

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AGREDUR READY 50 mcg/ml I.V. infüzyon için çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tirofiban hidroklorür monohidrat.....5,62 mg/100 mL (5 mg tirofibana eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat dihidrat.....54 mg/100 mL

Sodyum klorür.....0,9 g/100 mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır seyreltik infüzyon solüsyonu.

Berrak, renksiz, kullanıma hazır infüzyonluk çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AGREDUR READY 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.

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

Tirofiban 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.

AGREDUR READY fraksiyonlanmamış heparin ve ASA dahil oral antitrombotik tedavi ile birlikte uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

ST segmentinin yükselmediği kararsız anjinada erken invazif strateji ile yönetilen ve tanıdan sonra en az 4 saat ve en fazla 48 saate kadar anjiyografi geçirmesi planlanmayan hastalarda AGREDUR READY 30 dakika süreyle 0,4 mikrogram/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, AGREDUR READY'e 0,1

mikrogram/kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. AGREDUR READY fraksiyonlanmamış heparin (genellikle AGREDUR READY tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 50-60 ünite (U)/kg dozunda verilir, daha sonra normalin yaklaşık iki katında tutulması gereken aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir) ve kontrendike olmadıkça ASA'nın dahil olduğu fakat onunla sınırlı olmayan antitrombotik tedavi ile birlikte verilir.

Tanıdan sonraki ilk 4 saat içerisinde perkütan koroner girişim planlanan ST segmentinin yükselmediği akut koroner sendromu olan hastalarda veya öncelikle perkutan koroner girişim öngörülen akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda, 3 dakika boyunca 25 mikrogram/kg'lık bir başlangıç bolus tirofiban uygulamasını takiben 12-24 saat süreyle ve 48 saate kadar 0,15 mikrogram/kg/dakika hızında sürekli bir infüzyonla uygulanmalıdır. Tirofiban fraksiyonlanmamış heparin (yukarıda verilen dozda) ve kontrendike olmadıkça ASA dahil fakat onunla sınırlı olmayan antitrombotik tedavi ile birlikte verilir.

Tablo 1. Vücut ağırlığına göre doz ayarlaması için kılavuz olarak verilmiştir.

Vücut Ağırlığı (kg)	0,4 mcg/kg/dk Yükleme Dozu Rejimi Çoğu Hastada		0,4 mcg/kg/dk Yükleme Dozu Rejimi Ağır Böbrek Yetmezliği		25 mcg/kg Bolus Doz Rejimi Çoğu Hastada		25 mcg/kg Bolus Doz Rejimi Ağır Böbrek Yetmezliği	
	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (mL/sa)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (mL/sa)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)	Bolus (mL)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)	Bolus (mL)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

AGREDUR READY ile tedaviye başlama ve tedavi süresi

ST segmentinin yükselmediği kararsız anjinalarda erken invazif strateji ile kontrol altına alınan ve tanıdan sonra en az 4 saat ve 48 saate kadar anjiyografi geçirmesi planlanmayan hastalarda

tanı üzerine AGREDUR READY 0,4 mikrogram/kg/dk yükleme dozu rejimi başlatılmalıdır. Önerilen idame infüzyon süresi en az 48 saat olmalıdır. AGREDUR READY ve fraksiyonlanmamış 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.

Eğer hastaya ST segmentinin yükselmediği kararsız anjina tanısı konulmuşsa ve invazif strateji ile yönetilerek tanıdan sonra 4 saat içinde anjiyografi geçirecekse AGREDUR READY 25 mikrogram/kg bolus doz rejimi perkütan koroner girişimin başında başlatılmalı, 18-24 saat süreyle ve 48 saate kadar infüzyonla devam edilmelidir.

Başlıca peruktan girişiminin öngörüldüğü akut miyokard enfarktüsü olan hastalar tanı aldıktan sonraki mümkün olan en kısa sürede 25 mikrogram/kg bolus doz rejimi başlanmalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmamış heparin, ASA dahil oral antitrombotik tedavi)

Fraksiyonlanmamış heparin tedavisine 50-60 U/kgi I.V. bolus ile başlanır ve daha sonra 1000 U/saat idame infüzyonuyla devam edilir. Heparin dozu normal değerlerin yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi sürdürmek için titre edilir.

Kontrendike olmadıkça tüm hastalar AGREDUR READY'e başlamadan önce ASA dahil fakat ASA ile sınırlı olmayan oral antitrombotik ajanlar almalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu ilaca en azından AGREDUR READY infüzyonu süresince devam edilmelidir.

