

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trasylol 10 000 KIU/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml sisältää 500 000 KIU:ta* (= 277,8 Ph.Eur.U, = n. 70 mg) aprotiniinia.

*KIU = Kallikrein Inhibitor Units

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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 vain huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen sekä huomioiden, että vaihtoehtoisia hoitomuotoja on olemassa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Aprotiniinia saavat määrätä vain erikoislääkärit, joilla on kokemusta sepelvaltimoleikkauspotilaiden hoidosta.

Annostus

Asianmukaista aprotiniinille spesifistä IgG-vasta-ainetestä voidaan harkita, jos se on käytettävissä ennen aprotiniinin antamista (ks. kohta 4.3).

Aikuiset:

Allergisten/anafylaktisten reaktioiden riskin vuoksi kaikille potilaille annetaan ensin 1 ml (10 000 KIU) testiannos laskimoon vähintään 10 minuuttia ennen varsinaista annosta. Mikäli yliherkkyysoireita ei ole ilmaantunut 1 ml testiannoksen jälkeen, voidaan hoito aloittaa terapeuttisella annoksella. Potilaalle voi antaa H₁- tai H₂-salpaajaa 15 minuuttia ennen aprotiniinin testiannosta. Välineet ja lääkkeet mahdollisten anafylaktisten tai allergisten reaktioiden ensiapua varten on kuitenkin aina pidettävä esillä (ks. kohta 4.4).

Aloituseräannoksena annetaan 1 - 2 milj. KIU:ta hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon 20 - 30 minuutin kuluessa anestesian antamisen jälkeen, ennen sternotomiaa. Toinen 1 - 2 milj. KIU:n annos lisätään suoraan sydänkeuhkokoneen esitäytössä käytettyyn nesteeseen. Jotta välttyttäisiin aprotiniinin

ja hepariinin yhteensopimattomuuksilta, on kumpikin lääke lisättävä esitäytönesteeseen erikseen sydänkeuhkokoneen resirkulaation aikana riittävän sekoittumisen ja laimenemisen varmistamiseksi. Aloitusannoksen jälkeen valmistetta annetaan jatkuvana infuusiona nopeudella 250 000 - 500 000 KIU/tunti leikkauksen päättymiseen saakka.

Yleisesti ottaen yhdellä hoitokerralla annettavan aprotiniinin kokonaisannoksen ei pidä ylittää 7 milj. KIU:ta.

Pediatriset potilaat

Aprotiniinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole valmistettu.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Saatavissa olevan kliinisen kokemuksen perusteella potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ei tarvita erityisiä annosmuutoksia.

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Tietoja annossuosituksista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Kliininen kokemus ei ole osoittanut eroja iäkkäiden potilaiden vasteissa.

Antotapa

Aprotiniini on annettava keskuslaskimokatetrin kautta. Muita lääkkeitä ei saa antaa saman katetrin kautta. Mikäli käytetään katetria, jossa on useampi kanava, erillistä katetria ei tarvita.

Aprotiniini on annettava vain makuuasennossa olevalle potilaalle ja se on annettava hitaasti (antonopeus enintään 5-10 ml/min) injektiona tai lyhytkestoisena infuusiona laskimoon.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aprotiniinille spesifisessä IgG-vasta-ainetestissä positiivisen tuloksen saaneilla potilailla anafylaktisen reaktion vaara on suurentunut aprotiniinihoidon yhteydessä. Siksi aprotiniinin antaminen tällaisille potilaille on vasta-aiheista.

Jos aprotiniinille spesifisen IgG-vasta-ainetestin tekeminen ennen hoitoa ei ole mahdollista, aprotiniinin antaminen potilaille, joilla epäillään aiempaa altistusta (mukaan lukien fibriinikudosliimava Imisteet) viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana, on vasta-aiheista.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aprotiniinia ei saa käyttää silloin kun sepelvaltimon ohitusleikkaukseen yhdistyy muuta kardiovaskulaarikirurgiaa, sillä aprotiniinin hyöty-haittasuhdetta muun kardiovaskulaarikirurgian yhteydessä ei ole osoitettu.

Antikoagulaation laboratorioseuranta sydänkeuhkokoneen käytön aikana

Aprotiniini ei vähennä hepariinin tarvetta, ja riittävä antikoagulaatio hepariinilla on turvattu aprotiniinihoidon aikana. Partiaalinen tromboplastiiniaika (PTT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) ovat samankaltaisia ja muuttuvat mittaamattomiksi suurilla hepariiniannoksilla. Siksi APTT- ja PTT-arvoja ei pidä käyttää hepariinilla tapahtuvan antikoagulaation seurantaan potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta.

Potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta aprotiniinihoidon yhteydessä, suositellaan riittävän antikoagulaation ylläpitämiseen yhtä seuraavista menetelmistä:

