

## Tärkeää tietoa terveydenhuollon ammattilaisille Trasyolol (aprotiniinista)

Fimean hyväksymispäivämäärä: 25.10.2024

Tämä koulutusmateriaali on kehitetty EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) vaatimusten perusteella, jotka koskevat tämän valmisteen riskien minimoimista vuonna 2020 päättyneessä pohjoismaisessa aprotiniinin potilasrekisteritutkimuksessa (NAPaR) esitettyjen runsaasta off-label-käytöstä saatujen todisteiden vuoksi.

Pohjoismainen aprotiniinipotilasrekisteri (NAPaR) on myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (Post-Authorisation Safety Study, PASS) ja sen tavoitteena oli muun muassa mitata aprotiniinin käyttöön liittyvien turvallisuustulosten esiintyvyyttä todellisessa elämässä. NAPaR-tulokset ovat aprotiniinin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia, mikä tukee myönteistä hyöty-haittasapainoa hyväksytyssä käyttöaiheessa. Aprotiniinia käytettiin kuitenkin merkittävästi myös hyväksytyn käyttöaiheen ulkopuolella. Aprotiniinin hyöty-haittasapainoa ei ole vahvistettu missään muussa kuin hyväksytyssä käyttöaiheessa, joka on: **estohoito vähentämään verenhukkaa ja verensiirtotarvetta aikuisille potilaille, joilla on korkea verenhukan riski ja joille käytetään sydänkeuhkokonetta sellaisen sepelvaltimon ohitusleikkauksen yhteydessä, johon ei liity muuta kardiovaskulaarikirurgiaa.**

Koulutusmateriaalin tarkoituksena on varmistaa, että aprotiniinin määrääminen tapahtuu hyväksytyn käyttöaiheen mukaisesti.

Seuraava asiakirja pitää lukea yhdessä tämän koulutusmateriaalin kanssa ohjaamaan aprotiniinin asianmukaista käyttöä:

- Trasyololin valmisteyhteenveto, löytyy osoitteessa [pharmacafennica.fi](http://pharmacafennica.fi).

### Tietoa lääkäreille

Suosittelaa, että aineistoa käytetään yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa.

### **Opas terveydenhuollon ammattilaisille**

Aprotiniini on laajakirjainen proteaasin estäjä, jolla on antifibrinolyttisiä ominaisuuksia.

**Aprotiniini on tarkoitettu estohoidoksi vähentämään verenhukkaa ja verensiirtotarvetta aikuisille potilaille, joilla on korkea verenhukan riski ja joille käytetään sydänkeuhkokonetta sellaisen sepelvaltimon ohitusleikkauksen yhteydessä, johon ei liity muuta kardiovaskulaarikirurgiaa.**

Aprotiniinia saa käyttää edellä mainittuun käyttöaiheeseen vasta, kun hyödyt ja haitat on harkittu huolellisesti ja kun on otettu huomioon, että vaihtoehtoisia hoitomuotoja on saatavilla. **Sen vuoksi aprotiniinia ei saa käyttää hyväksytyn käyttöaiheen mukaisesti minkään muun leikkauksen aikana tai potilailla, joiden suuren verenhukan riski ei ole korkea.**

Turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten aprotiniinia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille.

Epävarmuus aprotiniinin merkityksestä kuolleisuuden ja vakavan verenvuodon riskiin off-label-käytössä

PASS-tutkimus osoitti, että kuolleisuus ja vakavan verenvuodon riski olivat suurentuneet off-label-käytössä. Yhteensä 5296 aikuispotilaasta, jotka saivat aprotiniinia, 347 kuoli ennen kotiuttamista. Muiden toimenpiteiden vuoksi hoidettujen potilaiden kuolleisuus oli 8,3 % (taulukko 1).

Taulukko 1: Aprotiniinille altistuneiden aikuispotilaiden kuolleisuus ja ensisijaiset kuolinsyyt (ennen sairaalasta kotiuttamista).

