

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TROMBOSTAT 12.5 mg/50 ml I.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tirofiban hidroklorür monohidrat 0.281 mg/ml (0.25 mg tirofibana eşdeğer).

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat 1.56 mg/ml

Mannitol 45 mg/ml

Sodyum hidroksit km (pH ayar için)

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

Steril, renksiz, berrak ve partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TROMBOSTAT kararsız anjina veya Q dalgası oluşturmeyen miyokard enfarktüsü ile başvuran ve göğüs ağrısı atağını son 12 saat içinde yaşamış, EKG değişiklikleri olan ve/veya kardiyak enzimleri yükselmiş hastalarda erken miyokard enfarktüsünü önlemek için endikedir.

TROMBOSTAT tedavisinden en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek hastalardır (örn., erken PTCA uygulaması ihtimali olan hastalar) (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.1.).

TROMBOSTAT asetil salisilik asit (ASA) ve fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ürün yalnızca hastanede, akut koroner sendromların tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından uygulanmalıdır.

TROMBOSTAT konsantre infüzyon çözeltisi kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

Pozoloji

Aşağıdaki tablo, vücut ağırlığına göre doz ayarlaması için kılavuz olarak verilmiştir.

Hastanın ağırlığı (kg)	Çoğu hastalar		Ciddi böbrek yetmezliği	
	30 dakika Yükleme infüzyon hızı (ml/saat)	İdame infüzyon hızı (ml/saat)	30 dakika Yükleme infüzyon hızı (ml/saat)	İdame infüzyon hızı (ml/saat)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

Uygulama sıklığı ve süresi

TROMBOSTAT 30 dakika süreyle 0.4 mikrogram (μg)/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, TROMBOSTAT'a 0.1 mikrogram (μg)/kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. Kontrendike olmadıkça TROMBOSTAT, ASA ve fraksiyonlanmamış heparin (Genellikle TROMBOSTAT tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 5000 ünite (U) dozunda verilir. Daha sonra normalin yaklaşık iki katı tutulması gerekli aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir) ile birlikte verilir.

TROMBOSTAT tedavisine başlama ve tedavi süresi

İdeal olarak TROMBOSTAT'a son anjina atağından itibaren 12 saat içinde başlanmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir. TROMBOSTAT ve fraksiyonlanmış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjiyoplasti/aterektomiden sonra en az 12 saat ve en fazla 24 saat idame ettirilmelidir. Hasta klinik yönden stabilize olduğunda ve tedavi eden hekim tarafından hiçbir koroner girişim prosedürü planlanmıyorsa, infüzyon kesilmelidir. Tüm tedavi süresi 108 saati aşmamalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmış heparin, ASA)

Fraksiyonlanmış heparin tedavisine 5000 U, İ.V. bolus ile başlanır ve daha sonra saatte 1000 U idame infüzyonuyla devam edilir. Heparin dozu normal değerlerin yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi idame ettirmek üzere titre edilir.

Kontrendike olmadıkça, tüm hastalar TROMBOSTAT'a başlamadan önce oral yolla ASA almalıdır (Bkz. Bölüm 5.1.). Bu ilaca en azından TROMBOSTAT infüzyonu süresince devam edilmelidir.

Anjiyoplasti (PTCA) gerekirse, heparin PTCA'dan sonra kesilmeli ve pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde kılıflar çıkarılmalıdır (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

Uygulama şekli:

TROMBOSTAT konsantresi kullanılmadan önce seyreltilmelidir:

- 1- 250 ml'lik steril %0.9'luk serum fizyolojik ya da %5 dekstroz şişesinden 50 ml dışarı çekiniz ve 50 µg/ml konsantrasyonuna ulaşmak için bunun yerine 50 ml TROMBOSTAT (50ml'lik 1 flakon) ekleyiniz. Uygulamadan önce iyice çalkalayınız.
- 2- Yukarıdaki doz tablosuna uygun şekilde kullanınız.

Parenteral ilaçlar kullanımdan önce, solüsyon ve torba uygun olduğu takdirde, gözle görülür partiküller veya renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir.

TROMBOSTAT sadece intravenöz yoldan verilmelidir ve aynı infüzyon tipünden fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanabilir.

TROMBOSTAT'ın steril ekipman kullanılarak kalibre edilmiş infüzyon setiyle uygulanması önerilir.