1. Yksilöllistä hepariini- ja protamiinihoitoa on harkittava leikkauksen jälkeisten hyytymishäiriöiden ja verenvuotokomplikaatioiden vähentämiseksi sydänkirurgiassa, jossa käytetään sydänkeuhkokonetta. Yksilöllinen hepariinihoito tai annoksen sovittaminen perustuu tietokonepohjaisiin hepariinin annostelujärjestelmiin, anti-Xa-mittauksiin tai veren hepariiniinmittauksiin aktivoitujen hyytymisajan (ACT) lisäksi. Aprotiniini ei vaikuta anti-Xa-mittauksiin ja veren hepariiniinmittauksiin, ja ne on tehtävä testin valmistajan ohjeiden mukaisesti.
2. Koska yksilöllisiä hepariinin annosteluohjelmia ei ole, on suositeltavaa, että ACT-testit tehdään säännöllisin väliajoin laitoksen protokollien mukaisesti ja hepariiniannokset on annettava sen mukaisesti. Tarvittava ACT-tavoitetaso riippuu käytetystä aktivaattorityypistä ja laitteistosta. Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla on odotettavissa kaoliini- ja seliitti-ACT:n kohoamista leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeisinä tunteina. Aprotiniinia saavilla potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta, ACT:n minimiarvoksi suositellaan vähintään 750 sekuntia, kun käytetään seliittiä, tai 480 sekuntia, kun käytetään kaoliinia antikoagulaation ylläpitämiseksi hemodiluution ja hypotermian vaikutuksista riippumatta. ACT-testit, joissa käytetään aktivaattoreiden sekoitusta, on tehtävä testin valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Protamiinin hallinta

Koska aprotiniini ei vaikuta protamiinitestiin, aprotiniinilla hoidetuilla potilailla on sydänkeuhkokoneen käytön päätyttyä hepariinin neutralointi protamiinilla suoritettava testin valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Verisuonisiirännäisen säilytys

Aprotiniini-infusiolinjan kautta otettua verta ei pidä käyttää verisuonisiirännäisen säilyttämiseen.

Uudelleenaltistus aprotiniinille

Aprotiniinin antaminen vaatii huolellisen riski-hyötyanalyysin etenkin annettaessa valmistetta sellaisille potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet aprotiniinia (mukaan lukien aprotiniinia sisältävät fibriniiliimat), sillä allerginen reaktio on mahdollinen (ks. kohdat 4.3 ja 4.8.). Vaikka useimmat anafylaksiatapaukset ilmaantuivat 12 kuukauden kuluessa tapahtuneen uudelleenaltistuksen yhteydessä, anafylaksiaa on ilmennyt yksittäisinä tapauksina myös yli 12 kuukauden kuluttua tapahtuneen uudelleenaltistuksen yhteydessä.

Välineet ja lääkkeet mahdollisten anafylaktisten tai allergisten reaktioiden ensiapua varten on aina pidettävä esillä aprotiniinihoidon aikana.

Mahdollisten allergisten reaktioiden arviointi

Kaikille aprotiniinihoitoa saaneille potilaille annetaan aluksi testiannos allergisten reaktioiden mahdollisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 4.2). Aprotiniinin testiannoksen saa antaa vain kun tilat ja välineet akuutin anafylaktisen reaktion hoitamiseksi ovat välittömästi saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikaisempien havainnoivien tutkimusten tulokset osoittavat, että aprotiniini saattaa laukaista munuaisten vajaatoiminnan etenkin potilailla, joilla on jo aiemmin ilmennyt munuaisten vajaatoimintaa. Sepelvaltimon ohitusleikkauksessa (CABG) olleilla potilailla tehtyjen kaikkien lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyyseissä seerumin kreatiniiniarvojen havaittiin nousseen aprotiniinihoitoa saaneilla potilailla > 0,5 mg/dl lähtöarvoja suuremmaksi (ks. kohta 5.1).

Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla, joille käytetään sydänkeuhkokonetta ja joilla on syvä hypoterminen verenkierron pysäytys rinta-aortan leikkauksen aikana, on raportoitu munuaisten vajaatoiminnan ja kuolleisuuden lisääntymistä ikävakiointuihin historiallisiin kontroleihin verrattuna.

Sen vuoksi riskejä ja hyötyjä kehoitetaan punnitsemaan tarkoin ennen kuin aprotiniinia annetaan potilaille, joilla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa tai joilla on sen riskitekijöitä (kuten samanaikainen aminoglykosidihoido).

Kuolleisuus

Satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatuja kuolleisuutta koskevia tietoja on kohdassa 5.1.

Aprotiniinin ja lisääntyneen kuolleisuuden yhteydestä on raportoitu joissakin satunnaistamattomissa tarkkailututkimuksissa (esim. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), kun taas muissa satunnaistamattomissa tutkimuksissa ei ole raportoitu tällaisesta yhteydestä (esim. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Näissä tutkimuksissa aprotiniinia annettiin yleensä potilaille, joilla oli useampia lisääntyneen kuolleisuuden riskitekijöitä ennen leikkausta kuin muiden hoitoryhmien potilailla.

Useimmissa tutkimuksissa ei huomioitu riittävästi näitä riskitekijöiden eroja lähtötasolla, ja näiden riskitekijöiden vaikutusta tuloksiin ei tunneta. Siksi näitä tarkkailututkimuksia voidaan tulkita vain rajoitetusti, ja aprotiniinin käytön ja kuolleisuuden lisääntymisen yhteyttä ei voida varmistaa eikä kumota. Tämän vuoksi aprotiniinia saa käyttää ainoastaan hyväksynnän mukaisesti pelkässä sepelvaltimon ohitusleikkauksessa, kun mahdollisia riskejä ja hyötyjä on harkittu huolellisesti. Fergussonin kollegoineen vuonna 2008 julkaisemassa raportissa analysoitiin satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)*) tietoja, ja siinä raportoitiin suurempi kuolleisuusluku aprotiniinilla hoidetuilla potilailla verrattuna traneksaamihapolla tai aminokapronihapolla hoidettuihin potilaisiin. Johtuen kuitenkin useista metodologisista puutteista varmaa johtopäätöstä kardiovaskulaarisista riskeistä ei voida tehdä BART-tutkimuksen tuloksiin perustuen.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmiste estää annoksesta riippuen trombolyyttisten aineiden, kuten streptokinaasin, urokinaasin ja alteplaaasin (r-tPA), vaikutusta. Erityistä huomiota on kiinnitettävä hyytymiseen potilailla, jotka saavat aktiivisia trombolyyttisiä aineita, joiden tiedetään olevan aprotiniinin kohdeaineita.