Perkütanöz girişimlere yardımcı olarak tirofiban kullanımının araştırıldığı çoğu çalışmada ASA ile birlikte oral antitrombotik tedavi olarak klopidogrel kullanılmıştır. Tirofiban ile prasugrel veya tikagrelor kombinasyonunun etkililiği randomize kontrolü çalışmalarda belirlenmemiştir. Anjiyoplasti (PTCA) gerekirse, heparin PTCA'dan sonra kesilmeli ve pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra) kılıflar çıkarılmalıdır.

Uygulama şekli:

Kullanma talimatı

Solüsyon kabından direkt olarak şırınga ile çekilmemelidir.

Kabın kullanımı

Açmak için: Ambalajı tepeden yırtınız ve çözelti içeren torbayı çıkarınız. Sterilizasyon işlemi sırasında nemin absorbe olmasından dolayı plastiğin üstünde biraz opaklık görülebilir. Bu normaldir ve çözeltinin kalitesini ve güvenliğini etkilemez. Opaklık zaman içinde kaybolacaktır. İçerideki torba sıkılarak sızıntı olup olmadığı kontrol edilir. Sızıntı bulunursa, sterilite bozulabileceğinden solüsyon atılır.

Solüsyon berrak değilse ve ambalajı sağlam değilse kullanılmamalıdır.

Ek ilaç ilave etmeyiniz veya şırınga ile torbadan doğrudan solüsyon çekmeyiniz.

UYARI: Plastik kapları seri bağlantılarda kullanmayınız. Bu tür kullanım, ikincil kaptan sıvının verilmesi tamamlanmadan önce ilk kap tarafından çekilen artık hava nedeniyle hava embolisine neden olabilir.

Uygulama için hazırlama

1. İlaç torbasını askıya asınız
2. Kabın altındaki çıkış noktasında bulunan plastik twist-off'u çeviriniz.
3. Uygulama setini takınız. Talimatları tamamlamak için birlikte uygulanan seti referans alınız.

Yukarıdaki dozaj tablosuna göre kullanılır.

Parenteral müstahzar ürünler kullanılmadan önce, çözelti ve ambalaj izin verdiği kadar partikül içerip içermediği ve rengin bozulup bozulmadığına dair kontrol edilmelidir.

AGREDUR READY sadece intravenöz yoldan verilmelidir ve aynı infüzyon tüpünden fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanabilir.

AGREDUR READY'nin steril ekipman kullanılarak kalibre edilmiş infüzyon setiyle uygulanması önerilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30mL/dk) AGREDUR READY dozu % 50 azaltılmalıdır (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (<18 yaş) tirofiban ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda AGREDUR READY kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

AGREDUR READY, etkin maddeye veya preparatta bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan veya bir GP IIb/IIIa reseptör antagonistinin daha önce kullanımı sırasında trombositopeni gelişen hastalarda kullanılmamalıdır.

Trombosit agregasyonunun inhibisyonu kanama riskini arttırdığından AGREDUR READY aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Son 30 gün içinde inme hikayesi ya da herhangi bir hemorajik inme hikayesi,
- Bilinen intrakraniyal 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 $<100.000/\text{mm}^3$), 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

AGREDUR READY'nin fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez.

AGREDUR READY'nin enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). AGREDUR READY ile fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanmasına göre, kutanöz 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 AGREDUR READY ve enoksaparinin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış göz ardı edilemez. AGREDUR READY ile enoksaparin etkinliği belirlenmemiştir. AGREDUR READY'nin diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenilirlik ve etkililiği araştırılmamıştır.

** *TIMI majör kanamaları, odağı belli veya belirsiz >50 g/L hemoglobin düşüşü, intrakraniyal kanama veya kardiyak tamponad olarak tanımlanır. TIMI minör kanamaları bilinen bir bölgeden kanama veya spontan gözle görünür hematüri, hematemez veya hemoptizi ile >30 g/L fakat ≤ 50 g/L hemoglobin düşüşü olarak tanımlanır. TIMI "kayıp olmayan bölge", tanımlanmış bir kanama yeri olmayan >40 g/L fakat <50 g/L hemoglobin düşüşü olarak tanımlanır.*

Aşağıdaki hastalıklarda ve durumlarda tirofibanın kullanımıyla ilişkili deneyim yeterli değildir, ancak kanama riskinde artıştan kuşkulaniılmaktadır. Dolayısıyla, tirofiban 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
- Kuşkulaniılan 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 ile tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla bu durumlarda tirofiban 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 AGREDUR READY infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

Çocuklarda tirofiban ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda AGREDUR READY kullanımı önerilmez.