Başlangıç dozu infüzyon süresinin uzamamasına ve hastanın vücut ağırlığına dayalı idame dozu infüzyon hızları hesaplanırken hata yapılmamasına dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin kleransı < 30 ml/dak) TROMBOSTAT dozu %50 azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda TROMBOSTAT ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda TROMBOSTAT kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

TROMBOSTAT içeriğindeki etkin maddeye veya preparatta bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan veya bir GP IIb/IIIa reseptör antagonistinin daha önce kullanımı sırasında trombositopeni geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.

Trombosit agresyonunun inhibisyonu kanama riskini artırdığından TROMBOSTAT aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Son 30 gün içinde inme hikayesi ya da herhangi bir hemorajik inme hikayesi.
- Bilinen intrakranyal hastalık hikayesi (örn; neoplazm, arteriyovenöz malformasyon, anevrizma).
- Aktif veya yakın tarihte geçirilmiş (tedaviden önceki 30 gün içinde), klinik yönden anlamlı kanama (örn., gastrointestinal kanama).
- Malign hipertansiyon.
- Son altı haftada önemli travma veya majör cerrahi müdahale.
- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm³), trombosit fonksiyon bozuklukları.
- Pıhtılaşma bozuklukları (örn., protrombin zamanı normalin >1.3 katı veya INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) >1.5).
- Ağır karaciğer yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TROMBOSTAT'ın fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez. TROMBOSTAT'ın enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1. ve 5.2.). TROMBOSTAT'ın enoksaparin ile birlikte uygulanması,

TROMBOSTAT ile fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanmasına göre kütanöz ve oral kanama olaylarının (TIMI kanamaları hariç) sıklığının artmasıyla ilişkilidir**. Özellikle anjiyografi ve/veya PCI (Perkütan koroner girişim) ile birlikte ilave fraksiyonlanmamış heparin alan hastalarda TROMBOSTAT ve enoksaparinin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış gözardı edilemez. TROMBOSTAT ile enoksaparin kombinasyonunun etkinliği belirlenmemiştir. TROMBOSTAT'ın diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlik ve etkinliği araştırılmamıştır.

**TIMI majör kanamaları, odağı belli veya belirsiz >50 g/l hemoglobın düşüşü, intrakraniyal kanama veya kardiyak tamponad olarak tanımlanır.

TIMI minör kanamaları, bilinen bir bölgeden kanama veya spontan gözle görülür hematüri, hematemez veya hemoptizi ile >30 g/l fakat <50 g/l hemoglobın düşüşü olarak tanımlanır.

Aşağıdaki hastalıklarda ve durumlarda tirofiban hidroklorürün kullanımıyla ilişkili deneyim yeterli değildir ancak kanama riskinde artıştan kuşkulmaktadır. Dolayısıyla, tirofiban hidroklorür aşağıdaki durumlarda önerilmez:

- Son 2 hafta içinde travmatik veya uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon, organ biyopsisi veya litotripsi.
- >6 hafta ancak <3 ay önce geçirilen şiddetli travma veya majör cerrahi müdahale.
- Son 3 ayda aktif peptik ülser.
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon (>180/110 mm Hg).
- Akut perikardit.
- Aktif veya bilinen vaskülit hikayesi.
- Kuşkulanan aort diseksiyonu.
- Hemorajik retinopati.
- Dışkıda gizli kan veya hematüri.
- Trombolitik tedavi (Bkz. Bölüm 4.5.).
- Önemli derecede kanama riskini artıran ilaçların eş zamanlı kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5.).

Trombolitik tedavinin endike olduğu hastalarda (örn., EKG'de yeni patolojik Q dalgaları veya yükselmiş ST segmentleri veya sol dal bloğu ile birlikte akut transmural miyokard enfarktüsü) tirofiban hidroklorür ile tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla bu durumlarda tirofiban hidroklorür kullanımı önerilmez.

Trombolitik tedaviyi gerektiren durumlar ortaya çıktığında (PTCA sırasında akut oklüzyon dahil) veya hastaya acil koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu yapılması gerekiyorsa

veya hastanın intraaortik balon pompaya gereksinimi varsa TROMBOSTAT infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

Çocuklarda TROMBOSTAT ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda TROMBOSTAT kullanımı önerilmez.

