

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОДУКТ

AGGRASTAT® (250 mcg/ml) концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од концентратот за раствор за инфузија содржи 281 mcg тирофибан хидрохлоридмонохидрат што е еквивалент на 250 mcg тирофибан.

За целосна листа на ексципиенти видете секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија (50 ml вијала).

Бистар, безбоен концентриран раствор.

4. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Aggrastat е индициран за превенција на ран миокарден инфаркт кај пациенти со нестабилна ангина или миокарден инфаркт без-Q бран, со последна епизода на градна болка во периодот до пред 12 часа и со ЕКГ промени и/или покачени срцеви ензими.

Најголема очекувана полза од третманот со Аграсат се оние со најголем ризик за развој на миокарден инфаркт во првите 3-4 дена од нападот на акутни ангинозни симптоми вклучувајќи ги оние кои веројатно ќе бидат третирани со рана ПТЦА. (видете секција 4.2 и 5.1).

Аграсат е предвиден за употреба со ацетилсалицилна киселина и нефракциониран хепарин.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Овој производ е наменет само за болничка употреба, од страна на лекари специјалисти, искусни во третирање на акутен коронарен синдром.

Аграсат концентратот мора да се разреди пред употреба.

Дозирање

Пациенти кои се третирани со рана инвазивна стратегија за НСТЕ-АКС и не се планирани за ангиографија најмалку 4 часа и се во период до 48 часа по дијагнозата, тирофибан се дава интравенски во почетна стапка на инфузија од 0.4 mcg/kg/min, 30 минути. По завршување на почетната инфузија тирофибан треба да продолжи со инфузиска стапка на одржување од 0.1 mcg/kg/min. Тирофибан треба да се даде со нефракциониран хепарин (обично интравенски болус од 5000 ИЕ истовремено при почеток на терапијата со тирофибан, а потоа околу 1000 ИЕ на час титрирајќи според активираното тромбoplastинско време АПТВ, кое треба да биде двапати



Handwritten signature or initials.

поголемо од нормалната вредност) и орална антиромбоцитна терапија вклучувајќи но не и лимитирано за ацетилсалицилна киселина (АСК) (секција 5.1), освен ако не е контраиндицирано.

Пациенти третирани со РСИ покажуваат клиничка ефикасност при терапијата со тирофибан користејќи иницијален болус од 25 mcg/kg даден во 3 минутен период, следено од континуирана инфузија со рата од 0.15 mcg/kg/min за 18-24 часа, до 48 часа.

Тирофибанот треба да се администрира со нефракциониран хепарин и орална антиромбоцитна терапија вклучувајќи но не и лимитирано на ацетилсалицилна киселина (АСК) (секција 5.1), освен ако не е контраиндицирано.

Не е потребно корегирање на дозата за постари лица. (видете секција 4.4).

Пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција

При тешка бубрежна инсуфициенција (со клиренс на креатинин <30 ml/min) дозата на Агратат треба да се намали за 50% (видете секција 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

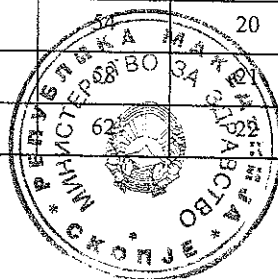
Безбедноста и ефикасноста на Агратат кај деца не е одредена.

Нема расположливи податоци.

Следната табела е водич за подесување на дозата според телесната тежина.

Агратат концентратот мора да биде разреден до истата концентрација како Агратат растворот, како што е наведено во Упатството за употреба.

Пациент Телесна тежина (kg)	0.4 microgram/kg/min Ударна доза кај повеќето пациенти		0.4 microgram/kg/min Ударна доза при тешка бубрежна инсуфициенција		25 microgram/kg Болус доза за повеќето пациенти		25 microgram/kg Болус доза при тешка бубрежна инсуфициенција	
	30 мин. Рата на инфузија со ударна доза (ml/hr)	Рата на доза за одржување (ml/hr)	30 мин. Рата на инфузија со ударна доза (ml/hr)	Рата на доза за одржување (ml/hr)	Болус (ml)	Рата на инфузија за одржување (ml/hr)	Болус (ml)	Рата на инфузија за одржување (ml/hr)
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



Пациент Телесна тежина (kg)	0.4 microgram/kg/min Ударна доза кај повеќето пациенти		0.4 microgram/kg/min Ударна доза при тешка бубрежна инсуфициенција		25 microgram/kg Болус доза за повеќето пациенти		25 microgram/kg Болус доза при тешка бубрежна инсуфициенција	
	30 мин. Рата на инфузија со ударна доза (ml/hr)	Рата на доза за одржување (ml/hr)	30 мин. Рата на инфузија со ударна доза (ml/hr)	Рата на доза за одржување (ml/hr)	Болус (ml)	Рата на инфузија за одржување (ml/hr)	Болус (ml)	Рата на инфузија за одржување (ml/hr)
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

Почеток и времетраење на терапијата со Агратат

Пациенти кои се третирани со рана инвазивна стратегија за НСТЕ-АКС и не се планирани за ангиографија најмалку 4 часа и се во период до 48 часа по дијагнозата, Агратат се започнува со ударна доза од 0.4 mcg/kg/min веднаш по дијагнозата. Препорачаното времетраење на терапијата треба да биде најмалку 48 часа. Инфузијата на Агратат и нефракциониран хепарин може да продолжи и за време на коронарната ангиографија и треба да се одржува најмалку 12 часа и не подолго од 24 часа по ангиопластиката/атеректомијата. Кога пациентот е клинички стабилен и не се планира коронарна интервентна процедура од страна на лекарот инфузијата треба да се прекине. Целосното траење на третманот не треба да премине 108 часа.

Кај пациенти со дијагностициран НСТЕ-АКС и третирани со инвазивна стратегија и ангиографија во период од 4 часа од дијагнозата, треба да се започне терапија со Агратат со иницијален болус од 25 mcg/kg следено од континуирана инфузија за време од 18-24 часа најмногу до 48 часа.