Diğer dikkat edilecek hususlar ve ölçümler

Tirofibanın tekrarlanan uygulamaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

AGREDUR READY ile tedavi süresince hastalar kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Hemoraji tedavisi gerekirse, AGREDUR READY’nin kesilmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.9). Majör veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında tirofiban derhal kesilmelidir.

AGREDUR READY aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az),
- AGREDUR READY uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen bir damara giriş,
- Yakın tarihte epidural prosedür (lumbar 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,
- Hemoglobün konsantrasyonu $< 11 \text{ g/dL}$ veya hematokrit $< \% 34$.
- Tiklopidin, klopidogrel, adenozin, dipiridamol, sulfinpirazon ve prostasiklin ile eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Doza bağlı etkililik

Tirofiban’ın 10 mikrogram/kg bolus doz uygulaması, 30 günde klinik olarak anlamlı son noktalar açısından absiksimab’a en azından denk olduğunu göstermekte başarısız olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Yaşlı hastalar, kadın hastalar ve vücut ağırlığı düşük hastalar

Yaşlı ve/veya kadın hastalarda kanama komplikasyonlarının insidansı sırasıyla genç veya erkek hastalara göre daha fazladır. Vücut ağırlığı düşük hastalarda kanama insidansı vücut ağırlığı daha fazla hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle AGREDUR READY 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) AGREDUR READY tedavisi sırasında dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde AGREDUR READY dozu düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2)

Femoral artere giriş

AGREDUR READY 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

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

Laboratuvar değerlerinin takibi

AGREDUR READY tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Daha sonra tedaviye başlandıktan 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) (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.8). Trombosit sayısı 90.000/mm³'ün altına düşerse, psödotrombositopeniyi dışlamak için ek trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni doğrulanırsa AGREDUR READY 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 antikoagulan etkileri, APTT ölçümlerinin tekrarı ile dikkatle kontrol edilmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri gibi, hemostazi etkileyen diğer preparatlarla birlikte heparin uygulanırken yaşamı tehdit eden kanamaların görülme potansiyeli vardır.

Bu tıbbi ürün her bir 100 mL'lik kısmı içerisinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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.

Tirofiban ile ASA'nın birlikte uygulanması *ex vivo* adenzindifosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyon testinde gösterildiği gibi, trombosit agregasyonunun inhibisyonunu tek başına aspirine göre daha fazla artırır. AGREDUR READY ile fraksiyonlanmamış heparinin birlikte kullanımı kanama zamanını tek başına fraksiyonlanmamış heparin kullanımına göre daha fazla uzatır.

Tirofibanın fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel'in eş zamanlı kullanımıyla, sadece fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel'in beraber kullanılmasında benzer bir kanama insidansı vardır. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

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

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

Tirofiban , trombolitik tedavide [Tirofiban uygulamadan önceki < 48 saat içinde veya aynı anda uygulama ya da kanama riskini önemli derecede artıran ilaçlarla birlikte kullanım (Örn., oral antikoagülanlar, diğer parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleri, dekstran solüsyonları)] önerilmez. Bu durumlarda tirofiban kullanımıyla ilişkili yeterli deneyim yoktur, ancak kanama riskinde artıştan kuşulanılmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

AGREDUR READY için çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolüne ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Tirofiban için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalar gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum ve doğumdan sonra gelişme üzerine etkiler bakımından sınırlı bilgiler sağlamıştır. Kesin gerekli olmadıkça AGREDUR READY gebelikte kullanılmamalıdır.

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)

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Tirofibanın farklı dozlarıyla tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda doğurganlık ve üreme performansı etkilenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Bununla birlikte, insanlardaki üreme toksisitesi ile ilgili bir sonuca varmak için hayvan çalışmaları yeterli değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tirofibanın araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlik profili özeti

Heparin, ASA ve diğer oral anti-trombosit ajanlar ile birlikte tirofiban tedavisi sırasında en sık bildirilen advers etki kanamadır ve genellikle hafif mukokütanöz kanama veya hafif kateterizasyon bölgesi ile ilgili kanamalardır.

Gastro-intestinal, retro-peritoneal, intrakraniyal, hemoroidal ve ameliyat sonrası kanama, spinal bölgede epidural hematoma kanama, hemoperikard ve pulmoner (alveoler) kanama da bildirilmiştir. Pivotal tirofiban çalışmalarında TIMI majör ve intrakraniyal kanama oranları sırasıyla \leq % 2,2 ve $<$ % 0,1 idi. En ciddi advers etki ölümcül kanama olmuştur.

