

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 hidroklorür5,62 mg/100 ml (5 mg tirofibana eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

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).

AGREDUR READY asetil salisilik asit veya aspirin (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 kullanıma hazır dozda geliştirilmiştir, seyreltme gerektirmez.

Pozoloji:

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

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

Hastanın Ağırlığı (kg)	0,4 mcg/kg/dakika Yükleme Dozu Çoğu Hastada		0,4 mcg/kg/dakika Yükleme Dozu Ağır Böbrek Yetmezliği		25 mcg/kg Bolus Doz Çoğu Hastada		25 mcg/kg Bolus Doz Ağır Böbrek Yetmezliği	
	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	Bolus (ml)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	Bolus (ml)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)
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

Uygulama sıklığı ve süresi:

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, AGREDUR READY 30 dakika süreyle 0,4 mikrogram (mcg)/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, AGREDUR READY'ye 0,1 mikrogram (mcg)/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, daha sonra aktive edilmiş tromboplastin zamanı (APTT) normalin yaklaşık iki katı değerde tutulmak üzere titre edilerek, yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir.) ve kontrendike olmadıkça ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

Perkütan Koroner Girişim (PKG) yapılması planlanan NSTE-AKS hastalarında teşhisin ilk 4 saatinde veya akut miyokard infarktüsü geçiren ve primer PKG yapılması istenen hastalarda; 3 dakikalık bir sürenin üzerinde 25 mikrogram/kg başlangıç bolus dozu ve takiben 12-24 saat boyunca dakikada 0,15 mikrogram/kg bir hızda ve 48 saate kadar sürekli infüzyon ile uygulanmalıdır. AGREDUR READY fraksiyonlanmamış heparin (yukarıda belirlenen dozlarda) ve kontrendike olmadığı sürece ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan (bkz. Bölüm 5.1) oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

AGREDUR READY tedavisine başlama ve tedavi süresi

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, tanı konmasıyla beraber 0,4 mikrogram/kg/dakika AGREDUR READY yükleme dozu başlatılmalıdır. 0,4 mikrogram/kg/dk yükleme doz rejimi teşhise göre başlatılmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir. AGREDUR READY ve fraksiyonlanmamış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjioplasti/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.

NSTE-AKS tanısı konan ve invaziv bir yol ile tedavi edilen hastada tanıdan sonraki 4 saat içinde anjiyografi çekilirse, PKG'nin başlangıcında, 12-24 saat boyunca ve 48 saate kadar süren, 25 mikrogram/kg AGREDUR READY bolus dozu başlatılmalıdır.

Primer PKG uygulanacak akut miyokardiyal infarktüsü olan hastalarda, 25 mikrogram/kg bolus dozuna teşhis konur konmaz en kısa sürede başlanmalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmamış heparin, asetil salisalik asiti (ASA) içeren oral antiplatelet tedavisi)

Fraksiyonlanmamış heparin tedavisine 50-60 U/kg İ.V. bolus ile başlanır ve daha sonra saatte 1000 U idame infüzyonuyla devam edilir. Heparin dozu normal değer in yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi sürdürmek için titre edilir.

Kontrendike olmadıkça, tüm hastalar AGREDUR READY'e başlamadan önce ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan, oral antiplatelet ilaçları almalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu ilaçlara en azından AGREDUR READY infüzyonu süresince devam edilmelidir. Birçok çalışma ile AGREDUR READY'nin PKG tedavisine yardımcı olarak kullanımını araştıran çoğu çalışmada, ASA ile birlikte oral antiplatelet tedavi olarak klopidogrel kullanılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda AGREDUR READY'nin prasogel veya tikagrelor'un herhangi biri ile kombinasyonunun etkililiği kanıtlanmamıştır.

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:

AGREDUR READY kullanıma hazır şekilde sunulmaktadır, kullanılmadan önce seyreltilmesi gerekmez.