Придружна терапија (нефракциониран хепарин , орална анти тромбоцитна терапија)

Терапијата со нефракциониран хепарин се започнува со и.в. болус од 5.000 ИЕ и се продолжува со инфузија за одржување од 1.000 ИЕ на час. Дозата на хепарин се титрира за одржување на АПТТ околу два пати поголемо од нормалната вредност. Освен ако не е контраиндицирано сите пациенти треба да примат орални анти тромбоцитни препарати, вклучувајќи но не и лимитирани на АСК, пред започнување на Агрататот. (видете секција 5.1). Овој лек треба да продолжи да се дава најмалку за време траењето на инфузијата со Агратат.

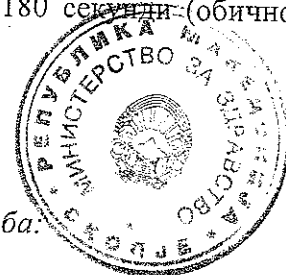
Ако е потребна ангиопластика (ПТИЦА), хепаринот треба да се стопира после ПТИЦА и водичите треба да се извадат кога коагулацијата ќе се врати во нормала, пример активираното време на коагулација (АЦТ) е помалку од 180 секунди (обично 2-6 часа по прекилот на хепарин).

Начин на администрација

Упатство за употреба

Агратат концентратот треба да се разреди пред употреба.

1. Извлечете 50 ml од 250 ml контејнер на стерилан 0.9% физиолошки раствор или 5% глюкоза и заменете го со 50 ml Агратат (од една 50 ml



Handwritten signature and the number 3.

вијала) за да се направи концентрација од 50 microgram/ml. Промешајте добро пред употреба.

2. Употребете според горната табела за дозирање .

Каде што растворот и контејнерот дозволуваат, парентералните лекови треба да се проверат за видливи честички или дисколорација пред употреба.

Агратат треба да се даде само интравенски и може да се администрира со нефракциониран хепарин низ иста линија за инфузија.

Се препорачува Агратат да се администрира со калибриран сет за инфузија употребувајќи стерилна опрема.

Треба да се внимава да не се продолжи времетраењето на иницијалната доза на инфузија како и да се избегне погрешно пресметување на инфузиската рата на дозата на одржување според телесната тежина на пациентот.

4.3 Контраиндикации

Агратат е контраиндициран кај пациенти кој се преосетливи на активната супстанца или на некој од ексципиентите на препаратот, или кои развиле тромбоцитопенија за време на поранешна употреба на на GP IIb/IIIa рецепторски антагонисти .

Бидејќи инхибицијата на агрегацијата на тромбоцити го зголемува ризикот за крварење, Агратат е контраиндициран кај пациенти со:

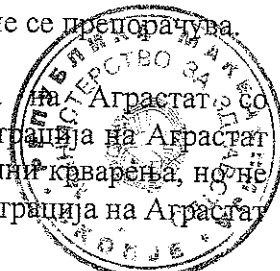
- Историја за мозочен удар во период од 30 дена или било каков хеморагичен удар.
- Историја за интракранијална болест (пр. Неоплазма, артериовенска малформација, аневризма).
- Активна или скорешна (во претходните 30 дена на третман) клиничко релевантно крварење (пр. Гастро-интестинално крварење).
- Малигна хипертензија.
- Релевантна траума или поголема хируршка интервенција во претходните 6 недели.
- Тромбоцитопенија (број на тромбоцити $<100,000/\text{mm}^3$), нарушување на тромбоцитната функција.
- Проблеми со коагулацијата (пр. Протромбинско време >1.3 пати од нормалното или INR [International Normalised Ratio] >1.5).
- Тешка хепатална инсуфициенција.

4.4 Специјални предупредувања и мерки за претпазливост

Администрација само на Агратат без нефракциониран хепарин не се препорачува.

Ограничено е искуството на истовремена администрација на Агратат со Еноксипарин (видете секција 5.1 и 5.2). Истовремената администрација на Агратат со еноксипарин е поврзана со поголема честота на кожни и орални крварења, но не и со TIMI крварења **, кога се споредени со истовремена администрација на Агратат

**TIMI мајор крварења се дефинирани со пад на хемоглобинот од $> 50 \text{ g/l}$ со или без идентифицирано место, интракранијална хеморагија или кардијална тампонада. TIMI минор крварења се дефинирани со пад на хемоглобин од $> 30 \text{ g/l}$ but $\leq 50 \text{ g/l}$ со крварење од познато место или спонтан видлива хематурија, хемоптиза или хематемеза. TIMI "загуба од непознато место" е дефинирано со пад на хемоглобинот $> 40 \text{ g/l}$ но $< 50 \text{ g/l}$ без идентифицирано место на крварење.



Handwritten signature.

со нефракциониран хепарин. Зголемен ризик од сериозни крварења поврзани со истовремена употреба на Агратат и еноксипарин не може да се исклучат, посебно кај пациенти на кои им е даден дополнително нефракциониран хепарин при ангиографија и/или PCI. Ефикасноста на Агратат во комбинација со еноксипарин не е востановена. Безбедноста и ефикасноста на Агратат со други нискомолекуларни хепарини не е испитана.

Недоволно е искуството на употреба на тирофибан хидрохлорид во следните болести и состојби, но сепак суспектен е зголемен ризик од крварење. Поради тоа, тирофибан хидрохлорид не се препорачува кај:

- Трауматска или продолжена кардиопулмонарна ресусцитација, биопсија на органи или литотрипсија во последните две недели.
- Тешка траума или голема хирургија >6 недели но <3 месеци претходно
- Активен пептичен улкус во претходните три месеци.
- Неконтролирана хипертензија (>180/110 mm Hg)
- Акутен перикардитис
- Активен или со позната историја васкулитис.
- Суспектна аортна дисекција
- Хеморагична ретинопатија
- Окултно крварење во столицата или хематурија
- Тромболитичка терапија (видете секција 4.5).
- Истовремена употреба на лекови кои го зголемуваат ризикот за крварење во релевантен степен (видете секција 4.5).