Pivotal çalışmalarda, tirofiban uygulaması trombositopeni (trombosit sayısı $<$ 90.000 mm³) ile ilişkilendirilmiştir ve tirofiban ile birlikte heparin tedavisi alan hastaların % 1,5'inde görülmüştür. Ciddi trombositopeni (trombosit sayısı $<$ 50.000 mm³) sıklığı % 0,3 olarak bildirilmiştir. Tirofiban ve heparin ile ilişkili olarak en sık görülen kanama dışındaki advers ilaç reaksiyonları (insidans $>$ % 1), bulantı (% 1,7), ateş (% 1,5), ve baş ağrısıdır (% 1,1).

b. Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Altı çift-kör kontrollü klinik çalışmanın (tirofiban ile birlikte heparin alan 1953 hastanın dahil olduğu) yanında pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers etkilerin listesi Tablo 2'de

sunulmuştur. Organ sistem sınıfına göre istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ 'den $< 1/10$ 'a); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ 'den $< 1/100$ 'e); seyrek ($\geq 1/10.000$ 'den $< 1/1.000$ 'e); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası olayların belirsiz büyüklükte bir nüfustan spontan raporlar elde edildiğinden, onların tam sıklığını belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle, bu yan etkilerin sıklığı "Bilinmiyor" olarak sınıflandırılır.

Tablo 2:Klinik çalışmalarda ve pazarlaması sonrası deneyimlerde bildirilen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıflaması	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Kan Ve Lenf Sistemi Hastalıkları				Trombosit sayımında akut ve/veya şiddetli düşüşler ($< 20.000\text{mm}^3$)
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar
Sinir Sistemi Hastalıkları	Baş ağrısı			İntrakraniyal kanama, spinal epidural hematoma
Kardiyak Hastalıklar				Hemoperikardiyum
Vasküler Hastalıklar	Hematoma			
Solunum Sistemi Hastalıkları		Hemoptizi, burun kanaması		Pulmoner (alveolar) kanama
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı	Oral kanama, dış eti kanaması	GI kanama, kan kusma	Retroperitoniyal kanama
Deri Ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Ekimoz			
Böbrek Ve İdrar Yolu Hastalıkları		Hemattüri		
Genel Bozukluklar Ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar		Ateş		
Yaralanma, Zehirlenme Ve Prosedürle İlgili Komplikasyonlar	Ameliyat sonrası kanama*	İntravasküler giriş bölgesinde kanama		
Araştırmalar	Dışkıda veya idrarda gizli kan	Hematokrit ve hemoglobinde azalmalar, trombosit sayısı $< 90.000\text{mm}^3$	Trombosit sayısı $< 50.000\text{mm}^3$	

*Başlıca kateterizasyon bölgeleriyle ilgili

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kanama

Tirofiban 0,4 mikrogram/kg/dk infüzyon rejimi ve 25 mikrogram/kg doz bolus rejimi ile önemli kanama komplikasyonlarının oranı düşüktür ve belirgin olarak artmamıştır.

Tirofiban 0,4 mikrogram/kg infüzyon rejiminin kullanıldığı PRISM-PLUS çalışmasında, TIMI kriterlerine göre majör kanama insidansı heparin ile beraber verilen tirofiban için % 1,4 ve tek başına heparin için % 0,8 dir. TIMI minör kanama insidansı heparin ile beraber verilen tirofiban için % 10,5 ve tek başına heparin için % 8'dir. Kan nakli yapılan hastaların yüzdeleri heparin ile beraber verilen tirofiban için % 4 ve tek başına heparin için % 2,8 dir.

ADVANCE çalışmasından elde edilen veriler, tirofibanın 25 mikrogram/kg bolus dozu ile kanama vakaları sayısının düşük olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde artmadığını ileri sürmektedir. Her iki grupta da hiç TIMI majör kanaması ve kan nakli yoktur. Tirofibanın 25 mikrogram/kg bolus dozu ile görülen TIMI minör kanaması plasebo kolundaki % 1'e nazaran % 4 olarak bildirilmiştir (p=0,19).

Trombositopeni

Tirofiban tedavi sırasında trombosit sayısında akut azalma veya trombositopeni plasebo grubuna göre daha sık görülmüştür. Bu düşüşler tirofiban kesildikten sonra normale dönmüştür. Trombositlerde akut ve şiddetli azalmalar (trombosit sayısı <20.000/mm³) daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerini tekrar uyguladıktan sonra trombositopeni yaşamamış hastalarda gözlenmiştir ki bunlar; üşüme, düşük dereceli ateş veya kanama komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir.

