

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АГРАСТАТ 250 микрограма/ml концентрат за инфузионен разтвор
AGGRASTAT 250 micrograms/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 милилитър АГРАСТАТ концентрат за инфузионен разтвор се съдържат 0,281 mg тирофибан хидрохлорид монохидрат (*tirofiban hydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 0,25 mg тирофибан (*tirofiban*).

За пълния списък на помощни вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (50 ml флакон).

Бистър, безцветен концентриран разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Агратат е показан за превенция на ранен миокарден инфаркт при възрастни пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (NSTEMI-ACS), с последен епизод на гръдна болка, получена в последните 12 часа и с ЕКГ промени и/или повишени сърдечни ензими. Пациентите, които най-добре биха се повлияли от лечение с Агратат са тези, подложени на висок риск от развитие на миокарден инфаркт в близките 3-4 дни след началото на острите ангинозни синдроми, включително тези, които е вероятно да се подложат на ранна перкутанна коронарна интервенция (PCI). Агратат е показан и за намаляване на големите сърдечно-съдови събития при пациенти с остър миокарден инфаркт (STEMI), насочени за първична (PCI) (вижте точки 4.2 и 5.1).

Агратат е предназначен за употреба с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен единствено за болнична употреба, от лекар специалист с опит в лечението на остри коронарни синдроми.

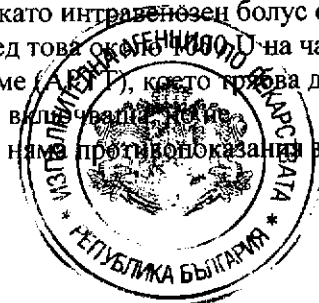
Преди употреба, Агратат концентрат трябва да бъде разреден.

Агратат трябва да се прилага с нефракциониран хепарин и перорална антитромбоцитна терапия включително ацетилсалицилова киселина.

Дозировка

При пациенти с NSTEMI-ACS (остър коронарен синдром без ST елевация), при които терапевтичната стратегия включва ранна инвазивна процедура и които не са планирани за извършване на ангиография през следващите най-малко 4 и най-много 48 часа след поставяне на диагнозата, тирофибан се прилага интравенозно, като инфузия с начална скорост 0,4 микрограма/kg/min за 30 минути. След това, инфузията с тирофибан трябва да продължи с поддържаща скорост от 0,1 микрограма/kg/min. Тирофибан трябва да се прилага с нефракциониран хепарин (обикновено като интравенозен болус от 5000 единици (U) едновременно с началото на терапията с тирофибан, след това 1000 U на час, титрирани въз основа на активираното парциално тромбопластиново време (АПТВ), което трябва да е около два пъти нормалната стойност) и перорална антиагреганта терапия, включително ацетилсалицилова киселина, ограничаваща се с ацетилсалицилова киселина, (виж точка 5.1), освен ако няма противопоказания за приложението и.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900200
Разрешение №	ВГ/МД/МР/ 48290
Одобрение №	28-11-2019



При пациентите с NSTEMI-ACS, планирани да преминат PCI в първите 4 часа от поставянето на диагнозата, или при пациенти с остър миокарден инфаркт, насочени за първично PCI, Агратат трябва да се прилага чрез начален болус от 25 микрограма/кг приложен за 3 минутен период, последван от продължителна инфузия със скорост от 0.15 микрограма/кг/минута за 12-24 до 48 часа. Агратат трябва да се прилага с нефракциониран хепарин (виж дозата по-горе) и перорална антиагрегантна терапия, включително, но не само ограничена до ацетилсалицилова киселина (вижте точка 5.1), освен ако не е противопоказан.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (виж точка 4.4).

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/мин) дозата на Агратат трябва да бъде намалена с 50% (виж точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Не са установени безопасността и ефикасността на Агратат при деца.

Няма налични данни.

В таблицата по-долу са дадени указания за коригиране на дозата според теглото на пациента:

Агратат концентрат трябва да бъде разреден до концентрацията на Агратат разтвор, както е описано по-долу в *Инструкции за употреба*.

