der Aprotinin-Anwendung mit einer erhöhten Mortalität kann weder be- noch widerlegt werden.

Auf der Grundlage der Bewertung empfiehlt der CHMP mehrere neue wichtige Änderungen der Fachinformation und ein Ende der Aussetzung der Marktzulassung von Aprotinin. Die Änderungen der Fachinformation umfassen Klarstellungen zum Anwendungsgebiet und heben die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung und Überwachung einer ausreichenden Gerinnungshemmung bei Patienten unter Aprotinin hervor. Am 18. September 2013 hat die Europäische Kommission die Aussetzung der Marktzulassung von Trasylol® aufgehoben.

### **Register**

Zur Überwachung des Musters der Anwendung von Aprotinin ist in Europa ein Register initiiert worden (zugänglich unter <http://host-dendrite.com/nordic-aprotinin>). Ziel dieses Registers ist es, ab dem Verfügbarwerden von Aprotinin am Markt mindestens drei Jahre lang Anwendungsdaten bei allen Patienten zu erheben, die in den teilnehmenden europäischen Ländern in Herzchirurgiezentren gegenüber Aprotinin exponiert werden. Das Register wird Informationen zu Folgendem liefern:

- Zahl der Patienten, die Aprotinin erhalten
- Dokumentierte Indikation für die Anwendung von Aprotinin
- Merkmale und Risikofaktoren der Aprotinin-Patienten
- Bedingungen, unter denen Aprotinin angewendet wird, u. a. Daten zur Heparinisierung der Patienten unter Aprotinin

Die Daten dieses beabsichtigten Registers werden ein Zeitprofil dazu zeichnen, wie Aprotinin in den teilnehmenden Ländern nach der Marktwiedereinführung angewendet wird.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Trasylol dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 27.4.2016



Dieses Dokument wurde amtssigniert.  
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter  
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

dD1sp2IABcgi0ecBA12Bhfe5D5d  
sl5d2ievggviaTITSguliwIP5wr  
rwoel0geD0DGAddikdDdstlfPIWB/g  
gz/vuazb