Alerjik reaksiyonlar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda tirofiban ile kasıtsız doz aşımı 3 dakikalık bolus şeklinde 50 mikrogram/kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1,2 mikrogram/kg/dk dozuyla görülmüştür. 1,47 mikrogram/kg/dk'ya kadar idame infüzyon hızında da doz aşımı gözlenmiştir.

Semptomlar:

En sık bildirilen doz aşımı semptomu kanamadır. Genellikle mukoza kanaması ve kardiyak kateterizasyon için girilen arter bölgesinde lokalize kanamalar görülmüştür. Ancak ayrıca intrakraniyal hemoraji ve retroperitoneal kanamalara ait tekil olgular da bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

- Kan ve kan yapıcı organlar
- Antitrombotik ajanlar
- Antitrombotik ajanlar
- Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC Kodu: B01AC17

Etki mekanizması

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

Tirofiban 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, tirofibanın plazmadaki konsantrasyonuyla paraleldir.

Farmakodinamik etkiler

Tirofiban; 0,4 mikrogram/kg/dk infüzyonuyla, 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.

Tirofibanın 25 mikrogram/kg bolus dozu (sonrasında 18-24 saat boyunca 0,15 mikrogram/kg/dk verilen idame infüzyonu), fraksiyonlanmamış heparin ve oral antitrombotik tedavisinin varlığında, ışık transmisyon agregometri (LTA) ile ölçüldüğü üzere, tedavinin

başlangıcından 15 ila 60 dakika sonra %92 ila %95 oranlarında ortalama bir azami agregasyonun ADP ile indüklenen inhibisyonunu sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

PRISM-PLUS Çalışması

Çift kör, çok merkezli, kontrollü PRISM-PLUS çalışması; kararsız anjina (UA) veya yeni geçici veya kalıcı ST-T dalgası değişikliklerinin veya yükselmiş kardiyak enzimlerin eşlik ettiği, uzamış tekrarlayan anjinal ağrı veya infarktüs sonrası anjinası olan akut Q dalgası oluşturmeyen miyokard infarktüsü (NQWMI) hastalarında; tirofiban ve fraksiyonlanmamış heparinin (n=773) etkinliğini, fraksiyonlanmamış heparin (n=797) ile karşılaştırmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavilere randomize edilmiştir:

- Tirofiban (30 dakika yükleme infüzyonu 0,4 mikrogram/kg/dk, ardından dakikada 0,10 mikrogram/kg/dk idame infüzyonu)
- Veya tek başına heparin

Kontrendike olmadığı sürece tüm hastalar ASA aldılar. Çalışma ilacına, son anjina atağından sonraki 12 saatte başlanmıştır. Hastalar 48 saat tedavi edildikten sonra anjiyografi ve endike ise anjiyoplasti/aterektomi yapılmış ve bu sırada tirofibana devam edilmiştir. Tirofiban ortalama 71,3 saat boyunca infüzyonla verilmiştir.

Kombine primer çalışma sonlanım noktası, tirofibana başlandıktan sonra 7. günde refrakter iskemi, miyokard enfarktüsü veya ölüm olayının gerçekleşmesidir.

7. günde, primer sonlanım noktası, tirofiban grubunda kombine sonlanım noktası için %32'lik bir risk azalmasıdır (RR) (% 12,9'a karşı % 17,9) (p=0,004). Bu tedavi edilen 1.000 hastada kaçınılan yaklaşık 50 vakayı temsil etmektedir. 30 gün sonra ölümün, MI'nin, refrakter iskemik durumların karma sonlanım noktasının veya UA için hastaneye yeniden yatışın RR'sı % 22 idi (% 18,5'e karşı % 22,3; p=0,029). 6 ay sonra, ölümün, MI'nin, refrakter iskemik durumların karmasının veya UA için yeniden hastaneye yatışın göreceli riski %19 oranında azalmıştır (% 27,7'ye karşı % 32,1; p=0,024).

Ölümün veya MI'nin karması ile ilgili olarak, 7. gün, 30. gün ve 6. aydaki sonuçlar aşağıdaki gibidir: 7. günde tirofiban grubu için %43'lük bir (RR) vardı (% 4,9'a karşı % 1,3; p=0,006); 30. günde (RR) % 30 (% 8,7'ye karşı % 11,9; p=0,027) ve 6. ayda RR % 23 (% 12,3'e karşı % 15,3; p= 0,063) idi. Tirofiban alan hastalarda MI'nin azalması tedavinin erken döneminde ortaya çıkmış (ilk 48 saat içerisinde) ve mortalite üzerine belirgin bir etkisi olmaksızın 6 ay boyunca devam etmiştir.