Aprotiniini voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti jos potilailla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Lääkkeet, jotka ovat voimakkaasti nefrotoksisia (kuten aminoglykosidit ja reniini-angiotensini-aldosteroni -järjestelmän estäjät) ovat munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Munuaisten turvallisuuteen on kiinnitettävä erityistä huomiota, kun potilaita altistetaan sekä aprotiniinille että muille lääkkeille, jotka voivat aiheuttaa munuaisten toimintahäiriöitä.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole suoritettu asianmukaisia, kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeet eivät kuitenkaan ole antaneet viitteitä aprotiniinin teratogeenisistä tai muista sikiötoksisista vaikutuksista.

Raskauden aikana aprotiniinia saa käyttää vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi. Mahdollisia haittoja ja hyötyjä arvioitaessa on myös huomioitava vakavista haittavaikutuksista (esim. anafylaktinen reaktio, sydämenpysähdys) sekä niiden hoitoon käytettävistä lääkkeistä mahdollisesti sikiölle aiheutuvia haittoja.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aprotiniini ihmisen rintamaitoon. Koska aprotiniinilla ei kuitenkaan ole hyötyosuutta suun kautta annosteltaessa, maidon sisältämällä lääkkeellä ei odoteta olevan systeemisiä vaikutuksia imetettävään lapseen.

Hedelmällisyys

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole olemassa.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8. Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Aprotiniinin turvallisuutta on arvioitu yli neljässäkymmenessäviidessä vaiheen II ja III tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 3800 aprotiniinille altistunutta potilasta. Kaiken kaikkiaan, noin 11 % aprotiniinilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia. Vakavin haittavaikutus oli sydäninfarkti. Aprotiniinin turvallisuutta on seurattu NAPaR-tutkimuksessa helmikuun 2016 ja marraskuun 2020 välisenä aikana. Tutkimukseen osallistuneilla 6682 potilaalla haittavaikutusten esiintyvyys oli 1,1 %. Haittavaikutusten tulkinnassa on otettava huomioon tehty kirurginen toimenpide.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Kaikkiin aprotiniinilla tehtyihin plasebokontrolloituihin tutkimuksiin ja NAPaR-tutkimukseen perustuvat haittavaikutukset, jotka on luokiteltu CIOMS III yleisyysluokkiin (aprotiniini n = 3817 ja plasebo n = 2682, tilanne huhtikuussa 2005) on lueteltu alla olevassa taulukossa:

Yleisyys on määritetty seuraavalla tavalla:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

MedDRA elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
Immuunijärjestelmä		Allerginen reaktio, Anafylaktinen/ anafylaktoidi reaktio		<i>Anafylaktinen sokki (saattaa olla henkeä uhkaava)</i>
Veri ja imukudos				<i>Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, koagulopatia</i>
Sydän		Sydänlihaskemia, sepelvaltimon tukkeutuminen/ tromboosi, sydäninfarkti, perikardiaalinen effuusio		
Verisuonisto		Tromboosi, embolinen aivohalvaus	Valtimotromboosi (ja sen elinspesifiset oireet, joita voi ilmetä elintärkeissä elimissä, kuten munuaisissa, keuhkoissa tai aivoissa), <i>keuhkoembolia</i>	
Munuaiset ja virtsatiet		Vähävirtaisuus, akuutti munuaisvaurio, munuaistiehyiden kuolio		

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat				Reaktiot injektio- ja infuusiokohdassa, infuusiokohdan (trombo)flebiitti
Tutkimukset	Veren kreatiniini kohonnut			

* Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on merkitty **lihavoidulla kurssiivilla**.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Allergia/anafylaktisia reaktioita esiintyy harvoin sellaisilla potilailla, jotka saavat ensimmäistä kertaa aprotiniinia. Yliherkkyys-/ anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys sellaisilla potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet aprotiniinia, voi olla jopa 5 % luokkaa. Retrospektiivinen tarkastelu on osoittanut, että yliherkkyys-/ anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys lisääntyy, jos aprotiniinia annetaan uudelleen 6 kuukauden kuluessa ensimmäisestä annosta (esiintyvyys on 5,0 %, jos aprotiniinia annetaan uudelleen 6 kuukauden kuluessa ja 0,9 %, kun annostelu tapahtuu yli 6 kuukauden kuluttua). Retrospektiivisen tarkastelun tulokset viittaavat siihen, että vakavien, aprotiniinin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden esiintyvyys kasvaa, jos potilas altistuu aprotiniinille useammin kuin kahdesti kuuden kuukauden kuluessa. Vaikka aprotiniinia olisi siedetty toisellakin antokerralla, seuraavan antokerran seurauksena voi silti olla vakava yliherkkyysreaktio tai anafylaktinen sokki, joka hyvin harvoin voi olla kuolemaan johtava.

Allergisten/anafylaktisten reaktioiden oireisiin voi kuulua:

Hengityselimet: astma (bronkospasmi)
 Sydän ja verisuonet: hypotensio
 Iho ja apuelimet: kutina, ihottuma, nokkosihottuma
 Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi

Jos allergisia oireita esiintyy injektion tai infuusion aikana, on valmisteen anto lopetettava välittömästi. Tavanomaiset hätätoimenpiteet voivat olla tarpeen eli adrenaliinin/epinefriinin anto, nestehoito ja kortikosteroidien anto.