Parenteral ilaçlar kullanımdan önce, solüsyon ve torba uygun olduğu takdirde, gözle görülür partiküller veya renk değişikliği açısından 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 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 klerensi <30ml/dk) AGREDUR READY dozu %50 azaltılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tirofibanın plazma klerensinde klinik yönden anlamlı azalmaya dair kanıt yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki çocuklarda tirofiban ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda AGREDUR READY kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez (ayrıca 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 geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.

Trombosit agregasyonunun inhibisyonu kanama riskini artırdığından 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/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 uyarılar ve kullanım önerileri

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'nin enoksaparin ile birlikte uygulanması, AGREDUR READY ile fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanmasına göre kutanöz ve oral kanama olaylarının (TIMI kanamaları hariç**) sıklığının artmasıyla ilişkilidir. Özellikle anjiyografi ve/veya PKG 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 kombinasyonunun etkinliği belirlenmemiştir. AGREDUR READY'nin diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlik ve etkililiği araştırılmamıştır.

*** TIMI majör kanamaları >50 g/l hemoglobin düşüşü ile tanımlı veya tanımlanmamış kanama bölgesi, intrakraniyal kanama veya kardiyak tamponad olarak tanımlanır. TIMI minör kanamaları bilinen bir bölgeden kanama veya spontan gözle görünür hematüri, hematemez veya hemoptizi ile birlikte >30 g/l fakat ≤50 g/l hemoglobin düşüşü olarak tanımlanır. TIMI "Loss no site" kanama, kanama bölgesi belirli olmaksızın >40g/l fakat <50 g/l hemoglobin düşüşü olarak tanımlanır.*

Aşağıdaki hastalıklarda ve durumlarda tirofiban kullanımıyla ilişkili deneyim yeterli değildir, ancak kanama riskinde artıştan kuşkulaniılmaktadır. Dolayısıyla, AGREDUR READY aşağıdaki durumlarda önerilmez:

- Son 2 hafta içinde travmatik veya uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon, organ biyopsisi veya litotripsi
- >6 hafta ancak <3 ay öncesinde 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 AGREDUR READY kullanımı önerilmez.

Trombolitik tedaviyi gerektiren durumlar ortaya çıktığında (PTCA sırasında akut oklüzyon dahil) veya hastaya acil koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu yapılırsa 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 (ayrıca bkz. Bölüm 4.9). Majör veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında AGREDUR READY 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, sulfünpirazon ve prostasiklin ile eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Doza bağlı etkililik

AGREDUR READY'nin 10 mikrogram/kg bolus dozu uygulaması, abciximab ile kıyaslandığında 30 günde klinik olarak ilgili sonlanım noktalarında daha kötü olmadığını göstermesi bakımından 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 yüksektir. 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 $<60 \text{ ml/dak}$) AGREDUR READY tedavisi sırasında kanama için

dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde AGREDUR READY dozu düşürülmelidir (ayrıca 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 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) (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 (ayrıca 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 (ayrıca bkz. Bölüm 4.2). GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri gibi, hemostazı 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.

AGREDUR READY 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.

AGREDUR READY'nin fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel'in eş zamanlı kullanımıyla, sadece fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel'in beraber kullanılmasında benzer bir kanama insidansı vardır. (Bölüm 4.4 ve 4.8'e de bakınız).

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

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

AGREDUR READY, trombolitik tedavide [AGREDUR READY uygulamadan önceki <48 saat içinde veya aynı anda uygulama ya da kanama riskini önemli derecede artıran ilaçlarla birlikte kullanım (ör., 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

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 / Fertilité

Tirofiban hidroklorürün 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 üzerine etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlik profili özeti

Tirofibanın heparin, aspirin ve diğer oral anti-trombosit ajanlarla birlikte kullanıldığında bildirilen en yaygın advers etki genellikle hafif mukokütanöz veya kateterizasyon yerinde kanamayı içeren kanamadır. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniyal, hemoroidal kanama, spinal bölgede epidural hematoma kanama, hemoperikardiyum, pulmoner (alveoler) hemoraji de bildirilmiştir. Tirofibanın pivot çalışmalarında TIMI majör ve intrakraniyal kanama sırasıyla $\leq 2,2$ ve $< 0,1$ idi. En ciddi advers etki fatal kanama olmuştur. Tirofibanın uygulandığı pivot çalışmalarda heparin ve tirofiban ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde trombositopeni (trombosit sayısı $< 90.000 \text{ mm}^3$) gelişmiştir. Şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $< 50.000 \text{ mm}^3$) insidansı % 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 sistemi sınıfları içerisinde, yan etkiler aşağıdaki kategorileri kullanan sıklık başlıkları altında listelenmiştir:

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 vakalar büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gelen spontan raporlardan elde edildiğinden, doğru insidansları belirlemek mümkün değildir. Bu yüzden, bu yan etkilerin sıklığı bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2: Klinik çalışmalardaki ve pazarlaması sonrası elde edilen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıflaması	Çok Yaygın	Yaygın	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Trombosit sayımında akut ve/veya ciddi azalma <20.000mm ³
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı			İntrakraniyal kanama, spinal epidural hematom
Kardiyak hastalıklar				Hemoperikardiyum
Vasküler hastalıklar	Hematom			
Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Hemoptizi, epistaksis		Pulmoner (alveolar) hemoraji
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Oral hemoraji, gingival hemoraji	GI hemoraji, hematomez	Retroperitoniyal kanama
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ekimoz			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Hematüri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ateş		
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	Ameliyat sonrası hemoraji*	İntravasküler giriş bölgesinde hemoraji		
Araştırma bulguları	Dışkıda veya idrarda gizli kan	Hematokrit ve hemoglobinde azalma, TS <90.000mm ³	TS <50.000mm ³	

*Birincil olarak kateter ile ilişkili

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).

On-TIME 2 çalışmasında, tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz rejimi uygulanan grup ve kontrol grubu arasında, TIMI majör kanamaları ile (%3,4'e karşı %2,9, p=0,58) ve TIMI minör kanamaları (%5,9'a karşı %4,4, p=0,206) görülme sıklığında belirgin bir değişiklik gösterilmemiştir.

MULTISTRATEGY çalışmasında standart dozda abciximab uygulaması ile 25 mikrogram/kg dozda tirofiban uygulaması karşılaştırıldığında TIMI majör (%2,4'e karşı %1,6, p=0,44) ve minör (%4,8'e karşı %6,2, p=0,4) kanama oranları arasında belirgin bir farklılık gösterilmemiştir.

Hemorajik komplikasyonların meta analiz kapsamında değerlendirilmesi göz önünde bulundurulduğunda (n=4076 ACS hastaları), plasebo ile karşılaştırıldığında, 25 mikrogram/kg tirofiban bolus doz rejiminin majör kanama veya trombositopeninin görülme oranlarını belirgin olarak arttırmadığı görülmüştür. Klinik çalışmalarda, bireysel çalışma sonuçlarında 25 mikrogram/kg bolus doz rejimi ile abciximab karşılaştırıldığında bu iki tedavi arasında majör kanama oranlarında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür.

Trombositopeni

Tirofiban tedavisi süresince 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 $<20.000/mm^3$) 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.

Abciximab ile 25 mikrogram/kg bolus doz rejimlerini karşılaştıran çalışmaların analizinde tirofiban için anlamlı derece düşük trombositopeni oranı gösterilmiştir. (%0,45'e karşı %1,7; OR=0,31; p=0,004)

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 $<10.000/mm^3$) 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 hidroklorür ile kasıtsız doz aşımı 3 dakikalık bolus şeklinde 50 mikrogram/kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1,2 mikrogram /kg/dk dozu ile görülmüştür. 1,47 mikrogram/kg/dk'ya kadar idame infüzyon hızında da doz aşımı gözlenmiştir.