Hastaneye ilk yatışta anjiyoplasti / aterektomi uygulanan hastaların % 30'unda, 30. günde primer karma sonlanım noktası için ölüm veya MI için %43'lük bir RR (% 5,9' a karşı % 10,2) yanı sıra % 46'lık bir (RR) dir (% 8,8'e karşı % 15,2).

Bir güvenlik çalışmasına dayanarak, UA (kararsız anjina) ve NQWMI (Q dalgası oluşturmeyen miyokard infarktüsü) hastalarında tirofibanın (0,4 mikrogram/kg/dk olacak şekilde 30 dakikalık yükleme dozunu takiben 108 saate kadar 0.1 mikrogram/kg/dk'lık bir idame dozu) enoksaparin ile eşzamanlı verilmesi (n=315); tirofibanın fraksiyonlanmamış heparin ile eşzamanlı verilmesiyle (n=210) karşılaştırılmıştır. Enoksaparin grubundaki hastalara en az 24 saatlik ve azami 96 saatlik bir süre boyunca 12 saatte bir 1,0 mg/kg cilt altı enjeksiyonu yapılmıştır. Fraksiyonlanmamış heparin grubuna randomize edilen hastalara 5000 ünitelik bir intravenöz bolus ve sonrasında en az 24 saat ve azami 108 saatlik bir süre boyunca saat başına 1000 ünitelik idame infüzyonu verilmiştir. Toplam TIMI kanama oranı, tirofiban/enoksaparin grubu için %3,5 ve tirofiban/ fraksiyonlanmamış heparin grubu için %4,8 dir.

İki grup arasında cilt altı kanama oranları açısından belirgin bir fark olsa da (fraksiyonlanmamış heparine dönüşen enoksaparin grubunda %29,2 ve fraksiyonlanmamış heparin grubunda %15,2), her iki grupta da TIMI majör kanamaları yoktur (Bkz.Bölüm 4.4). Enoksaparin ile beraber verilen tirofibanın etkililiği belirlenmemiştir.

Tirofiban tedavisinde en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek olan 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 anonnallikleri) kardiyak enzimlerde veya göstergelerde yükselme (örn. CK-MB, troponinler) ve kalp yetmezliği.

ADVANCE çalışması

ADVANCE çalışması, en az bir koroner damarda % 70'den fazla daralmanın ve diyabetin, NSTEMI-AKS'nin varlığı, çok damarlı girişimin gerekliliği dahil yüksek risk özellikleri gösteren, isteğe bağlı veya acil PKG yapılan hastalarda plasebo ile karşılaştırarak tirofiban 25 mikrogram/kg bolus dozunun güvenlik ve etkililiğini belirlemiştir. Tüm hastalar fraksiyonlanmamış heparin, asetil salisilik asit (ASA) ve tienopiridin, sonrasında idame dozunun verildiği bir yükleme dozunu almıştır. Toplam 202 hasta, PKG 'nin hemen öncesinde verilen tirofiban (3 dakikanın üzerinde 25 mikrogram/kg bolus IV sonrasında 24-48 saat boyunca 0,15 mikrogram/kg/dk sürekli IV infüzyon) veya plasebo grubuna randomize edilmiştir.

Primer sonlanım noktası; ölüm, ölümcül olmayan MI, acil hedef damarın yeniden vaskülarizasyonunun (uTVR) bir karması veya indeks işlem sonrası ortalama 180 günlük bir takibi olan trombotik kurtarma GP IIb/IIIa inhibitörü tedavisidir. Büyük ve küçük kanamaların güvenlik sonlanım noktaları, TIMI kriterlerine göre tanımlanmıştır.

Tedavi amacına yönelik popülasyonda, primer sonlanım noktasının kümülatif insidansı plasebo ve tirofiban gruplarında sırasıyla % 35 ve % 20 dir (risk oranı [HR] 0,51 [95 % güven aralığı (GA), 0,29'dan 0,88'e]; p=0,01). Plasebo ile karşılaştırıldığında, tirofiban grubunda ölüm, MI

veya uTVR'nin karmasında belirgin bir azalma vardır (% 31'e karşı, % 20'HR, 0,57 % 95 GA, 0,99–0,33]; p=0,048).