Sydän ja verisuonet

Kun tulokset plasebokontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista yhdistettiin, todettiin, että tutkijan ilmoittamien sydäninfarktien esiintyvyys oli aprotiniinilla hoidetuilla potilailla 5,8 % ja plaseboryhmässä 4,8 % ryhmien välisen eron ollessa 0,98 % (aprotiniini n = 3 817 ja plasebo n = 2 682; status huhtikuussa 2005).

Joissakin tutkimuksissa havaittiin sydäninfarktien lisääntymistä leikkausten aikana aprotiniinia saaneilla potilailla, kun taas toisissa tutkimuksissa sydäninfarktien esiintyvyys oli alhaisempi kuin plaseboryhmissä.

Kuolleisuus

Aprotiniinin käyttöön liittyvän kuolleisuuden riski, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9. Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antifibrinolyytti, proteinaasin estäjä, ATC-koodi: B02AB01

Aprotiniini on laajavaikutteinen proteinaasin estäjä, jolla on antifibrinolyttisiä ominaisuuksia. Aprotiniini estää mm. trypsiinin, plasmiinin sekä plasman ja kudosten kallikreinin toimintaa muodostamalla reversiibelin kompleksin niiden kanssa. Tätä kautta lääkeaine estää fibrinolyysiä. Se estää myös koagulaation aktivoitumista pintakontaktin kautta, joka käynnistää koagulaation sekä edistää fibrinolyysiä.

Aprotiniini on emäksinen polypeptidi, jonka molekyylipaino on noin 6 500. Se koostuu 58 aminohapon ketjusta. Aineen isoelektrinen piste on noin pH 10. Yksi KIE (kallikreini-inaktivaattoriyksikkö) vastaa 0,14 mikrogrammaa kiteistä ainetta. Trasylool on biologisesti standardoitu.

Maa­ilmanlaajuisesta sepelvaltimon ohitusleikkauksessa (CABG) olleilla potilailla tehtyjen lumelääketutkimusten poolista saadut tiedot osoittivat, että seerumin kreatiniinipitoisuuden nousun (yli 0,5 mg/dl hoitoa edeltävään pitoisuuteen nähden) esiintyvyys oli tilastollisesti yleisempää normaalin aprotiniiniannoksen saaneessa ryhmässä (9,0 %, 185/2 047) verrattuna lumelääkeryhmään (6,6 %, 129/1 957), jolloin kerroinsuhde (odds ratio) on 1,41 (1,12 - 1,79). Suurimmassa osassa näistä tapauksista leikkauksen jälkeinen munuaisten vajaatoiminta ei ollut vakavaa ja se korjautui. Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu yli 2,0 mg/dl hoitoa edeltävään pitoisuuteen nähden on esiintyvyydeltään samankaltainen sekä normaalin aprotiniiniannoksen saaneessa ryhmässä (1,1 %) että lumelääkettä saaneessa ryhmässä (0,8 %), jolloin kerroinsuhde (odds ratio) on 1,16 (0,73 - 1,85) (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto satunnaistettujen kliinisten tutkimusten poolissa sairaalakuolleisuutta koskevista tuloksista:

Sairaalakuolleisuus satunnaistettujen kliinisten tutkimusten poolissa (ryhmä: kaikki CABG-potilaat, jotka olivat valide ja turvallisuus analyysiin)					
Ryhmä	Koko aprotiniiniannos		Plasebo		Kerroinsuhde (95 % CI)
	n / N	%	n / N	%	
CABG yhteensä	65/2 249	2,9	55/2 164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Ensimmäinen CABG	36/1 819	2,0	39/1 785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Uusinta CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

Pohjoismainen aprotiniinipotilasrekisteri (Nordic Aprotinin Patient Registry, NAPaR), joka on monikeskuksinen, ei-interventionaalinen aktiivinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen seurantatutkimus, pyrki muun muassa mittaamaan turvallisuustulosten esiintyvyyttä. Aprotiniinilla hoidettiin 1 384 potilaan alaryhmää, joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (iCABG). Sairaalakuolleisuus oli 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %). Sydäninfarktin esiintyvyys oli 0,9 % (95 % CI: 0,39 %, 1,39 %) ja tromboembolisten tapahtumien (TEE) esiintyvyys oli 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Munuaisten toimintahäiriöiden (leikkauksen jälkeinen kreatiniinipitoisuuden nousu >0,5

mg/dl) esiintyvyys oli 2,7 % (95 % CI: 1,82 %, 3,55 %) ja munuaisten vajaatoiminnan (leikkauksen jälkeinen seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu >2,0 mg/dl) esiintyvyys oli 0,15 % (95 % CI: 0,02 %, 0,54 %). Toimenpidettä seuraavien 24 tunnin aikana 1,3 %:lle (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %) potilaista tehtiin verenvuodon vuoksi uusintatutkimus. Verrattaessa kirjallisuudesta saatuihin historiallisiin kontroleihin NAPaR-tutkimuksen tulokset olivat pääosin aprotiniinin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia hyväksytyssä käyttöaiheessa.

5.2. Farmakokineetiikka

Laskimoruiskeen jälkeen aprotiniini jakautuu nopeasti koko ekstrasellulaaritilaan, mikä johtaa alussa aprotiniinipitoisuuden alenemiseen plasmassa puoliintumisajan ollessa 0,3-0,7 tuntia. Myöhemmässä, terminaaliossa eliminaatiovaiheessa (yli 5 tuntia annoksen jälkeen) puoliintumisaika on noin 5-10 h.

Todennäköisesti istukka ei ole täysin aprotiniinia läpäisemätön, mutta läpäisy näyttää tapahtuvan erittäin hitaasti.