Diğer tedbirselsel notlar ve ölçümler

TROMBOSTAT'ın tekrarlanan uygulamaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

TROMBOSTAT ile tedavi süresince hastalar kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Hemoraji tedavisi gerekirse, TROMBOSTAT'ın kesilmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.9.). Majör veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında tirofiban hidroklorür derhal kesilmelidir.

TROMBOSTAT aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az).
- TROMBOSTAT uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen bir damara giriş.
- Yakın tarihte epidural prosedür (lunbar ponksiyon ve spinal anestezi dahil).
- Ağır akut veya kronik kalp yetmezliği.
- Kardiyojenik şok.
- Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği.
- Trombosit sayısı $< 150.000 \text{ mm}^3$, bilinen koagülopati, trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombositopeni hikayesi.
- Hemoglobin konsantrasyonu $< 11 \text{ g/dl}$ veya hematokrit $< \%34$

Tiklopidin, klopidogrel, adenozin, dipiridamol, sulfpirazon ve prostasiklin eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yaşlı hastalar, kadın hastalar ve vücut ağırlığı düşük hastalar

Yaşlı ve/veya kadın hastalarda kanama komplikasyonlarının insidansı sırasıyla genç veya erkek hastalara göre daha düşüktür. Vücut ağırlığı düşük hastalarda kanama insidansı vücut ağırlığı daha fazla hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle TROMBOSTAT bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Klinik çalışma bulgularına göre kanama riski kreatinin klerensi azaldıkça ve dolayısıyla plazmadan tirofiban klerensi azaldıkça artmaktadır. Buna bağlı olarak böbrek fonksiyonu azalmış hastalar (kreatinin klerensi <60 ml/dak) TROMBOSTAT tedavisi sırasında dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde TROMBOSTAT dozu düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Femoral artere giriş

TROMBOSTAT tedavisi sırasında kanama oranları anlamlı olarak artar; bu artış özellikle femoral arter bölgesinde kateter kılıfının girdiği yerde olmaktadır. Damara girerken sadece femoral arterin ön duvarının delinmesine dikkat edilmelidir. Arter kılıfları pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde çıkarılabilir (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra). Giriş kılıfı çıkarıldıktan sonra hemostaz yakın gözetim altında dikkatle sağlanmalıdır.

Genel hemşirelik bakımı

TROMBOSTAT tedavisi sırasında vasküler girişler ve kas içi enjeksiyonlar en aza indirilmelidir. İntravenöz giriş sadece vücudun kompres edilebilen bölgelerinde yapılmalıdır. Tüm damara giriş yerleri dokümanate edilmeli ve yakından takip edilmelidir. Üriner kateterler, nazotrakeal intübasyon ve nazogastrik tüplerin kullanımı dikkatle ele alınmalıdır.

Laboratuvar değerlerinin takibi

TROMBOSTAT tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Daha sonra tedaviye başladıktan sonraki 2-6 saatte ve ardından tedavi boyunca en azından her gün bu kontroller yapılmalıdır (veya belirgin bir azalma kanıtı varsa daha sık aralıklarla). Daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri alan hastalarda (çapraz reaksiyon gelişebilir), trombosit sayısı derhal ölçülmelidir (örn., tekrar kullanımdan sonra uygulamanın ilk saatinde) (Bkz. Bölüm 4.8.). Trombosit sayısı $90.000/mm^3$ 'ün altına düşerse, psödotrombositopeniyi dışlamak için ek trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni doğrulanırsa TROMBOSTAT ve heparin kesilmelidir. Hastalar kanama yönünden izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.9.).

Ek olarak, aktif tromboplastin zamanı (APTT) tedaviden önce belirlenmeli ve heparinin antikoagülan etkileri, APTT ölçümlerinin tekrarı ile dikkatle kontrol edilmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.). GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri gibi, hemostazı

etkileyen diğ er preparatlarla birlikte heparin uygulanırken yaş amı tehdit eden kanamaların görülme potansiyeli vardır.

Bu tıbbi ürün 50 ml'lik flakonda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağı l herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu ürün mannitol iç erdiğ inden hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

4.5. Diğ er tıbbi ürünler ile etkileş imler ve diğ er etkileş im şek illeri

Birçok trombosit agregasyon inhibitörünün kullanımı ve bunların heparin, varfarin ve trombolitik ajanlarla birlikte uygulanması kanama riskini artırır. Hemostazın klinik ve biyolojik parametreleri düzenli olarak izlenmelidir.