Нема терапевтско искуство со тирофибан хидрохлорид кај пациенти кај кои е индицирана тромболитичка терапија (пр. акутен трансмурален инфаркт со нови патолошки Q-запци или елевирани ST-сегменти или блок на лева гранка на ЕКГ). Следствено, употребата на тирофибан хидрохлорид не се препорачува во овие околности.

Инфузијата со Агратат треба веднаш да се прекине ако се појави потреба од тромболитичка терапија (вклучувајќи акутна оклузија за време на РТСА) или ако на пациентот мора да му се изврши итна КАБГ операција или има потреба од интра-аортална балон пумпа.

Педијатриска популација

Нема терапевтско искуство со Агратат кај деца, така да не се препорачува употреба на Агратат кај овие пациенти.

Други мерки за претпазливост и забелешки

Има недоволно податоци за ре-администрација на Агратат.

Пациентите треба да бидат внимателно мониторирани за крварење за време на третманот со Агратат. Ако третманот на крварењето е неопходен треба да се разгледа прекин на Агрататот (видете секција 4.9). Во случај на големо или неконтролирано крварење тирофибан хидрохлорид треба веднаш да се прекине.

Агратат треба да се употреби со посебна претпазливост во следните состојби и групи на пациенти.:

- Скорашно клиничко релевантно крварење (помалку од една година)



Handwritten signature or initials.

- Пункција на некомп्रेसибилен крвен сад во периодот на 24 часа пред администрација на Агратат.
- Скорашна епидурална процедура (вклучувајќи лумбална пункција и спинална анестезија)
- Тешка акутна или хронична срцева инсуфициенција
- Кардиоген шок
- Лесна до умерена хепатална инсуфициенција
- Број на тромбоцити $<150,000/\text{mm}^3$, со историја на коагулопатија или нарушена тромбоцитна функција или тромбоцитопенија
- Концентрација на хемоглобин помалку од 11 g/dl или хематокрит $<34\%$.

Посебно внимание треба да се има при истовремена администрација на тиклодипин, клопидрогел, аденозин, дипиридамола сулфинпиразон и простациклин.

Ефикасност според дозата

Администрација на тирофибан 10 microgram/kg болус не успеа да покаже неинфериорност во клинички релевантни резултати во 30 дена споредено со абсиксимаб. (Секција 5.1).

Постари пациенти, женски пациенти и пациенти со мала телесна тежина.

Постари и/или женски пациенти имале повисока инциденца на компликации од крварење од помладите и машки пациенти соодветно. Пациенти со ниска телесна тежина имале повисока инциденца на крварење од пациенти со поголема телесна тежина. Од овие причини Агратат треба да се употребува со внимание кај овие пациенти и хепаринскиот ефект треба внимателно да се мониторира.

Нарушена бубрежна функција

Има докази од клиничките студии дека ризикот од крварење се зголемува со намалување на клиренсот на креатинин како и намален плазма клиренс на тирофибанот. Пациенти со намалена бубрежна функција (креатинин клиренс $<60\text{ml/min}$) треба да бидат мониторирани за крварење за време на третманот со Агратат како и хепаринскиот ефект треба внимателно да се следи. При тешка бубрежна инсуфициенција дозата на Агратат треба да се намали (видете секција 4.2).

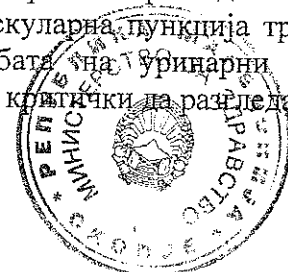
Феморална артериска линија

За време на третманот со Агратат значајно се зголемува стапката на крварење, посебно во пределот на феморалната артерија каде е внесен водичот на катетерот. Треба да се осигурате дека само предниот сид на феморалната артерија е пунктиран. Артерискиот водич треба да се извади кога коагулацијата ќе се врати во нормала, на пр. кога активираното време на коагулација (ACT) е помалку од 180 секунди, (обично 2–6 часа по прекин на хепаринот).

По вадење на водичот треба да се осигура внимателна хемостаза под блиска обсервација.

Општа медицинска грижа

Бројот на васкуларните пункции и интрамускуларни инјекции треба да се сведат на минимални за време на третманот со Агратат. И.В. пристап треба да се добие на компресибилни места на телото. Сите места на васкуларна пункција треба да се документирани и блиску мониторирани. Употребата на уринарни катетери, назотрахеална интубација и назогастрични туби треба критички да разгледа.



Handwritten signature

Мониторинг на лабораториските наоди

Бројот на тромбоцити, нивото на хемоглобин и хематокрит треба да се одредат пред третманот со Агратат како и во тек на првите 2-6 часа од почетокот на терапијата со Агратат и потоа најмалку еднаш дневно додека за време на терапијата (или почесто ако очигледно постои значително намалување). Кај пациенти кои претходно примиле GPIIb/IIIa рецепторски антагонисти (може да настане вкрстена реактивност) бројот на тромбоцитите треба да се провери веднаш, во првиот час од администрацијата после повторното изложување (видете секција 4.8). ако бројот на тромбоцитите падне под $90,000/\text{mm}^3$, треба да се направи понатамошно испитување на бројот на тромбоцитите со цел да се исклучи псеудотромбоцитопенија. Ако се потврди тромбоцитопенијата, Агрататот и хепаринот треба да се прекинат. Пациентите треба да се надгледуваат за крварење и ако треба да се третираат. (видете секција 4.9).

Дополнително, активираното тромбопластински време (APTT) треба да се одреди пред третманот и антикоагулантниот ефект на хепаринот треба да се контролира внимателно со повторувано одредување на APTT и според тоа да се подеси дозата (видете секција 4.2). Може да се случи потенцијално животено загрозувачко крварење особено кога хепаринот се администрира со други продукти кои влијаат врз хемостазата, како што се GPIIb/IIIa рецепторски антагонисти.

4.5 Интеракција со други медицински продукти и други форми на интеракција.

Употребата на неколку инхибитори на тромбоцитна агрегација го зголемува ризикот од крварење., како и нивната комбинација со хепарин, варфарин и тромболитици. Клиничките и биолошките параметри на хемостазата треба регуларно да се контролираат.