Metabolia, eliminaatio ja erittyminen

Aprotiniini metaboloituu munuaisissa pilkkoutumalla lyhyemmiksi peptideiksi tai aminohapoiksi lysosomeissa olevien entsyymien vaikutuksesta. Ihmisellä alle 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana aprotiniinina virtsaan. ¹³¹I-aprotiniini-injektion jälkeen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 25-40 % radioaktiivisesti merkitystä aineesta erittyi 48 tunnin kuluessa inaktiivisina metaboliitteina virtsaan. Näillä metaboliiteilla ei ollut entsyymejä estävää vaikutusta.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty terminaalista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tutkimukset potilailla, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt, eivät tuoneet esille kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia tai ilmeisiä haittavaikutuksia; tulokset eivät anna aiheita annosmuutoksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Rotilla, marsuilla, kaneilla ja koirilla suuret (yli 150 000 KIU/kg) annokset aiheuttivat nopeasti ohimenevää voimakkuudeltaan vaihtelevaa verenpaineen laskua.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin i.v.-annoksia annokseen 80 000 KIU/kg/vrk saakka, ei havaittu emolle toksisia tai alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia. Vuorokausiannokset 100 000 KIU/kg saakka eivät häirinneet jälkeläisten kasvua ja kehitystä. Annokset 200 000 KIU/kg/vrk eivät vaikuttaneet teratogeenisesti. Kaneilla laskimoon annetut vuorokausiannokset 100 000 KIU/kg eivät antaneet viitteitä emolle toksisista, alkio- tai sikiötoksista tai teratogeenisistä vaikutuksista.

Mutageenisuus

Aprotiniinilla ei ole todettu olevan mutageenisia vaikutuksia salmonellassa/mikrosomissa ja *B. subtilis* DNA-vauriotestissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Väritön lasipullo (lasityyppi I), kumitulppa (bromobutyyli), pahvilaatikossa. 1 pullo, 50 ml, sisältää 500 000 KIU.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkkeet on aina tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen lääkkeen antoa. Mahdollisesti yli jäänyttä liuosta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Trasylol on yhteensopiva 20 % glukoosiliuoksen, hydroksietyylitärkkelysliuoksen ja Ringerin laktaattiliuoksen kanssa. Sekoitettun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu kestävän enintään 6 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, jos valmistus ei tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytys ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41,
2132 WT Hoofddorp,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12264

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.08.1996

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trasylol 10000 KIE/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 ml innehåller 500 000 KIE* (= 277,8 Ph.Eur.U, = ca 70 mg) aprotinin.

*KIE = Kallikrein Inhibitor Units

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aprotinin är indicerat för profylaktisk användning för att minska blodförlust och behov av blodtransfusion hos vuxna patienter som löper en hög risk för omfattande blodförlust under en isolerad kranskärlsoperation (d.v.s. kranskärlsoperation som inte kombineras med annan kardiovaskulär kirurgi).

Aprotinin ska endast användas efter en noggrann risk/nytta-bedömning och med hänsyn till att alternativa behandlingar finns tillgängliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Aprotinin bör förskrivas av specialister med erfarenhet av kranskärlsoperation.

Dosering

Ett lämpligt aprotininspecifikt IgG-antikroppstest kan övervägas, om tillgängligt, före administrering av aprotinin (se avsnitt 4.3).

Vuxna:

På grund av risk för allergiska/anafylaktiska reaktioner ska en 1 ml testdos (10 000 KIE) ges till samtliga patienter minst 10 minuter före resterande dos. Om inga symtom på överkänslighet har visat sig efter testdosen på 1 ml kan den terapeutiska dosen ges. En H₁-antagonist och en H₂-antagonist kan ges 15 minuter före testdosen med aprotinin. Standardutrustning för akutbehandling av anafylaktiska och allergiska reaktioner bör alltid finnas lättillgängligt (se avsnitt 4.4).

En bolusdos på 1-2 mlj. KIE administreras som en långsam intravenös injektion eller infusion under 20-30 minuter, efter att induktion av anestesi påbörjats men före sternotomi. Ytterligare 1-2 mlj. KIE ges som tillsats till hjärt-lungmaskinens "prime"-lösning. För att undvika inkompatibilitet mellan aprotinin och heparin när man tillsätter det till "prime"-lösningen, måste varje medel tillsättas under

återcirkulering av ”prime”-lösningen för att säkerställa en adekvat blandning och utspädning innan man tillsätter det andra medlet.

Efter den initiala bolusinfusionen ges 250 000-500 000 KIE per timme som kontinuerlig infusion tills operationen är klar.

Den totala mängden aprotinin per behandlingsomgång ska i allmänhet inte överskrida 7 milj. KIE.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för aprotinin hos barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Tillgänglig klinisk erfarenhet tyder på att dosen inte behöver justeras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data gällande dosrekommendationer till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Rapporter från klinisk erfarenhet har inte identifierat några skillnader i svar hos äldre patienter.

Administreringssätt

Aprotinin ska infunderas via en central venkateter. Samma lumen ska inte användas för att administrera andra läkemedel. När en central flerlumenkateter används krävs inte en separat kateter.

Aprotinin får endast ges till liggande patienter, och måste ges långsamt (max 5-10 ml/min) som en intravenös injektion eller kort infusion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med ett positivt resultat från ett aprotininspecifikt IgG-antikroppstest löper en högre risk för att drabbas av anafylaktisk reaktion vid behandling med aprotinin. Därför är aprotinin kontraindicerat hos dessa patienter. Om det inte är möjligt att genomföra ett aprotininspecifikt IgG-antikroppstest före behandling är aprotinin kontraindicerat för de patienter som tros ha fått läkemedlet eller fibrinvävnadslim under de senaste 12 månaderna.