TROMBOSTAT ile ASA'nın (asetilsalisilik asit veya aspirin) birlikte uygulanması *ex vivo* adenzindifosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyon testinde gösterildiğ i gibi, trombosit agregasyonunun inhibisyonunu tek baş ına aspirine göre daha fazla artırır. TROMBOSTAT ile fraksiyonlanmamış heparinin birlikte kullanımı kanama zamanını tek baş ına fraksiyonlanmamış heparine göre daha fazla uzatır.

TROMBOSTAT'ın fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte kullanımı sırasında kanama insidansı sadece fraksiyonlanmamış heparin ve ASA'nın birlikte kullanımına göre daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

TROMBOSTAT kanama zamanını uzatmış ancak TROMBOSTAT ile tiklopidinin birlikte uygulanması kanama süresini ilave olarak etkilememiştir.

Varfarinin, TROMBOSTAT ve heparin ile birlikte kullanılması kanama riskinde artış ile ilişkilidir.

TROMBOSTAT trombolitik tedavide [tirofiban hidroklorür uygulamadan önceki <48 saat içinde veya aynı anda uygulama ya da kanama riskini önemli derecede artıran ilaçlarla birlikte kullanım (ör., oral antikoagülanlar, diğ er parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleri, dekstran solüsyonları)] önerilmez. Bu durumlarda tirofiban hidroklorür kullanımıyla ilişkilili yeterli deneyim yoktur, ancak kanama riskinde artıştan kuş kulanılmaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TROMBOSTAT için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebelik dönemi

Tirofiban hidroklorür almış gebe kadınlarda klinik veriler mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalar gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum ve doğumdan sonra gelişme üzerine etkiler bakımından sınırlı bilgiler verilmiştir. Kesin gerekli olmadıkça TROMBOSTAT gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

TROMBOSTAT'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de, sıçan sütüne geçtiği bilinmektedir. Emziren bebekte yan etki potansiyeli olduğundan, ilacın anne için önemi göz önüne alınarak emzirme veya ilaç kullanımından hangisine son verileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TROMBOSTAT'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kanama:

Tirofiban hidroklorür (fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte kullanılmıştır) tedavisiyle nedensel olarak ilişkili olan ve en sık bildirilen advers olay kanamadır ve genellikle hafif şiddetlidir.

PRISM-PLUS çalışmasında, TIMI kriterlerine göre belirlenen majör kanamanın (TIMI majör kanamaları, odağı belli veya belirsiz >50 g/l hemoglobin düşüşü, intrakraniyal kanama veya kardiyak tamponad olarak tanımlanır) genel insidansı tirofiban hidroklorür ve heparin ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değildir. TIMI kriterlerine göre majör kanama insidansı tirofiban hidroklorür ve heparin grubunda %1.4, heparin alan kontrol grubunda ise %0.8'dir. TIMI kriterlerine göre belirlenen minör kanama (bilinen bir bölgeden kanama veya spontan gözle görünür hematüri, hematemez veya

hemoptizi ile >30 g/l fakat <50 g/l hemoglobin düşüŖü olarak tanımlanır) tirofiban hidroklorür ile heparin grubunda %10.5 ve kontrol grubunda %8.0'dır. Tirofiban hidroklorür ve heparin kombinasyon grubunda veya kontrol grubunda intrakraniyal kanama bildirilmemiŖtir. Tirofiban hidroklorür ve heparin kombinasyonu için bildirilen retroperitoneal kanama insidansı %0.0, kontrol grubunda ise %0.1'dir. Transfüzyon (paketlenmiŖ alyuvarlar, taze dondurulmuŖ plazma, tam kan kriyopresipitatları ve trombositler) alan hastaların yüzdesi tirofiban hidroklorür grubunda %4.0 ve kontrol grubunda %2.8'dir.

FraksiyonlanmamıŖ heparin ve ASA ile birlikte verilen TROMBOSTAT tek baŖına fraksiyonlanmamıŖ heparin ve ASA'ya göre anlamlı olarak daha fazla gastrointestinal, hemoroidal ve postoperatif kanama, burun kanaması, diŖ eti kanaması ve yüzeysel kutanöz kanama ve ayrıca intravasküler giriŖ bölgelerinden (örn; kardiyak kateter muayenelerinde) sızıntı Ŗeklinde kanama ile iliŖkilidir.