Придружната администрација на Агратат и АСА ја зголемува инхибицијата на тромбоцитна агрегација во поголем степен отколку само АСА, како што е измерено со *ex vivo* APD-индуциран тест на тромбоцитна агрегација. Придружна администрација на Агратат и нефракциониран хепарин го зголемува продолжувањето на времето на крварење во поголем степен споредено со само нефракциониран хепарин.

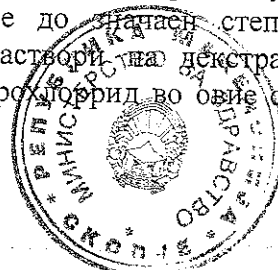
Со истовремена употреба на Агратат, нефракциониран хепарин, АСА и клопидрогел имало компарабилна зачестеност на крварење отколку кога се употребувани само нефракциониран хепарин, АСА и клопидрогел.(видете секција 4.4 и 4.8).

Агратат го продолжува времето на крварење, но комбинираната администрација на Агратат и тиклодипин дополнително немала влијание врз времето на крварење.

Истовремена употреба на варфарин и Агратат е асоцирана со зголемен ризик за крварење.

Агратат не е препорачан во тромболитичка терапија – истовремено или помалку од 48 пред администрација на тирофибан хидрохлорид или придружна употреба на лекови кои го зголмуваат ризикот за крварење до значителен степен (орални антикоагуланси, други GP IIb/IIIa инхибитори, раствори на декстран). Постои недоволно искуство со употреба на тирофибан хидрохлорид во овие состојби, но сепак постои зголемен ризик од крварење.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација



Бременост

За тирофибан хидрохлорид не се достапни клинички податоци за употреба во бременост. Студиите кај животни даваат ограничени информации за ефектите врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето и постнаталниот развој. Агратат не треба да се употребува за време на бременоста освен ако е јасно неопходно.

Доење

Не е познато дали Агратат се излачува во хуманото млеко но е познато дека се излачува во млекото кај стаорци. Заради потенцијалот за несакани ефекти кај доенчињата треба да се донесе одлука дали се прекине со доењето или да се прекине лекот, земајќи ја во предвид важноста на лекот за мајката.

Фертилитет

Тирофибанот хидрохлорид не делувал врз фертилитетот и репродуктивните перформанси во студии со машки и женски стаорци третирани со различни дози (видете секција 5.3).

Сепак, студиите со животни се недоволни за да се извлечат заклучоци за штетноста врз репродукцијата кај луѓе.

4.7 Ефекти врз возење и употреба на машини

Не е релевантно.

4.8 Несакани ефекти

а. Преглед на безбедносниот профил

Најчестата несакана реакција пријавена за време на терапија со Агратат, кога е употребуван заедно со хепарин, аспирин и други орални анти-тромбоцитни лекови, е крварењето кое обично вклучувало лесно мукокутано крварење или лесно крварење од местото на катетеризација.

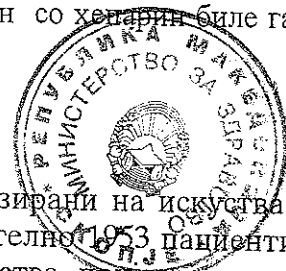
Гастро-интестинално, ретроперитонеално, интракранијално, хемороидално и постоперативно крварење, епидурален хематом во спиналниот простор, хемоперикардиум и пулмонална (алвеоларна) хеморагија исто така се пријавени.

Стапките на ТИМ мајор и интракранијално крварење во пивот Агратат студиите биле $\leq 2.2\%$ and $< 0.1\%$. Најсериозна несакана реакција била фатално крварење.

Во пивот студиите администрацијата на Агратат била придружена со тромбоцитопенија (број на тромбоцити $< 90,000/\text{mm}^3$), се случува кај 1.5% од пациентите третирани со Агратат со хепарин. Честотата на тешка тромбоцитопенија (број на тромбоцити $< 50,000/\text{mm}^3$) била 0.3%. Најчести некрваречки несакани реакции поврзани со Агратат даден со хепарин биле гадење (1.7%), треска (1.5%) и главоболка (1.1%).

б. Табеларен преглед на несаканите реакции

На табелата бр. 1 се прикажани несакани дејства базирани на искуства од 6 дуplo слепи, контролирани клинички студии (вклучително 1953 пациенти кои примаат Агратат + хепарин) како и несакани дејства пријавени од пост маркетиншки искуства. Според органските системи, како и според



87

фреквенцијата несаканите дејства се групирани на следниов начин: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $<1/10$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$); многу ретки ($<1/10,000$), непознато (не може да се процени од расположливите податоци). Бидејќи пост-маркетиншките податоци се добиваат од спонтани пријавувања, од популација со несигурна големина, не е можно да се одреди точната инциденца на несаканите дејства. Поради тоа, фреквенцијата на овие постмаркетиншки несакани дејства е категоризирана како непозната.

Табела 1: Несакани реакции од клинички студии и од пост-маркетиншки искуства.

Класа на органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести	Непознато
Нарушувања на крвен и лимфен систем				Акутно/или тешко ($<20,000/\text{mm}^3$) намалување на бр. на тромбоцити
Нарушувања на имунолошки систем				Тешки алергиски реакции вклучително анафилактична реакција
Нарушувања на нервен систем	Главоболка			Интракранијално крварење, спинален и епидурален хематом
Кардијални нарушувања				Хемоперикардium
Васкуларни нарушувања	Хематом			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Хемоптиза, епистакса		Белодробни (алвеоларни) хеморагии
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Крварење од устата и од гингивите	ГИ крварења, хематемеза	Ретроперитонеално крварење
Нарушување на кожа и на поткожно ткиво	Ехимоза			
Бубрежни и уринарни нарушувања		Хематурија		
Општи нарушувања, и нарушувања на местото на апликација		Треска		
Повреди, труења и процедурални компликации	Постоперативно крварење*	крварење на местото на пункција на кр.сад		
Истражувања	Окултни крварења во урината или столицата	Намалување на хематокрит и хемоглобин, број на тромбоцити $<90,000/\text{mm}^3$	Број на тромбоцити $<50,000/\text{mm}^3$	

*Примарно поврзано со местото на катетеризација.