EVEREST çalışması

Randomize açık EVEREST çalışması koroner bakım ünitesinde başlatılan upstream 0,4 mikrogram/kg/dk dozu tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz ile veya PKG'den 10 dakika önce başlatılan 0,25 mg/kg absiksimab ile karşılaştırmıştır. Tüm hastalara ilave olarak ASA ve tienopiridin verilmiştir. Çalışmada kayıtlı n=93 NSTEMI-AKS hastasına, hastaneye başvurudan sonraki 24-28 saat içerisinde uygun görüldüğü şekilde anjiyografi ve PKG uygulanmıştır.

Doku seviyesinde perfüzyonun ve troponin 1 salımının primer sonlanım noktaları ile ilgili olarak, EVEREST'in sonuçları PKG TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesinin (TMPG) 0/1 sonrası belirgin bir şekilde daha düşük oranlar olduğunu (sırasıyla %6,2'ye karşı %20'ye karşı %35,5; p=0,015) ve PKG miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE) sonrası puan indeksini (sırasıyla 0,88 ± 0,18'ye karşı 0,77 ± 0,32'ye karşı 0,71 ± 0,30; p<0,05) iyileştirdiğini göstermiştir.

İşlem sonrası kardiyak Troponin I (cTnI) yükselmesinin insidansı; PKG 25 mikrogram/kg bolus doz tirofiban veya absiksimab ile karşılaştırıldığında, upstream tirofiban rejimi ile tedavi edilen hastalarda belirgin bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, %30'a karşı %38,8'ye karşı %9,4; p=0,018). PKG, tirofiban (3,8 ± 4,1'e karşı 7,2 ± 12; p=0,015) ve absiksimab (3,8 ± 4,1'e karşı 9 ± 13,8; p=0,0002) ile karşılaştırıldığında; PKG sonrası cTnI seviyeleri de tirofibanın süregelen uygulaması ile belirgin bir şekilde azalmıştır. PKG, tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz ve absiksimab rejimlerinin karşılaştırması PKG sonrası TMPG 0/1 oranında belirgin bir farklılık olmadığını göstermiştir (%20'ye karşı %35; p=NS).

Tirofiban'ın 25mg/kg bolus dozunu, absiksimab ile karşılaştıran çalışmalar yapılmış ve bunlardan n=1100'den fazla NTSC-ACE hastanın dahil olduğu çalışmada; 30. gün sonunda MACE'nin karma primer sonlanım noktalarının her iki ilaçta da farklı olmadığı (tirofiban için % 5,8'den % 6,9'a ve absiksimab için % 7,1 'den % 8,8'e) görülmüştür.

Sonrasında 0,15 mikrogram/kg/dk bir infüzyonun verildiği 10 mikrogram/kg bolus tirofiban kullanılan TARGET çalışması, tirofiban'ın absiksimab'a göre daha yetersiz olduğunu gösterememiştir: Ağırlıklı olarak 30. gündeki MI insidansında görülen belirgin bir artışa bağlı olarak tirofiban grubunda % 7,6 ve absiksimab grubunda % 6,0 (p=0,038) olan karma primer sonlanım noktasının insidansı (30. gündeki ölüm, MI veya uTVR), absiksimab'ın klinik açıdan ilgili sonlanım noktalarında belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu göstermiştir.

MULTISTRATEGY

MULTISTRATEGY çalışması, 2x2 faktörlü, çok uluslu bir çalışmadır ve ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında, sirolimus-elüsyonu (SES) veya çıplak metal stent (BMS)'in herhangi biri ile birlikte tirofiban (n=372) ve absiksimab (n=372) kullanımını karşılaştırmaktadır. Hem tirofiban (25 mikrogram/kg bolus, takiben 18 -24 saat süreyle 0,15 mikrogram/kg/dk infüzyon) veya absiksimab'a (0,25 mg/kg bolus doz, takiben 12 saat süreyle

0,125 mikrogram/kg/dk infüzyon) anjiyografi sırasında arteriyel kılıf yerleştirilmeden önce başlanmıştır. Tüm hastalar ASA, fraksiyonlanmamış heparin ve klopidogrel almıştır.

İlaç karşılaştırmasında birincil son nokta hastaları son balon inflasyonundan sonra 90 dakika içerisinde en az %50 iyileşmeye ulaşanların oranı olarak ifade edilen kümülatif ST segment çözünmesidir ve tirofibanın bu son noktaya göre absiksimab'dan daha aşağıda olmadığını test etmektedir.