Doz aşımı semptomları

En sık bildirilen doz aşımı semptomu kanamadır. Genellikle mukoza kanaması ve kardiyak kateterizasyon için girilen arter bölgesinde lokalize kanamalar görülmüştür. İntrakraniyal 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, AGREDUR READY infüzyonu kesilmelidir. Kan ve /veya trombosit transfüzyonları da düşünülmelidir. AGREDUR READY hemodiyalizle uzaklaştırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar – antitrombotik ajanlar – antitrombotik ajanlar – Heparin hariç platelet agregasyon inhibitörleri
ATC Kodu: B01AC17

Etki mekanizması

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 konsantrasyonu ile 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 antiplatelet 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) ve heparin (5.000 ünite (U) bolus, ardından aktive edilmiş kısmı tromboplastin zamanı (APTT) değeri normal değerinin iki katı olacak şekilde titre edilerek 1.000 U/saat infüzyon idame dozu)
- 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 anjioplasti/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'luk bir (RR) dir (%8,8'e karşı %15,2).

Bir güvenilirlik 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'luk 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.

PRISM PLUS çalışması, intrakoronar stentlerin rutin kullanımı ve oral trombosit ADP reseptörü (P2Y12) antagonistlerinin kullanımı açısından akut koroner sendromların yönetimi bakım standardı şimdikinden farklı olduğu bir zamanda gerçekleştirilmiştir.

ADVANCE çalışması

ADVANCE çalışması, en az bir koroner damarda %70'den fazla daralmanın ve diyabetin, NSTEMI-ACS'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 güvenilirlik 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 güvenilirlik 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 abciximab 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 I 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 abciximab 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 abciximab (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 abciximab rejimlerinin karşılaştırması PKG sonrası TMPG 0/1 oranında belirgin bir farklılık olmadığını göstermiştir (%20'ye karşı %35; p=NS).

On-Time 2 çalışması

On-Time 2 çalışması, primer PKG planlanan STEMI hastalarında 25 mikrogram/kg bolus doz rejimi ile tirofiban uygulamasının erken sonuçlarını görebilmek adına dizayn edilmiş, çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmadır. Tüm hastalar ASA, 600 mg klopidogrel yükleme dozu ve fraksiyonlanmamış heparin almıştır. Önceden belirlenen kriterler doğrultusunda tirofiban kullanımına son verilmesine izin verilmiştir. Çalışma iki fazlı olarak gerçekleştirilmiştir; açık uçlu pilot çalışma (n=414) ve ardından daha büyük çift-kör faz (n=984). Her iki fazdan elde edilen verilerin birleştirilmiş bir analizi, 30 günlük MACE oranı (ölüm, tekrarlayan MI ve uTVR) olarak tanımlanan primer bir sonlanım noktası ile ölçülen kontrol ile karşılaştırıldığında 25 mikrogram/kg doz bolus rejiminin etkisini değerlendirmek için önceden belirlenmiştir.

Bu birleştirilmiş analizlerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tirofiban uygulamasının ilk aşamada yapılması ile 30 günlük MACE oranında belirgin olarak düşüş görülmüştür. (%5,8'e karşı %8,6, p=0,043) Ayrıca, tüm ölüm sebepleri göz önünde bulundurulduğunda tirofiban uygulaması

ile mortalitede düşüşte ciddi bir eğilim gözlenmiştir. (Tirofiban kolu için %2,2'ye karşı %4,1 kontrol kol tarafı, p=0,051) Bu yarar esas olarak kardiyak ölümlerin azalması nedeniyledir (%2,1'e karşı %3,6, p=0,086). 1 yıllık takipte (ikincil sonlanım noktası), mortalite farkı (tüm mortalite sebepleri için; %3,7'ye karşı %5,8, p=0,078 ve kardiyak mortalite için %2,5'e karşı %4,4, p=0,061) ölçümlenmiştir.

Primer PKG uygulanan hastalarda (birleştirilmiş analizlerdeki popülasyonun %86'sı) mortalitede hem 30 günde (Tirofiban grubunda %1,0'e karşı kontrol grubunda %3,9, p=0,001) hem de 1 sene (Tirofiban için %2,4'e karşı kontrol grubu için %5,5, p=0,007) belirgin düşüş gösterilmiştir.