Handwritten signature and the number 9.

с. Опис на одредени несакани дејства

Крварење

Двата режими на администрација на Aggrastat (0.4 microgram/kg/min режим на инфузија и 25 microgram/kg доза - болус режим, стапките на компликации со значајно, големо крварење се ниски, и не се значително зголемени.

Во студијата PRISM-PLUS, употребата на Aggrastat со 0.4 microgram/kg/min режим на инфузија, инциденцата на TIMI јако крварење изнесуваше 1.4% за Аграсат во комбинација со хепарин и 0.8% за хепарин. Инциденцата на TIMI минорни крварења изнесуваше 10.5% за Аграсат во комбинација со хепарин, и 8.0% за хепарин. Процентот на пациенти кои примиле трансфузија изнесувал 4.0% за Аграсат во комбинација со хепарин, и 2.8% за хепарин.

Со употреба на Аграсат со режим на болус, податоците од студијата ADVANCE сугерираат дека бројот на настани со крварење е низок, и не изгледа дека е значајно зголемен во споредба со плацебо. Не се јавиле TIMI јаки крварења, и не биле потребни трансфузии во обете групи. TIMI минорни крварења со Аграсат 25 microgram/kg dose болус режим изнесуваа 4%, во споредба со 1% во плацебо групата ($p=0.19$).

Тромбоцитопенија

За време на терапија со Аграсат акутни намалувања на бројот на тромбоцитите, или тромбоцитопенија се јавуваше почесто отколку кај плацебо групата. Овие тромбоцитопении беа реверзибилни после прекинот на терапија со Аграсат. Акутна тешка тромбоцитопенија (број на тромбоцити $<20,000/\text{mm}^3$) забележана е кај пациенти без претходна историја на тромбоцитопенија при повторна администрација на GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, и може да биде асоцирана со морници, слаба треска или компликации со крварење.

Алергиски реакции

Тешки алергиски реакции (Пр. бронхоспазам, уртикарија) вклучително и анафилактички реакции се јавиле за време на иницијалната терапија (исто така и првиот ден) и за време на повторна администрација на Аграсат. Некои случаи биле асоцирани со тешка тромбоцитопенија (бр. на тромбоцити $<10,000/\text{mm}^3$).

4.9 Предозирање

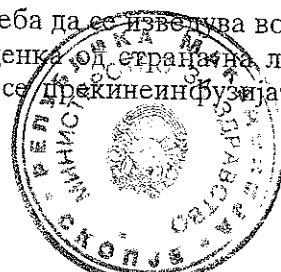
Предозирање од небрежност со тирофибан хидрохлорид се јавило во клинички студии со доза од 50 microgram/kg во вид на 3 минутен болус, или 1.2 microgram/kg/min како иницијална инфузија. Исто така беше забележано предозирање со 1.47 microgram/kg/min како стапка на одржување на инфузија.

а) Симптоми на предозирање

Најчесто пријавувани симптоми на предозирање биле крварење, вообичаено од слузниците, како и локализирано крварење на местото на артериската пункција при срцева катетеризација, но исто така има поединечни случаи на интракранијални крварења и ретроперитонеални крварења (Видете секции 4.4 и 5.1).

б) Мерки кои се превземаат при предозирање

Предозирањето со тирофибан хидрохлорид треба да се изведува во согласност со состојбата на пациентот и врз основа на проценка од страна на лекарот. Ако е неопходна терапија при хеморагија, треба да се прекине инфузијата. Исто така,



10

треба да се земат во предвид трансфузии на крв и/или на тромбоцити. Агратат може да биде отстранет со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Крв и крвотворни органи - антитромботици - инхибитори на агрегација на тромбоцитите со исклучок на хепарин
АТС-Код: B01A C17

Тирофибан хидрохлорид е непептиден антагонист на GP IIb/IIIa рецепторот (важен површински антиген на тромбоцитите, кој има улога во нивната агрегација).

Тирофибан превенира врзување на фибриноген со GP IIb/IIIa рецепторите, важен површински рецептор инволвиран со тромбоцитната агрегација. Тирофибан го превенира врзувањето на фибриноген за GP IIb/IIIa рецепторите, и со тоа ја блокира агрегацијата на тромбоцитите.

Тирофибан доведува до инхибиција на тромбоцитната функција, што се огледува во неговата способност да инхибира *ex vivo* ADP-индуцирана агрегација на тромбоцити, и се пролонгира времето на крварење. Тромбоцитната функција се враќа на нормала 8 часа после прекинувањето на терапијата. Степенот на инхибиција е паралелен со концентрациите на тирофибан во плазмата.

Во режим на инфузија на тирофибан од 0.4 microgram/kg/min во присуство на нефракциониран хепарин и АСА, тирофибан произвел повеќе од 70% (средно 89%) инхибиција на *ex vivo* ADP- индуцирана тромбоцитна агрегација кај 93% од пациентите, и пролонгирање на времето на крварење за фактор 2.9 за време на инфузија. Инхибицијата беше веднаш постигната при 30 минутната доза на полнење дадена во вид на инфузија, и беше одржувана за времетраењето на инфузијата.

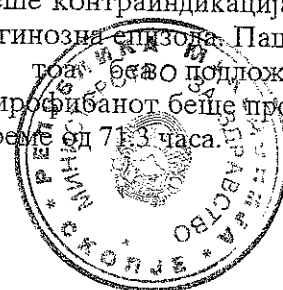
Режимот на примање на болус доза тирофибан 25 microgram/kg (следено со 18-24 часовна инфузија на одржување со доза од 0.15 microgram/kg/min), во присуство на нефракциониран хепарин и на орална антитромбоцитна терапија, доведоа до просечна АДП индуцирана инхибиција на максималната агрегација од 15 до 60 минути после почетокот на терапијата, во процент од 92 до 95%, што е измерено со светлосна трансмисиона агрегометрија.