Тегло на пациента в kg	0.4 микрограма/kg/min Режим с първоначална натоварваща доза при повечето пациенти		0.4 микрограма/kg/min Режим с първоначална натоварваща доза при остра бъбречна недостатъчност		25 микрограма/kg Режим с болусни дози при повечето пациенти		25микрограма/kg Режим с болусни дози при остра бъбречна недостатъчност	
	30 min натоварваща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	30 min натоварваща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Болус (ml)	Скорост на поддържащата инфузия (ml/hr)	Болус (ml)	Скорост на поддържащата инфузия (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	20	7
80-87	40	10	20	5	42	15	22	8



Тегло на пациента в kg	0.4 микрограма/kg/min Режим с първоначална натоварваща доза при повечето пациенти		0.4 микрограма/kg/min Режим с първоначална натоварваща доза при остра бъбречна недостатъчност		25 микрограма/kg Режим с болусни дози при повечето пациенти		25микрограма/kg Режим с болусни дози при остра бъбречна недостатъчност	
	30 min натоварваща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	30 min натоварваща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Болус (ml)	Скорост на поддържащата инфузия (ml/hr)	Болус (ml)	Скорост на поддържащата инфузия (ml/hr)
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

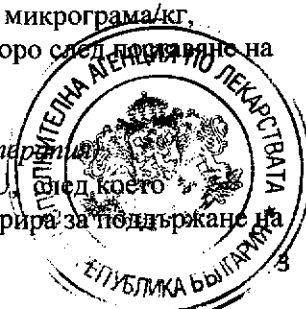
Начало и продължителност на терапията с Агратат

При пациенти с NSTEMI-ACS (остър коронарен синдром без ST елевация), при които терапевтичната стратегия включва ранна инвазивна процедура и които не са планирани за извършване на ангиография през следващите най-малко 4 и най-много 48 часа след поставяне на диагнозата, Агратат се прилага интравенозно в режим с натоварваща доза с начална скорост на инфузията 0,4 микрограма/kg/min. Преоръчителната продължителност на лечението е поне 48 часа. Инфузията с Агратат и нефракциониран хепарин може да тече и по време на извършването на коронарна ангиография и трябва да се продължи за най-малко 12 часа и не повече от 24 часа след извършването на ангиопластика/атеректомия. След като пациента е стабилизирал клинично и лекуващия лекар не планира провеждането на коронарна интервенция, инфузията трябва да се преустанови. Цялата продължителност на лечението не трябва да надвишава 108 часа.

Ако пациентът, диагностициран с NSTEMI-ACS и лекуван чрез инвазивна стратегия бъде подложен на ангиография в рамките на първите 4 часа след поставяне на диагнозата, лечението с Агратат се провежда в режим с болусни дози от 25микрограма/kg и трябва да се започне с началото на PCI (перкутанна коронарна интервенция), като инфузията трябва да продължи 18-24, до 48 часа.

При пациенти с остър миокарден инфаркт, насочени за първична PCI, доза от 25 микрограма/kg, приложена под форма на болус, трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата.

Съпътстваща терапия (нефракциониран хепарин, перорална антиагрегантна терапия)
Лечението с нефракциониран хепарин се започва с интравенозен болус от 5 000U, след което продължава с поддържаща инфузия от 1 000 U на час. Дозата на хепарина се титрира за поддържане на



активирано парциално тромбoplastиново време приблизително два пъти от нормалната стойност.

Преди започване на лечението с Агратат всички пациенти трябва да получават перорални антиагрегантни лекарства, включително, но не само ацетилсалицилова киселина, освен ако няма противопоказания за приложението им (виж точка 5.1) Тези лекарства трябва да се прилагат най-малкото докато продължава терапията с Агратат.

В повечето проучвания, изследващи приложението на Агратат като допълнение към перкутанна коронарна интервенция (PCI), е прилагана ацетилсалицилова киселина в комбинация с клопидогрел, като перорална антиагрегантна терапия. Ефикасността на Агратат, в комбинация с празугрел или тикагрелор не е била установена в рандомизирани контролирани проучвания.

Ако е необходимо извършването на ангиопластика (PTCA), хепаринът трябва да бъде спрял след нея и катетъра трябва да бъде изваден едва, когато показателите на коагулацията възстановят нормалните си стойности, напр. когато активираното време на съсирване (ACT) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на хепарина).

Начин на приложение

Инструкции за употреба

Агратат Концентрат трябва да бъде разреден преди употреба:

1. Изтеглете 50 ml от контейнера, съдържащ 250 ml физиологичен разтвор (0,9%) или 5% глюкозен разтвор и ги заместете с 50 ml. Агратат (1 флакон от 50 ml) за да постигнете концентрация от 50 микрограма/ml. Разклатете добре преди употреба.
2. Използвайте според дозовата таблица по-горе.

Преди употреба, когато е разтворът и контейнерът позволяват, парентералните лекарства трябва да се проверяват за наличие на видими частици или за промяна в цвета.

Агратат трябва да се прилага само интравенозно и може да бъде внасян с нефракциониран хепарин през същия венозен път.

Препоръчва се Агратат да се прилага с калибрирана инфузионна система, като се използва стерилно оборудване.