	Käyttöaihe		Kaikki potilaat
	CAGB ilman muuta kardiiovaskulaari-kirurgiaa	Muut toimenpiteet	
Kaikki maat			
<i>Kuolleisuus (ennen sairaalasta kotiuttamista)</i>			
N	1338	3958	5296
Puuttuvat	46	106	152
Kyllä – n (% <sup>1</sup> )	18 (1,35 %)	329 (8,31 %)	347 (6,55 %)
95 %CI <sup>1</sup>	0,73 %;1,96 %	7,45 %;9,17 %	5,89 %;7,22 %
p-arvo*	< 0,001		
<i>Ensisijaiset kuolinsyyt (ennen sairaalasta kotiuttamista)<sup>2</sup></i>			
N	18	326	344
Puuttuvat	0	3	3
Sydäntapahtumat (lukuun ottamatta läppätapahtumia) – n (% <sup>1</sup> )	13 (72,22 %)	132 (40,49 %)	145 (42,15 %)
Muut – n (% <sup>1</sup> )	3 (16,67 %)	86 (26,38 %)	89 (25,87 %)
Neurologiset tapahtumat – n (% <sup>1</sup> )	0 (0,00 %)	38 (11,66 %)	38 (11,05 %)
Verenvuototapahtumat – n (% <sup>1</sup> )	0 (0,00 %)	21 (6,44 %)	21 (6,10 %)
Emboliset/tromboottiset tapahtumat (muut kuin sydäntapahtumat) – n (% <sup>1</sup> )	0 (0,00 %)	19 (5,83 %)	19 (5,52 %)
Infektio – n (% <sup>1</sup> )	1 (5,56 %)	15 (4,60 %)	16 (4,65 %)
Keuhkotapahtumat – n (% <sup>1</sup> )	1 (5,56 %)	8 (2,45 %)	9 (2,62 %)

<sup>1</sup> Puuttuvat arvot jätettiin pois prosentiosuuksien laskennasta.

<sup>2</sup> Raportoitu >2 %:lla koko väestöstä.

\* Khiin neliö

CAGB: Sepelvaltimoiden ohitusleikkaus; NAPaR: Pohjoismainen aprotiniinipotilasrekisteri.

Koska vertailuhaaraa ei ollut, NAPaR-tutkimusta ei suunniteltu mittaamaan aprotiniiniin liittyvää riskiä, ja havaittu korkeampi kuolleisuus ja vakavat verenvuodot off-label-käytössä voivat johtua sekä potilaiden korkeasta riskiprofiilista että monimutkaisemmista sydän- ja verisuonileikkauksista. Tämän vuoksi on edelleen epävarmaa, mikä on aprotiniinin merkitys kuolleisuuden ja vakavan verenvuodon riskin kannalta off-label-käytössä.

**Aprotiniinin hyöty-haittatasapainoa ei ole vahvistettu missään muussa kuin sallitun käyttöaiheen mukaisessa käyttöaiheessa. Aprotiniinin vaikutus kuolleisuuden ja vakavan verenvuodon riskeihin on edelleen epävarma off-label-käytössä, minkä vuoksi aprotiniinia ei pidä käyttää, kun sepelvaltimon ohitusleikkaukseen yhdistetään jokin muu sydän- ja verisuonileikkaus.**

#### Aprotiniinin käyttöön liittyvät keskeiset riskit

- Allergiset ja anafylaktiset reaktiot
- Munuaisten vajaatoiminta
- Tromboosi
- Vakava verenvuoto

#### Aprotiniinia saavien potilaiden asianmukaisen antikoagulaatioseurannan merkitys

Aprotiniinin käytön yhteydessä on raportoitu tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien sydänlihasiskemia, sydäninfarkti ja elinkohtaisia ilmenemismuotoja (jotka voivat esiintyä elintärkeissä elimissä, kuten munuaisissa, keuhkoissa tai aivoissa). Käytettäessä sydän-keuhkokonetta antikoagulaation asianmukainen seuranta on olennaista aprotiniinin tehokkaalle käytölle, kun tehdään sepelvaltimoiden ohitusleikkaus ilman muuta kardiovaskulaarikirurgiaa.

Yksityiskohtaiset tiedot antikoagulaation seurannasta ja täydellinen luettelo erityisistä varoituksista on saatavilla valmisteyhteenvedossa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen, myös silloin, kun ne ilmenevät off-label-käytössä, mahdollistaa lääkkeen hyöty-haittatasapainon jatkuvan seurannan.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

Jos tarvitset lisätietoja Trasyrolin (aprotiniini) käytöstä, toimittamisesta tai määräämisestä, ota yhteyttä Nordic Drugsiin osoitteessa [info.fi@nordicpharma.com](mailto:info.fi@nordicpharma.com) tai käy osoitteessa [pharmacafennica.fi](http://pharmacafennica.fi).

Version 1.0/October 2024