PRISM-PLUS студија

Во дупло слепа, мултицентрична контролирана *PRISM-PLUS* студија споредувана е ефикасноста на тирофибан, и нефракциониран хепарин (n=773) наспроти нефракциониран хепарин (n=797) кај пациенти со нестабилна ангина, или акутен не-Q бран инфаркт на миокардот (NQWMI) со пролонгирана, репетитивна ангинозна болка, или пост-инфарктна ангина, придружена со нови минливи или трајни ST-T променети бранови, или покачени кардијални ензими. Пациентите биле рандомизирани или со тирофибан (30 минутна инфузија како доза на полнење од 0.4 microgram/kg/min, следена со доза на одржување од 0.10 microgram/kg/min) и хепарин (болус од 5000 единици), следена со инфузија од 1000 ед/час титрирани за да се одржи активирано парцијално тромбопластинско време два пати поголемо од контролното), или само со хепарин.

Сите пациенти кои примаа ASA освен оние каде постоеше контраиндикација за тоа. Со терапија се започнуваше 12 часа после последната ангинозна епизода. Пациентите беа третирани во период од 48 часа, и после тоа беа подложени на тераписки режим со 0.25 milligram/kg, кој беше отпочнат 10 минути пред PCI. Сите пациенти дополнително примаа ASA и тиенопиридин.

Сите пациенти кои примаа ASA освен оние каде постоеше контраиндикација за тоа. Со терапија се започнуваше 12 часа после последната ангинозна епизода. Пациентите беа третирани во период од 48 часа, а после тоа беа подложени на ангиопластика/атеректомија, ако постои индикација, а тирофибанот беше продолжен како терапија. Тирофибан беше инфундиран со средно време од 71.3 часа.



Завршна точка на комбинираната примарна студија беше појава на рефракторна исхемија, миокарден инфаркт или смрт во период од 7 дена после започнувањето на терапијата со тирофибан хидрохлорид. За 7 дена (примарна завршна точка) дојде до 32% редукција на ризик (PP) (12,9% наспроти 17,9%) во групата со тирофибан хидрохлорид, за комбинирана точка ($p=0.004$): што укажува на тоа дека приближно 50 случаи од 1000 третирани, избегнаа опасност. После 30 денови редукцијата на ризикот за композитната завршна точка на смрт, Миокарден инфаркт, рефракторна исхемична состојба, или реадмисии за УА беше 22% (18.5% наспроти 22.3% $p=0.029$). После 6 месеци релативниот ризик од смрт, МИ, рефракторни исхемични состојби или реадмисии (повторно примање) на УА беше редуцирано за 19% (27.7% наспроти 32.1% $p=0.024$).

Во врска со сложеноста на смртта предизвикана од МИ, во период од 7 дена за групата тирофибан постоеше 43% PP (4.9% наспроти 8.3%, $p=0.006$); во период од 30 дена, PP беше 30% (8.7% наспроти 11.9%; $p=0.027$) и во период од 6 месеци PP изнесуваше 23% (4.9% наспроти 8.3%; $p=0.006$); во период од 30 дена PP изнесуваше 30% (8.7% наспроти 11.9%; $p=0.027$) а во период од 6 месеци, PP изнесуваше 23% (12.3% наспроти 15.3%; $p=0.063$).

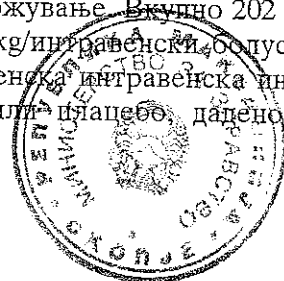
Редукција на појава на МИ кај пациенти кои примаа тирофибан се појави рано за време на терапијата (во првите 48 часа) и се одржуваше во период од 6 месеци. Кај 30% од пациентите кои беа подложени на ангиопластика/атеректомија за време на иницијалната хоспитализација, PP изнесуваше 46% (8.8% наспроти 15.2%) за примарната композитна завршна точка во период од 30 дена исто како и 43% PP (5.9% наспроти 10.2%) за смрт од МИ.

Врз основа на студија за безбедност, едновремена администрација на тирофибан (30 минутна доза на полнење [0.4 microgram/kg/min] следено со инфузија на одржување од 0.1 microgram/kg/min до 108 часа) со еноксапарин ($n=315$) беше споредено со едновремена администрација на тирофибан со нефракциониран хепарин ($n=210$) кај пациенти со нестабилна ангина и NQWMI. Пациентите од еноксапаринската група примија 1.0 milligram/kg поткожна инјекција на секои 12 часа во период од најмалку 24 часа и максимум времетраење од 96 часа. Пациентите рандомизирани со нефракциониран хепарин примиле 5000 ИЕ интравенски болус следен со инфузија на одржување од 1000 единици во 1 час, најмалку 24 часа и со максимално времетраење од 108 часа. Вкупната ТИМИ стапка на крварење изнесуваше 3.5% за тирофибан/еноксапарин групата и 4.8% за групата што примаше тирофибан/нефракциониран хепарин. Иако постоеше значајна разлика во стапката на кожно крварење помеѓу двете групи (29,2 во групата што примаше еноксапарин конвертиран до нефракциониран хепарин и 15.2% во групата што примаше нефракциониран хепарин), не постоеа големи ТИМИ крварења (видете секција 4.4) во секоја група. Ефикасноста на тирофибан во комбинација со еноксапарин не беше утврдена.

PRISM PLUS студијата беше изведена во време кога стандардното справување на акутни коронарни синдроми беше поинакво од она во денешно време во однос на употребата на орални тромбоцитни АДП рецепторни (P2Y₁₂) антагонисти и рутинска употреба на интракоронарни стентови.

ADVANCE студијата ја детерминира сигурноста и ефикасноста на тирофибан 25 mcg/kg доза болус режим во споредба со плацебо кај пациенти кои се подложуваат на елективна или ургентна перкутана коронарна интервенција која покажува карактеристики со висок ризик вклучително и присуство на најмалку едно стеснување $\geq 70\%$ и дијабетес, потреба за мулти-васкуларна интервенција, или NSTEMI-ACS.