Kanama dıŖı advers reaksiyonlar

Tirofiban hidroklorür ve heparin ile iliŖkili olarak en sık görülen kanama dıŖındaki advers ilaç reaksiyonları (insidans >%1), bulantı (%1.7), ateŖ (%1.5) ve baŖ ağrısıdır (%1.1); bulantı, ateŖ ve baŖ ağrısının kontrol grubundaki insidanslar sırasıyla %1.4, %1.1 ve %1.2'dir.

Kanama dıŖındaki advers olayların insidansı kadınlarda (erkeklere göre) ve yaŖlı hastalarda (genç hastalara göre) daha yüksektir. Ancak bu hastalarda kanama dıŖı advers olayların insidansları "TROMBOSTAT ile heparin" grubunda ve "tek baŖına heparin" grubunda benzerdir.

Sıklık kategorileri aŖağıdaki Ŗekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sinir sistemi ve psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: BaŖ ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş

Araştırmalar:

Tirofiban hidroklorür ile ilişkili olarak laboratuvar parametrelerinde görülen en yaygın değişiklikler kanamayla ilişkilidir: Hemoglobın ve hematokrit düzeylerinde düşüş ve feçes ve idrarda gizli kan olaylarında artış.

Tirofiban hidroklorür tedavisi sırasında nadiren trombosit sayısında akut azalma veya trombositopeni görülmüştür. Trombosit sayısı 90.000 mm³'ün altına düşen hastaların oranı %1.5'dir. Trombosit sayısı 50.000 mm³ 'ün altına düşen hastaların oranı % 0.3'tür. Bu düşüşler Tirofiban hidroklorür uygulaması kesildikten sonra normale dönmüştür. Trombositlerde akut ve şiddetli azalmalar daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerini tekrar uyguladıktan sonra trombositopeni yaşamamış hastalarda gözlenmiştir.

Aşağıdaki ilave advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyiminde yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir; bunlar kesin insidansların belirlenemeyeceği spontan raporlardan elde edilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

İntrakraniyal kanama, retroperitoneal kanama, hemoperikardiyum, pulmoner (alveoler) hemoraji ve spinal bölgede epidural hematoma. Ölümcül kanamalar nadiren bildirilmiştir.

Trombosit sayısında akut ve/veya şiddetli (<20.000/mm³) düşüşler; bunlar üşüme, düşük dereceli ateş veya kanama komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik reaksiyonları içeren şiddetli alerjik reaksiyonlar (örn; bronkospazm ve ürtiker). Bildirilen olgular tirofiban tedavisinin başlangıcında (ilk günde de gözlenmiştir) ve tekrar uygulandığında ortaya çıkmıştır. Bazı olgularda şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı <10.000/mm³) görülmüştür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda tirofiban hidroklorür ile kasıtsız doz aşımı 3 dakikalık bolus şeklinde 50 µg/kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1.2 µg/kg/dk dozuyla görülmüştür. 1.47 µg/kg/dk'ya kadar idame infüzyon hızıyla da doz aşımı gözlenmiştir.

Semptomlar

En sık bildirilen doz aşımı semptomu kanamadır; genellikle mukoza kanaması ve kardiyak karakterizasyon için girilen arter bölgesinde lokalize kanamalar görülmüştür, ancak ayrıca intrakraniyal hemoraji ve retroperitoenal kanamalara ait tekil olgular da bildirilmiştir.

Tedavi

Tirofiban hidroklorür doz aşımı hastanın durumuna ve hekimin değerlendirmesine göre tedavi edilmelidir. Hemoraji tedavisi gerekliyse, TROMBOSTAT infüzyonu kesilmelidir. Kan ve/veya trombosit transfüzyonları da düşünülmelidir. TROMBOSTAT hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörü

ATC kodu: B01AC17

Tirofiban hidroklorür trombosit agregasyonunda rol oynayan majör trombosit yüzey reseptörü olan GP IIb/IIIa reseptörünün peptid yapıda olmayan bir antagonistidir. Tirofiban hidroklorür fibrinojenin GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasını engelleyerek trombositlerin agregasyonunu bloke eder.