4.4 Varningar och försiktighet

Aprotinin ska inte användas när en kranskärlsoperation kombineras med annan kardiovas kulär kirurgi, på grund av att risk/nytta-balansen inte har fastställts för användning av aprotinin under andra kardiovaskulära procedure r.

Laborativ övervakning av antikoagulation under hjärt-lung-bypass

Aprotinin är inte ett heparinsparande läkemedel och det är viktigt att adekvat antikoagulation med heparin bibehålls under aprotinin-behandlingen. Partiell tromboplastintid (PTT) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är liknande och blir omätbara med höga doser heparin. APTT och PTT ska därför inte användas för att övervaka antikoagulation med heparin hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypassoperation.

Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypassoperation med aprotinin-behandling rekommenderas en av följande metoder för att bibehålla adekvat antikoagulation:

1. Individualiserad heparin- och protaminbehandling ska övervägas för att minska postoperativa koagulationsrubbningsar och blödningskomplikationer vid hjärtoperation med hjärt-lung-

bypass. Individualiserad heparinbehandling eller -titrering baseras på datorbaserade doseringssystem för heparin, anti-Xa-mätningar eller mätningar av heparin i blodet, utöver aktiverad koagulationstid (Activated Clotting Time, ACT). Anti-Xa-mätningar och mätningar av heparin i blod påverkas inte av aprotinin och ska utföras enligt testtillverkarens anvisningar.

2. I frånvaro av hjälpmedel för individuell heparindosering rekommenderas att ACT-tester utförs med regelbundna intervaller baserat på gällande anvisningar och heparindoser måste sedan ges i enlighet därmed. Vilket målvärde som krävs för ACT beror på vilken typ av aktivator och utrustning som används. Ökningar av kaolin och celit-ACT förväntas hos aprotinin-behandlade patienter under kirurgi och timmarna efter kirurgi. Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling rekommenderas ett celit-ACT på minst 750 sekunder eller ett kaolin-ACT på minst 480 sekunder för att bibehålla antikoagulation, detta oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi. ACT-tester med en blandning av aktivatorer ska utföras enligt testtillverkarens anvisningar.

Protaminbehandling

Eftersom protamintestet inte påverkas av aprotinin hos aprotinin-behandlade patienter ska heparinneutralisering med protamin, efter avslutad hjärt-lung-bypass, utföras enligt testtillverkarens anvisningar.

Konservering av kärltransplantat

Blod som dras från den centrala infusionskatetern med aprotinin bör inte användas för konservering av kärltransplantat.

Återexponering för aprotinin

Administrering av aprotinin kräver noggrann risk/nytta-bedömning, framför allt hos patienter som fått aprotinin (inkluderande aprotininnehållande fibrinvävnadslim) tidigare, för att en allergisk reaktion kan uppkomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Även om majoriteten av anafylaxi-fallen inträffar efter upprepad behandling inom de första 12 månaderna, så har även enstaka fall av anafylaxi rapporterats efter upprepad behandling efter mer än 12 månader.

Standardutrustning för akutbehandling av allergiska/anafylaktiska reaktioner bör finnas lättillgängligt under aprotinin-behandling.

Bedömning av risk för allergiska reaktioner

Alla patienter som behandlas med aprotinin bör först ges en testdos för att bedöma risken för allergiska reaktioner (se avsnitt 4.2). Testdosen med aprotinin bör endast administreras när utrustning för att hantera akuta anafylaktiska reaktioner finns tillgänglig på plats.

Nedsatt njurfunktion

Resultat från tidigare utförda observationsstudier indikerar att aprotinin kan utlösa en njurfunktionsnedsättning, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. En analys av alla poolade placebokontrollerade studier hos patienter som genomgår kranskärlsoperation (CAGB) har visat förhöjda nivåer av serumkreatinin >0,5 mg/dl över baseline, hos patienter behandlade med aprotinin (se avsnitt 5.1).

En ökning av njursvikt och dödlighet jämfört med åldersmatchade historiska kontroller har rapporterats för aprotinin-behandlade patienter som genomgår kranskärlsoperation med svår hypotermisk cirkulationssvikt under operation av aortan. Noggrann bedömning av risk-/nyttabalansen rekommenderas därför före administrering av aprotinin till patienter med underliggande nedsatt njurfunktion, eller med riskfaktorer (som t.ex. samtidig behandling med aminoglykosider).

Dödlighet

Information om dödlighet från randomiserade kliniska prövningar finns i avsnitt 5.1.

Ett samband mellan aprotinin-användning och en ökad dödlighet har rapporterats i några icke-randomiserade observationsstudier (t.ex. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008) medan andra icke-randomiserade studier inte har visat sådana samband (t.ex. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). I dessa studier administrerades aprotinin vanligtvis till patienter som hade fler riskfaktorer för ökad dödlighet före kirurgi än patienter i de andra behandlingsarmarna.

De flesta av dessa studier har inte tagit tillräcklig hänsyn till skillnaderna i riskfaktorer vid baseline, och dessa riskfaktors påverkan på resultatet är inte känd. Därför är tolkningen av dessa observationsstudier begränsad, och ett samband mellan aprotinin och en ökad dödlighet kan varken påvisas eller motbevisas. Därför bör aprotinin endast användas som det är godkänt, d.v.s. vid isolerad kranskärlsoperation efter noggrann bedömning av de potentiella riskerna och fördelarna.

