



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

17 janvier 2018

Trasylo[®] (aprotinine) – Remise à disposition sur le marché avec restriction d'indication et nouvelle information de sécurité

Information destinée aux chirurgiens cardiaques, cardiothoraciques, vasculaires, anesthésistes, réanimateurs, pharmaciens hospitaliers, biologistes hospitaliers et infirmier(e)s de bloc opératoire

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère,

L'aprotinine (Trasylo[®]) sera remise à disposition sur le marché français à partir du 29 janvier 2018 avec une indication restreinte et de nouvelles informations de sécurité.

Résumé

- **Nouvelle indication restreinte**

L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire).

L'aprotinine doit être utilisée exclusivement après évaluation attentive des bénéfices et des risques, et après prise en compte des autres traitements disponibles (voir rubriques 4.4 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit).

- **Nouvelle information de sécurité**

Une héparinisation plus faible chez les patients traités par aprotinine augmente le risque d'évènements thromboemboliques dans cette population. L'utilisation de tests de coagulation activés non appropriés ne permet pas une interprétation correcte du niveau d'héparinisation.

Les données montrent les risques associés à une surveillance inadéquate de l'effet anticoagulant de l'héparine administrée lors du pontage aorto-coronarien.

L'aprotinine n'est pas un agent épargneur d'héparine et il est important de maintenir une anticoagulation adéquate au moyen de l'héparine pendant le traitement par l'aprotinine. Des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activé avec célite (TCA-célite) sont prévisibles chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'une intervention chirurgicale et dans les heures qui suivent l'intervention. Il est important de maintenir une anticoagulation adéquate au moyen de l'héparine et de la surveiller pendant le traitement par l'aprotinine.

Chez les patients sous pontage aorto-coronarien traités par l'aprotinine, il est recommandé pour maintenir une anticoagulation adéquate d'utiliser l'une des trois méthodes suivantes :

- Surveiller le TCA
- Maintenir une posologie fixe d'héparine
- Doser l'héparinémie

Le TCA ne doit pas être utilisé pour maintenir une anticoagulation adéquate avec l'héparine.

Le TCA n'est pas un test de coagulation standardisé et les différentes formulations du test (TCA-célite ; TCA-kaolin ou TCK) sont affectées différemment en présence d'aprotinine. Le test est en outre influencé par la variabilité de la dilution et la température au cours du pontage aorto-coronarien. Il a été observé que le TCK n'était pas augmenté dans les mêmes proportions par l'aprotinine que le TCA-célite.

Indépendamment des protocoles utilisés, de l'effet de l'hémodilution et de l'hypothermie, un TCA-célite minimal de 750 secondes ou un TCK minimal de 480 secondes est recommandé en présence d'aprotinine. Consultez le fabricant du test TCA pour son interprétation en présence d'aprotinine.

- **Mise en place d'un registre (étude de sécurité post-AMM)**

Afin de suivre les modalités d'utilisation de l'aprotinine, un registre a été mis en place en Europe (<http://host-dendrite.com/nordic-aprotinin>).

L'objectif de ce registre est de collecter les informations d'utilisation chez tous les patients exposés à l'aprotinine dans les centres de chirurgie cardiaque des pays européens participants pendant au moins trois ans après sa mise à disposition sur le marché.

Les informations renseignées dans le registre incluront notamment :

- le nombre de patients exposés ;
- l'indication pour laquelle l'aprotinine a été administrée ;
- les caractéristiques incluant les facteurs de risque des patients exposés ;
- les conditions d'utilisation notamment le taux d'héparinisation des patients traités par aprotinine.

Les informations du registre permettront de fournir à travers le temps un profil d'utilisation de l'aprotinine dans les pays participants suite à la reprise de la commercialisation.

- **Distribution restreinte**

Une distribution restreinte de l'aprotinine aux centres pratiquant des chirurgies cardiaques sous circulation extra-corporelle et s'engageant à participer au registre a été mise en place.

Informations complémentaires

En février 2008, la Commission Européenne, en accord avec l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments, a suspendu les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant de l'aprotinine sur la base des résultats préliminaires de l'étude BART¹.

En mars 2010, le CHMP a débuté une évaluation de toutes les informations disponibles issues de l'étude BART et d'autres études cliniques et a réévalué les bénéfices et les risques de l'aprotinine.

L'étude BART a rapporté un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités par l'aprotinine que chez les patients traités par l'acide tranexamique ou l'acide aminocaproïque. Cependant, en raison de plusieurs limites méthodologiques, aucune conclusion robuste concernant les risques cardiovasculaires ne peut être tirée des résultats de l'étude BART.

La réévaluation a également inclus des études observationnelles non randomisées dont les résultats sont contradictoires rapportant pour certains une association entre l'administration d'aprotinine et une augmentation de la mortalité² tandis que d'autres n'ont pas rapporté une telle association³.

Dans ces études, l'aprotinine a généralement été administrée à des patients ayant davantage de facteurs de risque d'augmentation de la mortalité avant l'intervention chirurgicale que les patients des autres groupes de traitement. L'influence de ces facteurs de risque, non pris en compte lors de l'inclusion des patients, sur les résultats n'est pas connue. Par conséquent, l'interprétation de ces études observationnelles est donc limitée et une association entre l'administration d'aprotinine et l'augmentation de la mortalité ne peut être ni établie ni réfutée.

Sur la base de cette évaluation, le CHMP a recommandé la levée de la suspension de mise sur le marché d'aprotinine sous réserve de la restriction de l'indication et d'un renforcement des informations de sécurité notamment sur la nécessité de maintenir une anticoagulation adéquate chez les patients traités par l'aprotinine. Le résumé des caractéristiques du produit Trasylol® mis à jour est consultable sur la Base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils

¹ *Blood conservation using antifibrinolytics : a randomised trial in a high-risk cardiac surgery population, Fergusson et al, 2008*

² *Par exemple, Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008*

³ *Par exemple, Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009*

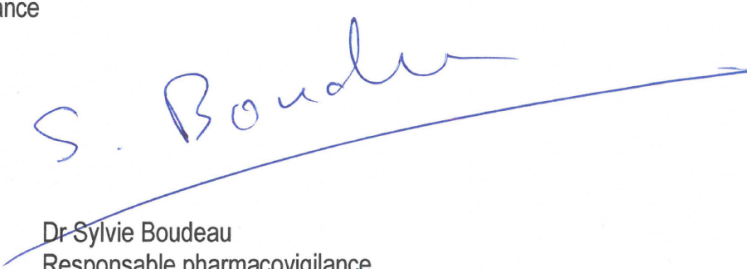
dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Si vous avez des questions ou pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de l'aprotinine (Trasylol®), vous pouvez contacter le service d'information médicale et pharmacovigilance de Nordic Pharma :

Nordic Pharma - Information médicale et pharmacovigilance
254 Bd Saint Germain
75007 Paris
Tél : 01 70 37 28 00
Fax : 01 70 37 28 29
Email : pv@nordicpharma.com


Muriel Boutillier
Pharmacien Responsable


Dr Sylvie Boudeau
Responsable pharmacovigilance

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>