MULTISTRATEGY

MULTISTRATEGY çalışması, tirofiban bolus doz rejimi (n=372) ile abciximab'ın (n=372) STEMI hastalarında, sirolimus-elüsyonu (SES) veya çıplak metal stent (BMS)'in herhangi biri ile birlikte kullanımında karşılaştırılması için gerçekleştirilmiş, açık uçlu, 2x2 faktöriyel, çok uluslu bir çalışmadır. Anjiyografi sırasında, tirofiban (25 mikrogram/kg bolus, takiben 18 -24 saat boyunca 0,15 mikrogram/kg/dk infüzyon) veya abciximab'a (0,25 mg/kg bolus, takiben 12 saat boyunca 0,125 mikrogram/kg/dk infüzyon) arteriyel kılıf ilavesinden önce başlanmıştır. Tüm hastalar ASA, fraksiyonlanmamış heparin ve klopidogrel almıştır.

Bu ilaç karşılaştırması için primer sonlanım noktası, balon şişirme uygulamasından 90 dakika sonra %50 iyileşme gösteren hastaların oranı olarak ifade edilen kümülatif ST segment resolüsyonu olmuştur ve bu sonlanım noktasına göre tirofibanın abciximab ile eşit etkinlikte olduğu hipotezi test edilmiştir.

Tedavi edilecek popülasyonda, ST segment yükselmesinde en az %50 iyileşme gösteren hastalarda tirofiban (%85,3) ile abciximab (%83,6) uygulaması arasında belirgin bir fark gösterilmemiş, tirofibanın abciximab'dan daha az etkin olmadığını göstermiştir. (Tirofiban'a karşı abciximab için RR 1.020; eşit etkinlik için; %97,5 GA, 0,958 – 1,086; p<0,001)

30 günde, majör kardiyak yan etkiler (MACE) oranı abciximab ve tirofiban için benzerdir (%4,3'e karşı %4,0, görel olarak; p=0,85) ve bu sonuçlar 8 ayda da (sırasıyla %12,4'e karşı %9,9, p=0,30) aynı şekilde devam etmiştir.

25 mikrogram/kg tirofiban bolus doz rejimi randomize klinik çalışmalarının meta analizi: Tirofiban 25 mcg/kg bolus doz rejiminin abciximab'a karşı etkililiğinin değerlendirildiği meta-analiz sonuçları iki ajan arasında 30 günde ölüm ve MI açısından anlamlı bir fark ortaya koyamamıştır. Benzer şekilde, tirofiban ile abciximab arasında 30-gün mortalitesi açısından belirgin bir farklılık gösterilmemiştir (OR, 0,73 [0,36-1,47]; p=0,38). Ek olarak, en uzun takip çalışmasında, tirofiban ve abciximab arasında ölüm ve MI için belirgin bir farklılık görülmemiştir. (OR, 0,84 [0,59-1,21], p=0,35]

Hedef çalışması

Tirofibanın, 10 mikrogram/kg bolus dozunu takiben 0,15 mikrogram/kg/dk dozundaki infüzyonunun uygulandığı bir çalışmada (TARGET), abciximaba üstünlüğü gösterilememiştir. Bileşik birincil sonlanım noktası (30 günde acil hedef damar revaskülarizasyonu, MI ve ölüm) insidansı tirofiban grubunda %7,6 iken, abciximab grubunda %6 (p=0,038) ile abciximabın klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu fark başlıca 30 günde MI insidansının tirofiban grubunda (%6,9), abciximab (%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/dak'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 almamayan 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, kaptopril, 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

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

Çalışmalarda dişi ve erkek ratlarda tirofibanın 5 mg/kg/gün dozlara kadar intravenöz infüzyon dozlarında verilmesi ile fertilité ve reproduktif yeteneğin etkilenmediği gösterilmiştir. Bu dozlar insanlarda tavsiye edilen günlük maksimum dozdan yaklaşık olarak 22 kat fazladır.

Ancak hayvan çalışmaları, insanlarda reproduktif toksisite adına bir fikir edinebilmek için yeterli değildir.

Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçmiştir.

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 AGREDUR READY 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 dondurmuyunuz. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

AGREDUR READY, kutuda 1 adet, 100 ve 250 ml'lik kullanıma hazır PP torbalarda sunulmaktadır.

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 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