Вниманието трябва да е повишено, за да се гарантира, че няма да се допусне удължаване на времетраенето на инфузията с натоварващата/началната доза и, че ще се избегне погрешно изчисляване на дозата и скоростта на поддържащата инфузия, съобразно теглото на пациента.

4.3 Противопоказания

Агратат е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към активното вещество или към някое от помощните вещества, или които са развили тромбоцитопения по време на по-ранно използване на GP IIb / IIIa рецепторен антагонист.

Тъй като инхибирането на тромбоцитната агрегация увеличава риска от кървене, Агратат е противопоказан при пациенти с:

- Анамнеза за инсулт в рамките на последните 30 дни или за хеморагичен инсулт, без значение кога е настъпил.
- Доказано вътречерепно заболяване (например неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма).
- Активно или прекарано наскоро (в рамките на предходните 30 дни от началото на лечението) клинично значимо кървене (напр. стомашно-чревно кървене).
- Малигнена хипертония.
- Значима травма или голяма хирургична интервенция в рамките на последните 30 дни от осмислянето.
- Тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $<100,000 / \text{mm}^3$), нарушения на функцията на тромбоцитите.



- Нарушения на съсирването (напр. протромбиново време > 1,3 пъти над нормалното или INR [международно нормализирано съотношение] > 1.5).
- Тежка чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Агратат без нефракциониран хепарин не се препоръчва.

Има ограничен опит с едновременното приложение на Агратат и еноксапарин (виж точки 5.1 и 5.2). Едновременното приложение на Агратат и еноксапарин е свързано с по-висока честота на кървене от устната кухина и пункционните места, но не и кръвотечения, според TIMI ** критериите, в сравнение с едновременното приложение на Агратат с нефракциониран хепарин. Повишен риск от сериозно кървене, свързано с едновременното приложение на Агратат и еноксапарин не може да се изключи, особено при пациенти получаващи допълнително нефракциониран хепарин във връзка с провеждане на ангиография и/или перкутанна коронарна интервенция. Ефикасността на Агратат в комбинация с еноксапарин не е установена. Безопасността и ефикасността на Агратат, приложен с други нискомолекулни хепарини, не са изследвани.

Няма достатъчно опит с употребата на тирофибан хидрохлорид при пациенти със следните заболявания и състояния, но се предполага повишен риск от кървене. Ето защо, тирофибан хидрохлорид не се препоръчва при:

- Травматична или протрахирана кардиопулмонална ресуситация, органна биопсия или литотрипсия в рамките на последните две седмици
- Тежка травма или голяма операция > 6 седмици, но <3 месеца преди да се започне терапията
- Активна пептична язва в рамките на последните три месеца
- Неконтролирана артериална хипертония (> 180/110 mm Hg)
- Остър перикардит
- Активен или анамнеза за васкулит
- Съмнение за аортна аневризма
- Хеморагична ретинопатия
- Окултно кървене от стомашно-чревния тракт или хематурия
- Тромболитична терапия (виж точка 4.5)
- Едновременна употреба с лекарства, които повишават риска от кървене в значителна степен (виж точка 4.5)

Няма терапевтичен опит с приложението на тирофибан хидрохлорид при пациенти, за които е показана тромболитична терапия. Следователно, използването на тирофибан хидрохлорид не се препоръчва при тези обстоятелства.

Инфузията с Агратат трябва да бъде спряна незабавно, ако възникнат обстоятелства, при които е необходима тромболитична терапия (включително остра оклузия по време на ангиопластика (PTCA) или ако пациентът трябва да се подложи спешна операция за поставяне на коронарен артериален байпас (CABG) или изисква поставяне на аортна балонна помпа.

Педиатрична популация

Няма клиничен опит с Агратат при деца, поради което използването му не се препоръчва в детска възраст.

Други предпазни мерки

**TIMI големи кръвоизливи се дефинират с: понижение стойностите на хемоглобина > 50 g/l с установен източник на кървене, вътречерепен кръвоизлив или сърдечна тампонада. TIMI малки кръвоизливи се дефинират с: понижение стойностите на хемоглобина > 30 g/l, но ≤ 50 g/l с установен източник на кървене или спонтанна макроскопска хематурия, хематемеза или хемоптиза. TIMI "загуба без установен източник на кървене" се дефинира с: понижение стойностите на хемоглобина > 40 g/l, но < 50 g/l без установен източник на кървене.



Няма достатъчно данни по отношение на повторно приложение на Агратат.