Tirofiban hidroklorür trombosit fonksiyonunda inhibisyona yol açar; bu *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe etme ve kanama zamanını (BT) uzatma becerisiyle gösterilmiştir. Trombosit fonksiyonu ilaç kesildikten sonraki 8 saat içerisinde başlangıç düzeyine geri döner.

Bu inhibisyonun derecesi tirofiban hidroklorürün plazmadaki konsantrasyonuyla paraleldir.

Hedef popülasyonda, önerilen tirofiban hidroklorür dozu fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte, hastaların %93'ünde *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunda %70'den fazla (medyan %89) inhibisyon sağlamış ve kanama süresini infüzyon sırasında 2.9 kat uzatmıştır. İnhibisyon 30 dakikalık yükleme infüzyonuyla hızla sağlanmış ve infüzyon süresince devam etmiştir.

PRISM-PLUS çalışması

Çift-kör, çok merkezli, kontrollü PRISM PLUS çalışmasında kararsız anjina veya Q- dalgası oluşturmeyan miyokard enfarktüsü (NQWMI) geçiren hastalarda tirofiban ve

fraksiyonlanmamış heparinin (n=773) etkinliği, fraksiyonlanmamış heparin (n=797) ile karşılaştırılmıştır.

Hastalarda randomizasyondan önceki 12 saat içinde uzun süren, tekrarlayan anjina ağrısı veya enfarktüs sonrası ağrı ile birlikte yeni geçici veya persistan ST-T dalgası değişiklikleri (ST depresyonu veya yükselmesi ≥ 0.1 mV; T-dalgası inversiyonları ≥ 0.3 mV) ya da kardiyak enzimlerinde yükselme (çalışmaya kayıt sırasında total CPK üst normal sınırın ≥ 2 katı veya CK-MB fraksiyonu yükselmiş [üst normal sınırdan $> \%5$ veya daha fazla yüksek]) vardır.

Bu çalışmada hastalar aşağıdaki tedavilere randomize edilmiştir:

- Tirofiban hidroklorür (30 dakika yükleme infüzyonu $0.4 \mu\text{g/kg/dk}$, ardından idame infüzyonu $0.10 \mu\text{g/kg/dk}$) ve heparin (bolus 5.000 unite (U), daha sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanını (APTT) kontrolün yaklaşık 2 katı düzeyinde tutmak için titre edilen 1.000 U/saat'lik infüzyon),
- Veya tek başına heparin (bolus doz 5.000 U, APTT'yi kontrolün yaklaşık 2 katı düzeyinde tutmak için titre edilen 1.000 U/saat'lik infüzyon).

Tüm hastalar kontrendike olmadıkça ASA aldılar; ilk 48 saatte oral yolla 300-325 mg ardından oral yolla günde 80-325 mg önerilmiştir (hekim tarafından belirlenmiştir). Çalışma ilacına son anjina atağından sonraki 12 saatte başlanmalıdır. Hastalar 48 saat tedavi edildikten sonra anjiyografi ve endike ise anjiyoplasti/aterektomi yapılmıştır ve bu sırada tirofiban hidroklorüre devam edilmiştir. Tirofiban hidroklorür ortalama 71.3 saat boyunca infüzyonla verilmiştir.

Kombine primer çalışma sonlanım noktası, tirofiban hidroklorüre başlandıktan sonra 7. günde refrakter iskemi, miyokard enfarktüsü ve ölüm olayının gerçekleşmesidir.

Grupta yaş ortalaması 63'tür. Hastaların %32'si kadındır. Başlangıçta hastaların yaklaşık %58'inde ST segment depresyonu, %53'ünde T-dalgası inversiyonları vardır; hastaların %46'sında kardiyak enzimleri yükselmiştir. Çalışma sırasında hastaların yaklaşık %90'ına koroner anjiyografi, %30'una erken anjiyoplasti ve %23'üne erken koroner arter bypass cerrahisi uygulanmıştır.

Primer sonlanım noktasında, kombine sonlanım noktası için tirofiban hidroklorür grubunda %32 risk azalması (RR) (%12.9'a karşı 17.9) vardı ($p=0.004$): Bu, tedavi edilen 1000 hastada yaklaşık 50 olayın önlenmesini temsil eder. Primer sonlanım noktası sonuçları esas olarak miyokard enfarktüsü ve refrakter iskemik durumların gerçekleşmesine bağlıdır.