Сите пациенти кои примија нефракциониран хепарин, АСА и тиенопиридин - доза на полнење (ударна доза), следено со терапија на одржување. Вкупно 202 пациенти биле рандомизирани или со Тирофибан (25 microgram/kg интравенски болус во период од преку 3 минути, следено со континуирана интравенска инфузија од 0.15 microgram/kg/минута во период од 24-48 часа) или плацебо, дадено веднаш пред перкутана коронарна интервенција (PCI).



Примарна завршна точка беа следниве случувања : смрт, нефатален МИ, ургентна ревакуларизација на таргетните крвни садови (uTVR), или терапија со GP IIb/IIIa инхибитори, со среден период на следење од 180 дена после почетната процедура. Завршната точка од аспект на безбедност од мајорни и минорни крварења, беа дефинирани според TIMI критериумите.

Во популација кај која има интенција да се третира, кумулативната инциденца на примарната завршна точка беше 35% и 20% во групата со плацебо и со тирофибан соодветно (Стапка на ризик [HR] 0.51 [95% интервал на доверба (CI), 0.29 до 0.88]; $p=0.01$). Во споредба со плацебо, постоеше значајна редукција на смртта, Миокарден инфаркт или (uTVR), во групата со тирофибан (31% наспроти 20%, HR, 0.57 95% CI, 0.99–0.33]; $p=0.048$.

Студија *EVEREST*

Во оваа рандомизирана, отворена студија, споредуван беше дозен режим од ударна доза од 0.4 microgram/kg/min, започнат во единицата за коронарна нега со тирофибан 25 microgram/kg во болус режим, или абциксимаб 0.25 milligram/kg започнат 10 минути пред Перкутана коронарна интервенција. Сите пациенти додатно примале АСА и тиенопиридин. Вклучените 93 NSTEMI-ACS пациенти беа подложени на ангиографија и ПЦИ соодветно, и тоа 24-48 часа после приемот.

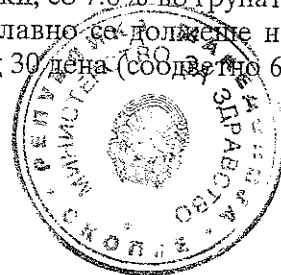
Резултатите од оваа студија покажаа значајно пониски стапки на пост-PCI TMPG 0/1 (6.2% наспроти 20% vs. 35.5%, соодветно; $p=0.015$), и подобрени-PCI MCE скор индекс (0.88 ± 0.18 наспроти 0.77 ± 0.32 наспроти 0.71 ± 0.30 , соодветно $p<0.05$).

Инциденцата на зголемување на пост-процедуралниот кардијален Тропонин I (cTnI) беше значително намалена кај пациентите третирани со режимот со тирофибан во споредба со PCI 25 microgram/kg болус доза на тирофибан или абциксимаб (9.4% наспроти 30% наспроти 38.7%, соодветно $p=0.018$). cTnI нивоата после ПЦИ беа исто така значително намалени со режимот со тирофибан, во споредба со ПЦИ тирофибан (3.8 ± 4.1 наспроти 7.2 ± 12 ; $p=0.015$) и абциксимаб (9.4% наспроти 30% наспроти 38.7%, соодветно $p=0.018$).

Инциденцата на зголемување на пост-процедуралниот срцев Тропонин I (cTnI) беше значајно редуцирана кај пациентите третирани со режимот на тирофибан, во споредба со PCI 25 microgram/kg болус доза на тирофибан или абциксимаб (9.4% наспроти 30% наспроти 38.7%, соодветно $p=0.018$). Нивоата на cTnI после ПЦИ беа исто така значително намалени со режимот на тирофибан, наспроти ПЦИ тирофибан (3.8 ± 4.1 наспроти 7.2 ± 12 ; $p=0.015$) и абциксимаб (3.8 ± 4.1 vs. 9 ± 13.8 ; $p=0.0002$). Споредбата помеѓу ПЦИ тирофибан microgram/kg во болус и режимот на абциксимаб не укажаа на значајни разлики во стапката на TMPG 0/1 пост ПЦИ (20% наспроти 35%, $p=NS$).

Беа спроведени неколку понатамошни студии кои го споредуваат режимот на болус доза 25 microgram/kg со абциксимаб кој вклучува преку 1100 NSTEMI-ACS пациенти кои покажале незначителни разлики во однос на сложената примарна завршна точка од MACE во период од 30 дена, и се движат од 5.8% до 6.9% за тирофибан и 7.1% до 8.8% за абциксимаб.

Во една студија со употреба на 10 microgram/kg болус терапија, следена со 0.15 microgram/kg/min инфузија на тирофибан (TARGET), тирофибан не демонстрирал не-инфериорност кон абциксимаб: инциденцата на сложената примарна завршна точка (смрт, МИ, или uTVR во период од 30 дена) покажал дека абциксимаб бил значително поефикасен на клиничките релевантни завршни точки, со 7.6% во групата тирофибан, и 6% во групата со абциксимаб ($p=0.038$), што воглавно се должило на значително зголемување на инциденцата на МИ, во периодот од 30 дена (соодветно 6.9% наспроти 5.4%; $p=0.04$).



13

Дистрибуција

Тирофибан не е силно поврзан со плазма протеините, и поврзувањето со протеини е независно од концентрацијата во границите од 0.01–25 microgram/ml.

Неврзаната фракција во хуманата плазма изнесува 35%.

Волумен на дистрибуција на тирофибан, во фазата на еквilibrium изнесува 30 литри.

Биотрансформација

Експериментите со ^{14}C -одбележан тирофибан покажаа дека радиоактивноста во урината и фецесот се емитува воглавно од непроменетиот тирофибан. Радиоактивноста во циркулирачката плазма потекнува воглавно од непроменет тирофибан (до 10 часа после администрација). Овие податоци сугерираат на лимитиран метаболизам на тирофибан.