En publikation av Fergusson et al år 2008 analyserade data från en randomiserad, kontrollerad prövning, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), och rapporterade om en högre dödlighet för aprotinin-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlats med tranexamsyra eller aminokapronsyra. Men på grund av flera metodologiska brister kan ingen tydlig slutsats gällande kardiovaskulära risker dras från BART-studiens resultat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprotinin ger en dosberoende hämning av effekten av trombolitika, t ex streptokinas, urokinas och alteplas (r-tPA). Koagulation ska tas i särskilt beaktande hos patienter som får aktiva trombolitika som är kända mål för aprotinin.

Aprotinin kan utlösa en nedsättning av njurfunktionen, särskilt hos patienter med underliggande nedsättning av njurfunktionen. Läkemedel med potent nefrotoxisk profil (som t.ex. aminoglykosider och hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet) är en riskfaktor för nedsättning av njurfunktionen. Njurskyddande åtgärder ska tas i särskilt beaktande när patienter exponeras för både aprotinin och andra läkemedel som kan utlösa en njurfunktionsnedsättning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte på teratogena eller embryotoxiska effekter av Trasylol.

Trasylol bör endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken. I händelse av allvarliga biverkningar (som anafylaktisk reaktion, hjärtstopp etc.) och behandling av dessa biverkningar, måste skada på fostret tas med i risk/nytta-bedömningen.

Amning

Uppgift saknas om aprotinin passerar över i modersmjölk. Men eftersom aprotinin inte är biotillgängligt efter oral administrering, förväntas inte läkemedel i mjölken ge någon systemisk effekt på det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande fertilitet hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Trasylol har utvärderats i mer än 45 fas II- och fas III-studier inkluderande mer än 3800 patienter som exponerats för aprotinin. Totalt upplevde ca 11 % av aprotinin-behandlade patienter biverkningar. Den allvarligaste biverkningen var hjärtinfarkt. Säkerheten för aprotinin har monitorerats i Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) mellan februari 2016 och november 2020. Av de 6 682 registrerade patienterna var biverkningsfrekvensen 1,1 %. Biverkningsprofilen bör tolkas med hänsyn till de kirurgiska omständigheterna.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellformat

Biverkningar baserade på alla placebokontrollerade kliniska studier med aprotinin sorterade efter CIOMS III frekvenskategorier (aprotinin n=3817 och placebo n=2682; status: april 2005) och baserade på NAPaR är listade nedan:

Frekvenserna definieras enligt följande:

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

MedDRA Standard-klassificering av organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	Mycket sällsynta <10 000
Immunsystemet		Allergisk reaktion Anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion		Anafylaktisk chock (potentiellt livshotande)
Blodet och lymfsystemet				Disseminerad intravaskulär koagulation Koagulopati
Hjärtat		Myokardischemi Koronarkärls- okklusion/trombos Hjärtinfarkt Perikardiell effusion		
Blodkärl		Trombos, embolisk stroke	Arteriell trombos (och dess organspecifika effekter som kan uppkomma i vitala organ, som t.ex. njurar, lungor och hjärna) Lungemboli	
Njurar och urinvägar		Oliguri, akut njurskada, renal tubulär nekros		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (Trombo-)flebit vid infusionsstället
Utredningar	Ökat blodkreatinin			

* Biverkningar rapporterade efter lansering är skrivna med **fet och kursiv stil**

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allergiska/anafylaktiska reaktioner är sällsynta hos patienter som inte exponerats för aprotinin tidigare. Vid händelse av upprepad behandling kan incidensen av allergiska/anafylaktiska reaktioner nå 5 %. En retrospektiv granskning visade att incidensen av allergiska/anafylaktiska reaktioner efter upprepad behandling ökar om den upprepade behandlingen sker inom 6 månader efter första administreringen (5,0 % för upprepad behandling inom 6 månader och 0,9 % för upprepad behandling efter mer än 6 månader). En retrospektiv genomgång antyder att incidensen av svåra anafylaktiska reaktioner mot aprotinin kan öka ytterligare om patienter återexponeras fler än två gånger under 6 månader. Även om en andra exponering för aprotinin har tolererats utan symtom, så kan en ytterligare administrering orsaka en svår allergisk reaktion eller anafylaktisk chock med, i mycket sällsynta fall, dödlig utgång.

Symtomen på allergisk/anafylaktisk reaktion kan inkludera:

Andningsvägar: astma (bronkospasm)
Kardiovaskulära systemet: hypotension
Hud: pruritus, utslag, urtikaria
Magtarmkanalen: illamående

Om allergiska reaktioner uppkommer under injektion eller infusion ska administreringen avbrytas omedelbart. Akutbehandling kan krävas, d.v.s. adrenalin, volymsubstitution och kortikosteroider.

Kardiovaskulära systemet

I en poolad analys av alla placebo-kontrollerade studier var incidensen av hjärtinfarkt som rapporterats av provare för aprotinin-behandlade patienter 5,8 % jämfört med 4,8 % hos placebo-behandlade patienter. Skillnaden mellan grupperna var 0,98 % (aprotinin n=3817 och placebo n=2682; status: april 2005).

En tendens till ökad incidens av hjärtinfarkt i samband med aprotinin observerades i några studier, medan andra studier visade en lägre incidens jämfört med placebo.

Dödlighet

Se avsnitt 4.4 angående risk för dödlighet vid användning av aprotinin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Fibrinolyshämmande medel, proteinshämmande medel
ATC-kod: B02AB01

Aprotinin är en bredspektrum-proteashämmare som har fibrinolyshämmande egenskaper. Genom att bilda reversibla, stökiometriska komplex med enzym, hämmar aprotinin humant trypsin, plasmin, plasmakallikrein och vävnadskallikrein, och hämmar därmed fibrinolys.