30 gün sonra kombine sonlanım noktası (ölüm/miyokard enfarktüsü/refrakter iskemi durumları/kararsız anjina nedeniyle yeniden giriş) RR'si %22'ydi (%18.5'e karşı %22.3 p=0.029).

Altı ay sonra kombine sonlanım noktası (ölüm/miyokard enfarktüsü/refrakter iskemi durumları/kararsız anjina nedeniyle yeniden giriş) riski %19 azalmıştı (%22.7'e karşı %32.1 p=0.024).

En sık kullanılan çift kombine sonlanım noktası (ölüm/miyokard enfarktüsü) açısından 7. gün, 30. gün ve 6. aydaki sonuçlar şöyledir: 7. günde tirofiban grubunda RR %43 (%49'a karşı %8.3; p=0.006); 30. günde RR (%8.7'e karşı %11.9; p=0.027) ve 6. ayda RR %23'dü (%12.3'e karşı %15.3; p=0.063).

Tirofiban hidroklorür alan hastalarda miyokard enfarktüslerin insidansındaki azalma tedavinin erken döneminde ortaya çıkmıştır (ilk 48 saatte) ve bu azalma mortalite üzerinde anlamlı bir etki olmaksızın 6 ay devam etmiştir.

İlk hospitalizasyon sırasında anjiyoplasti/ateroktomi yapılan hastaların %30'unda, 30 gün primer sonlanım noktası için RR %46 (%8.8'e karşı %15.2) ve "miyokard enfarktüsü veya ölüm" için RR %43'tür (%5.9'a karşı %10.2).

Bir güvenilirlik çalışmasına dayanarak, tirofiban hidroklorür ile enoksaparinin (n=315) birlikte uygulanması kararsız anjina ve Q dalgalı olmayan miyokard enfarktüsüyle başvuran hastalarda tirofiban hidroklorür ile fraksiyonlanmamış heparinin (n=210) birlikte uygulanmasıyla karşılaştırılmıştır. Tirofiban 30 dakikalık yükleme dozundan (0.4 µg/kg/dk) sonra 108 saate kadar 0.1 µg/kg/dk idame infüzyonu uygulanmıştır. Enoksaparin grubuna randomize edilen hastalar en az 24 saat ve en fazla 96 saat boyunca 12 saatte bir subkutan enjeksiyonla 1.0 mg/kg enoksaparin aldılar. Fraksiyonlanmamış heparin grubuna atanan hastalar intravenöz olarak bolus 5000 ünite fraksiyonlanmamış heparin dozunun ardından en az 24 saat ve en fazla 108 saat boyunca saatte 1000 ünite idame infüzyon aldılar. Toplam TIMI kanama oranı tirofiban/enoksaparin grubunda %3.5 ve tirofiban/fraksiyonlanmamış heparin grubunda %4.8'dir. Enoksaparin grubuna randomize edilen hastalarda kutanöz ve oral kanamalar fraksiyonlanmamış heparin grubuna yerleştirilen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta görülmüştür. Kateter bölgesinde kanamalar enoksaparin grubunda fraksiyonlanmamış heparin grubuna göre daha yaygındır. Enoksaparin grubuna randomize edilen ve daha sonra PCI yapılması gereken hastalar işlem esnasında fraksiyonlanmamış heparin tedavisine geçirilmiştir ve doz 250 saniye veya daha yüksek ACT'yi sürdürmek için

titre edilmiştir. İki grup arasında kutanöz kanama oranları bakımından anlamlı fark olmasına karşın (enoksaparin fraksiyonlanmamış heparine geçen grupta %29.2 ve fraksiyonlanmamış heparin grubunda %15.2), hiçbir grupta TIMI majör kanamaları görülmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4.). Tirofiban hidroklorür ile enoksaparin kombinasyonunun etkinliği belirlenmemiştir.

TROMBOSTAT tedavisinden en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek hastalardır. Epidemiyolojik bulgulara göre, daha yüksek bir kardiyovasküler olay insidansı belirli göstergelerle ilişkili olmuştur; örneğin, yaş, artmış kalp hızı veya kan basıncı, persistan veya tekrarlayan iskemik kardiyak ağrı, belirgin EKG değişiklikleri (özellikle ST-segment anomallikleri), kardiyak enzimlerde veya göstergelerde yükselme (örn. CK-MB, troponinler) ve kalp yetmezliği.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Dağılım

Tirofiban plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmaz ve 0.01–25 µg/ml sınırları içinde proteinlere bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır. İnsan plazmasında serbest fraksiyon %35'tir. Tirofiban'ın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 30 litredir.