Елиминација

После интравенска администрација на ^{14}C -одбележан тирофибан на здрави субјекти, 66% од радиоактивноста беше откриена во урината, 23% во фецесот. Вкупното опоравување од радиоактивноста изнесуваше 91%. Бубрежната и билијарната екскреција значајно допринесоа во елиминација на тирофибан.

Кај здрави лица, плазма клиренсот на тирофибан изнесува околу 250 ml/min. Бубрежниот клиренс изнесува 39-69% од плазма клиренсот. Полувремето на елиминација изнесува околу 1.5 часа.

Пол

Плазма клиренсот на тирофибан кај пациенти со коронарна срцева болест е слична кај мажи и кај жени.

Пациенти

Плазма клиренсот на тирофибан изнесува околу 25% помалку кај возрасните пациенти (>65 години) пациенти со коронарна срцева болест во споредба со помлади пациенти (≤65 години).

Етнички групи

Нема разлика во плазма клиренсот помеѓу различни етнички групи на пациенти.

Коронарна артериска болест

Кај пациенти со нестабилна ангина пекторис или NQWMI плазма клиренсот изнесуваше околу 200 ml/min, бубрежниот клиренс 39% од плазма клиренсот. Полувремето на елиминација изнесува околу 2 часа.

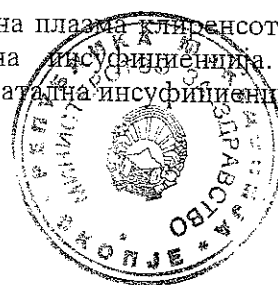
Нарушена бубрежна функција

Во клинички студии, пациенти со намалена бубрежна функција покажале намален плазма клиренс на тирофибан во зависност од степенот на нарушување на клиренсот на креатинин. Кај пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min, вклучително хемодијализни пациенти, плазма клиренсот на тирофибан е редуциран до клинички релевантна стапка од преку 50% (видете секција 4.2). Тирофибан се отстранува со хемодијализа.

Нарушена хепатална функција

Не постои доказ за клинички значајна редукција на плазма клиренсот на тирофибан кај пациенти со блага до умерана хепатална инсуфициенција. Не постојат расположливи податоци кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција.

Ефекти на други лекови



14

Плазма клиренсот на тирофибан кај пациенти кои примаат еден од следниве лекови беше спореден со истиот кај пациенти кои не го примаат тој лек во една субпопулација на пациенти (n=762) во PRISM студија. Нема значајни ефекти (>15%) од овие лекови врз плазма клиренсот на тирофибан: ацебутолол, алпрозолам, амлодипине, препарати со аспирин, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, дигоксин, дилтиазем, докусат натриум, еналаприл, фуросемид, глибенкламид, нефракциониран хепарин, инсулин, исосорбид, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитратни препарати, оксазепам, парацетамол, калиум хлорид, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукралфат и темазепам.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на Aggrastat беа испитани при едновремена администрација со еноксапарин (1 milligram/kg поткожно на секои 12 часа) и споредени со комбинација од Aggrastat и нефракциониран хепарин. Немаше разлика во клиренсот на Aggrastat помеѓу двете групи.

5.3 Претклинички податоци

Претклиничките податоци не откриваат специјална опасност за луѓето, врз основа на конвенционалните студии за безбедност (студии за генотоксичност, и токсичност со повторени дози, како и генотоксичност).

Фертилитетот и репродуктивната способност не беа нарушени во студии со стаорци (мажјаци и женки кои примиле интравенски дози на тирофибан хидрохлорид во доза до 5 mg/kg/ден). Овие дози се околу 22 пати повисоки од максималните препорачани дневни дози кај луѓе.

Во секој случај, анималните студии се недоволни за да се донесе заклучок за репродуктивната токсичност кај луѓето.

Тирофибанот ја минува плацентата кај стаорци и зајци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Натриум хлорид, натриум цитрат дихидрат, цитричен и анхидричен, вода за инјекции, хлороводородна киселина и/или натриум хлорид (за Ph прилагодување).

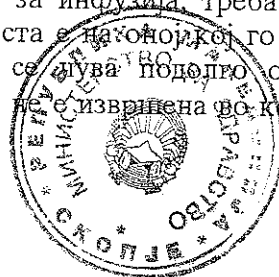
6.2 Инкомпатибилност

Инкомпатибилност е забележана при употреба со диазепам. Поради тоа, Агратат не треба да се дава во иста интравенска линија со диазепам.

6.3 Рок на траење

3 години.

Од микробиолошки аспект, разредениот раствор за инфузија треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, одговорноста е на оној кој го дава во такви услови, при што не би требало растворот да се чува подолго од 24 часа на температура од 2-8°C, освен ако реконституцијата не е извршена во контролирани и валидирани асептични услови.



Handwritten signature and the number 15.

6.4 Специјални предупредувања за начинот на чување

Да не се замрзнува. Контејнерот да се чува во надворешната кутија, заштитен од светлина.

За услови на чување на разредениот медицински производ, видете секција 6.3.

6.5 Природа и содржина на контејнерот

50 ml стаклена вијала тип I.

6.6 Специјални предупредувања за отстранување и ракување

Не се пронајдени инкомпатибилности со Aggrastat и со следниве интравенски формулации:

атропин сулфат, добутамин, допамин, епинефрин HCl, фуросемид, хепарин, лидокаин, мидазолам HCl, морфин сулфат, нитроглицерин, калиум хлорид, пропранолол HCl, и фамотидин инјекции.

Концентратот за раствор за инфузија Aggrastat мора да биде разреден пред употреба. Видете секција 4.2.

Секој неупотребен производ треба да се отстрани во согласност со постоечките регулативи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СЛАБАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ ВО ЕУ

Iroko Cardio (UK) Ltd.
265 Strand, London, WC2R 1BH
United Kingdom



8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Orion Corporation,
Orion Pharma Espoo site,
Orionite 1,
FI 02200 Espoo,
Finland


16

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА ПРОМЕНА (РЕВИЗИЈА) НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ

Јануари, 2013

10. ЗАСТАПНИК ЗА Р. МАКЕДОНИЈА

ФАРМА ТРЕЈД ДООЕЛ СКОПЈЕ