Det hämmar även kontaktfasaktivering som initierar koagulationen och främjar fibrinolys.

Aprotinin är en basisk polypeptid med en molekylvikt på ca 6 500. Den är uppbyggd av en kedja med 58 aminosyror. Substansens isoelektriska punkt ligger vid ca pH 10. En KIE (kallikrein-inaktiveringsenhet) motsvarar 0,14 mikrogram kristallin substans. Trasyolol standardiseras biologiskt.

Data från global pool av placebokontrollerade studier på patienter som genomgår kranskärlsoperation (CABG) visade att incidensen av serumkreatinin-nivåer >0,5 mg/dl högre än baseline var statistiskt högre för 9,0 % (185/2047) i gruppen som fick fulldos aprotinin, jämfört med 6,6 % (129/1957) i placebogruppen, med en oddskvot på 1,41 (1,12-1,79). I en majoritet av fallen var postoperativt nedsatt njurfunktion inte allvarlig och reversibel. Incidensen av serumkreatinin-nivåer >2,0 mg/dl högre än baseline var likartad (1,1 % vs. 0,8 %) både i gruppen som fick fulldos aprotinin och placebogruppen, med en oddskvot på 1,16 (0,73-1,85) (se avsnitt 4.4).

Dödlighet på sjukhus i poolade randomiserade kliniska prövningar sammanfattas i tabellen nedan:

Dödlighet på sjukhus i poolade randomiserade kliniska prövningar (population: alla patienter globalt som genomgår kranskärlsoperation (CABG), validerade för säkerhet)					
Population	Fulldos aprotinin		Placebo		Oddsquot (95 % KI)
	n/N	%	n/N	%	
Alla CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primär CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Upprepad CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), en multicenter, icke-interventionell studie utförd efter lansering, med aktiv övervakning och målet att, bland andra utfall, mäta incidensen av säkerhetsutfall. En undergrupp på 1 384 patienter som genomgick en isolerad kranskärlsoperation (iCABG) behandlades med aprotinin. Dödlighet på sjukhus var 1,3 % (95 % KI: 0,73 %, 1,96 %). Incidensen för hjärtinfarkt och tromboemboliska händelser (TEE) var 0,9 % (95 % KI: 0,39 %, 1,39 %) respektive 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Nedsatt njurfunktion (postoperativ ökning av kreatininnivå >0,5 mg/dl) och njursvikt (postoperativ ökning av serumkreatininnivå >2,0 mg/dl) observerades med incidenser på 2,7 % (95 % KI: 1,82 %, 3,55 %) respektive 0,15 % (95 % KI: 0,02 %, 0,54 %). Inom 24 timmar efter proceduren genomgick 1,3 % (95 % KI: 0,73 %, 1,96 %) av patienterna återundersökning avseende blödning. Vid jämförelse med en historisk kontroll från litteraturen var fynden i NAPaR i stort sett samstämmiga med den kända säkerhetsprofilen för aprotinin vid godkänd indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös injektion distribueras aprotinin snabbt i det extracellulära utrymmet, vilket leder till en initial minskning i aprotinins plasmakoncentration, med en halveringstid på 0,3-0,7 timmar. Vid senare tidpunkter (d.v.s. mer än 5 timmar efter administrering) är det en terminal eliminationsfas med en halveringstid på ca 5-10 timmar.

Placentan är antagligen inte helt ogenomtränglig för aprotinin, men genomträngningen verkar gå mycket långsamt.

Metabolism, eliminering och utsöndring

Aprotininmolekylen metaboliseras till kortare peptider eller aminosyror genom lysosomal aktivitet i njurarna. I människa utsöndras mindre än 5 % av dosen oförändrat via urinen. Efter injektion av ¹³¹I-aprotinin i friska frivilliga utsöndrades 25-40 % av märkt substans inom 48 timmar i form av metaboliter i urinen. Dessa metaboliter saknade enzymhämmande aktivitet.

Total clearance är 40 ml/minut.

Inga farmakokinetiska studier på patienter med terminal njursvikt finns tillgängliga. Studier på patienter med njursvikt visade inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska variationer eller uppenbara biverkningar. En särskild dosjustering är inte nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Hos råttor, marsvin, kanin och hund orsakade en högdosinjektion (>150 000 KIE/kg) snabbt en minskning av blodtrycket i olika omfattning, vilken snabbt avtog.

Reproduktionstoxikologi

I studier på råttor med intravenös administrering orsakade dagliga doser på upp till 80 000 KIE/kg ingen mödra-, embryo- eller fostertoxicitet. Dagliga doser upp till 100 000 KIE/kg påverkade inte tillväxt eller utveckling av unga djur, och doser på 200 000 KIE/kg/dag var inte teratogena. I kanin orsakade dagliga intravenösa doser på 100 000 KIE/kg inga bevis för mödra-, embryo-, fostertoxicitet eller teratogenicitet.

Mutagen potential

Aprotinin gav ett negativt mutagent svar i Salmonella/mikrosom och *B. subtilis* DNA-skadesystemet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös injektionsflaska (typ I-glas), gummipropp (bromobutyl), i kartong. 1 flaska, 50 ml, innehåller 500 000 KIE.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och färgförändring före administrering. Överbliven lösning bör inte sparas för senare användning.

Trasyol är blandbart med glukoslösning 20 %, hydroxietylstärkelselösning eller Ringer laktatlösning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för utspädd lösning i 6 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart om inte beredningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om produkten inte används omedelbart är förvaring under användande och förhållanden före användandet användarens ansvar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group BV, Siriusdreef 41, 2132WT Hoofddorp, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12264

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.08.1996

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.3.2024