Biyotransformasyon

¹⁴C ile işaretli tirofiban ile yapılan deneyler idrar ve feçesteki radyoaktivitenin esas olarak değişmemiş tirofibandan yayıldığını göstermiştir. Dolaşımdaki plazmada radyoaktivite genellikle değişmemiş tirofibandan kaynaklanır (uygulamadan sonra 10 saate kadar). Bu veriler tirofibanın sınırlı metabolizmasını gösterir.

Eliminasyon

¹⁴C ile işaretli tirofiban sağlıklı gönüllülere uygulandıktan sonra, radyoaktivitenin %66'sı idrarda, %23'ü ise feçeste saptanmıştır. Toplam radyoaktivite miktarı %91'dir. Böbrekler ve safrayla atılım tirofibanın eliminasyonuna anlamlı katkıda bulunur. Sağlıklı gönüllülerde tirofibanın plazma klerensi yaklaşık 250ml/dk'dır. Renal klerens plazma klerensinin %39-69'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 1.5 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı olan erkek ve kadın hastalarda tirofibanın plazma klerensi benzerdir.

Yaşlı hastalar

Koroner kalp hastalığı olan yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) tirofibanın plazma klerensi daha genç hastalara (≤ 65 yaş) göre yaklaşık %25 daha düşüktür.

İrk

Farklı etnik kökenlerden hastalarda plazma klerensinde fark saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tirofibanın plazma klerensinde klinik yönden anlamlı azalmaya dair kanıtlar yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin hiçbir veri yoktur.

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda yürütülen klinik çalışmalar, kreatinin klerensindeki azalma derecesine bağlı olarak tirofibanın plazma klerensinde azalma olduğunu göstermiştir. Kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda (hemodiyaliz hastaları dahil) tirofibanın plazma klerensi klinik yönden önemli derecede azalır ($> \%50$) (Bkz. Bölüm 4.2.). Tirofiban hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

Koroner arter hastalığı

Kararsız anjina pektoris veya Q dalgalı olmayan miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda plazma klerensi yaklaşık 200 ml/dk'dır ve renal klerens plazma klerensinin %39'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Diğer ilaçların etkileri

Aşağıdaki ilaçlardan birini alan hastalarda tirofibanın plazma klerensi PRISM çalışmasında o ilacı almayan bir hasta alt grubuyla (n=762) karşılaştırılmıştır. Bu ilaçların tirofibanın plazma klerensi üzerinde belirgin etkileri ($> \%15$) yoktur: Asebutolol, parasetamol, alprazolam, amlodipin, aspirin preparatları, atenolol, bromozepam, kaptopril, diazepam, digoksin, diltiazem, dokusate sodyum, enalapril, furosemid, glibenklamid, fraksiyonlanmamış heparin, insulin, izosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrat preparatları, oksazepam, potasyum klorür, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat ve temazepam.

Tirofiban hidroklorürün farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri enoksaparin (1 mg/kg; 12 saatte bir subkutan yolla) ile birlikte uygulanmasında incelenmiştir ve tirofiban hidroklorür

ile fraksiyonlanmamış heparin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında tirofiban hidroklorürün klerensi bakımından hiçbir fark yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike işaret etmemektedir.

Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Mannitol

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

Diazepam ile geçimsizlik saptanmıştır. Dolayısıyla TROMBOSTAT ve diazepam aynı intravenöz hat içinde uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş infüzyon solüsyonu derhal kullanılmalıdır. Solüsyon hemen kullanılmayacaksa saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmadıkça, normalde 2-8°C'de 24 saatten uzun süre saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

TROMBOSTAT'ı, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. Işıktan korumak için kabı dış kartonu içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml'lik renksiz Tip I cam flakonlarda kullanıma sunulmuştur. Her kutu 1 adet flakon içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. Ltd.Şti.

Şerifali Mah.Bayraktar Bulvarı.Beyan Sok.No:12

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

254/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