Tedavi niyetindeki popülasyonda, ST segment yükselmesinde en az %50 iyileşme olan hastaların yüzdesi tirofiban (%85,3) ve absiksimab (%83,6) uygulaması arasında anlamlı bir fark göstermemiştir, bu durum tirofibanın absiksimab'dan daha aşağıda bir tedavi olmadığını göstermiştir.

30 günde, majör advers kardiyak olaylar (MACE) oranı absiksimab ve tirofiban için (sırayla % 4,3'e karşı % 4,0, göreceli olarak; $p=0,85$) benzerdir, bu sonuçlar 8 ay süreyle korunmuştur (sırayla % 12,4'e karşı % 9,9, $p=0,30$).

MULTISTRATEGY çalışmasında ikili oral antitrombotik tedavi alan hastaların tedavileri yüksek doz klopidogrel ve ASA'dan oluşmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda prasugrel ya da tikagrelor ile tirofiban kombinasyonunun etkililiği belirlenmemiştir.

Tirofibanın 25 mikrogram/kg Bolus Doz Rejimine ait Randomize Çalışmaların Meta-analizi

Tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz rejiminin absiksimab'a karşı etkililiğinin değerlendirildiği meta-analiz sonuçları iki ajan arasında 30 günde ölüm veya MI açısından anlamlı bir fark ortaya koyamamıştır (OR, 0,87 [0,56-1,35]; $p=0,54$). Benzer olarak, tirofiban ile absiksimab arasında 30-gün mortalitesi açısından da anlamlı bir fark görülmemiştir (OR, 0,73 [0,36-1,47]; $p=0,38$). Ayrıca tirofiban ve absiksimab gruplarında uzun takipte, ölüm veya MI anlamlı farklılık göstermemiştir. (OR, 0,84 [0,59-1,21]; $p=0,35$).

TARGET çalışması

Tirofibanın, 10 mikrogram/kg bolus dozunu takiben 0,15 mikrogram/kg/dk dozundaki tirofiban infüzyonu uygulanmasının kullanıldığı bir çalışmada absiksimaba üstünlük gösterilememiştir. Bileşik birincil son nokta (30 günde acil hedef damar revaskülarizasyonu, MI veya ölüm) insidansı tirofiban grubunda % 7,6 iken, absiksimab grubunda % 6 ($p=0,038$) ile absiksimabın klinik olarak anlamlı son noktalar açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu fark başlıca 30 günde MI insidansının tirofiban grubunda (%6,9), absiksimab (%5,4) grubuna göre anlamlı ($p=0,04$) olarak artmasından kaynaklanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

İntravenöz infüzyon uygulama sonrası % 90 trombosit agregasyonu hızlı bir şekilde oluşur.

Dağılım:

Tirofiban plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmaz ve 0,01 – 25 mikrogram/mL sınırları içinde proteinlere bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır. İnsan plazmasında serbest fraksiyon % 35'tir. Tirofibanın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 30 litredir.

Biyotransformasyon:

¹⁴C ile işaretli tirofiban ile yapılan deneyler idrar ve feçesteki radyoaktivitenin esas olarak değişmemiş tirofibandandan yayıldığını göstermiştir. Dolaşımdaki plazmada radyoaktivite, genellikle değişmemiş tirofibandandan 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 250 mL/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 (\leq 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/dak'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 anjinapektoris 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) görülmemiştir. Bu ilaçlar; asebutolol, parasetamol, alprazolam, amlodipin, aspirin preparatları, atenolol, bromozepam, kaptoril, diazepam, digoksin, diltiazem, dokusat sodyum, enalapril, furosemid, glibenklamid, fraksiyonlanmamış heparin, insulin, izosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrat preparatları, oksazepam, potasyum klorür, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat ve temazepamdır.

Tirofibanın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri enoksaparin (1 mg/kg; 12 saatte bir subkutan yolla) ile birlikte uygulanmasında incelenmiş ve tirofiban ile fraksiyonlanmamış heparin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında tirofibanın klerensi bakımından hiçbir fark yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Klorür

Sodyum sitrat dihidrat

Sitrik asit anhidr

Enjeksiyonluk su

Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AGREDUR READY; LHDPE şeffaf koruyucu dış torba içerisinde, 1 adet SFC portlu, 100 ve 250 mL'lik kullanıma hazır PP torbalarda sunulmaktadır.

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

Uygulamadan önce çözeltinin berrak ve ambalajın açılmamış olduğuna dikkat ediniz. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0282 675 14 04

Faks: 0282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2019/489

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