Пациентите трябва да бъдат внимателно следени за поява на кървене по време на лечението с Агратат. Ако е необходима терапия за овладяване на кървенето, трябва да се обмисли спирането на Агратат (вж. точка 4.9). В случаи на сериозно или неконтролируемо кървене, приложението на тирофибан хидрохлорид трябва да бъде преустановено незабавно.

Агратат трябва да се използва с повишено внимание при следните условия и групи пациенти:

- Скорошно клинично значимо кървене (преди по-малко от една година)
- Пункция на некомпресивен съд в рамките на 24 часа преди приложението на Агратат
- Скорошна епидурална процедура (включително лумбална пункция и спинална анестезия)
- Тежка остра или хронична сърдечна недостатъчност
- Кардиогенен шок
- Лека до умерена чернодробна недостатъчност
- Брой на тромбоцитите $<150,000 / \text{mm}^3$, доказана коагулопатия или смущение в тромбоцитната функция или тромбоцитопения
- Стойности на хемоглобин по-малко от 11 g/dl или хематокрит $<34\%$.

Трябва да се обърне особено внимание при едновременно приложение с тиклопидин, клопидогрел, аденозин, дипиридамол, сулфинпиразон, и простаглицин.

Ефективност в зависимост от дозата

Приложението на 10 микрограма/kg болусни дози тирофибан не показват по-ниска ефективност, приложени в клинично значим период от 30 дни, в сравнение с абциксимаб (виж точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст, пациенти от женски пол, както и пациенти с ниско телесно тегло

При пациенти в старческа възраст и/или от женски пол е наблюдавана по-висока честота на усложнения свързани с кървене, в сравнение, съответно с млади пациенти или такива от мъжки пол. При пациенти с ниско телесно тегло има по-висока честота на кървене, в сравнение с пациентите с по-високо телесно тегло. Поради тези причини Агратат трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти и ефектите на хепарина трябва да се следят внимателно.

Нарушена бъбречна функция

Има данни от клинични проучвания, че рискът от кървене се увеличава с намаляване на креатининов клирънс и също така се намалява плазмения клирънс на тирофибан. Пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс $<60 \text{ ml/min}$), следва да бъдат внимателно следени за кървене по време на лечението с Агратат и ефектите на хепарина трябва да се проследяват внимателно. При тежка бъбречна недостатъчност дозата на Агратат трябва да се намали (виж точка 4.2).

Феморален достъп

По време на лечението с Агратат има значително увеличение на степента на кървене, особено в областта на фемпероралната артерия, където се въвежда катетъра. Трябва да се внимава, за да се гарантира, че е прободена само предната стена на фемпероралната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална, например когато активираното време на съсирване (ACT) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на хепарина).

След премахване на катетъра трябва да се осигури внимателна хемостаза под активно наблюдение.

Общи медицински грижи

Броят на съдовите пункции, както и интрамускулни инжекции трябва да бъдат сведени до минимум по време на лечението с Агратат. Интравенозният достъп трябва да е в места на тялото, където е възможно компресия. Всички съдови пункции трябва да се документират и следят внимателно. Използването на уринарни катетри, назотрахеална интубация и поставянето на назогастричен сонда трябва да бъдат внимателно обсъдени и преразгледани.



Мониториране на лабораторните показатели

Тромбоцитен брой, нива на хемоглобина и хематокрита трябва да се изследват преди начало на лечението с Агратат, както и в рамките на първите 2-6 часа от началото на и най-малко веднъж дневно докато трае терапията (или по-често при данни за значимо спадане на стойностите на наблюдаваните показатели). Проследяването на броя на тромбоцитите трябва да започне по-рано, още в рамките на първия час, при пациенти, които преди са получавали GP IIb / IIIa рецепторни антагонисти преди (възможно е да настъпи кръстосана реактивност) (виж раздел 4.8). Ако броят на тромбоцитите спадне под $90,000 / \text{mm}^3$, изследването трябва да се повтори с цел да се изключи псевдотромбоцитопения. Ако се потвърди тромбоцитопения терапията с Агратат и хепарин трябва да се преустанови. Пациентите трябва да се наблюдават за поява на кървене и при необходимост да се проведе съответната терапия (вж. точка 4.9).

Освен това, преди започване на лечението трябва да се определи активираното парциално тромбопластиново време (АПТВ) и антикоагулантните ефекти на хепарина трябва да се проследяват внимателно чрез допълнителни изследвания на АПТВ, според които да се коригира дозата му при необходимост (виж точка 4.2). Потенциално животозастрашаващи кръвоизливи могат да настъпят, особено когато хепарин се прилага с други лекарствени продукти, влияещи на хемостазата, като например GP IIb / IIIa рецепторни антагонисти.

Съдържание на натрий

Агратат разтвор

Агратат разтвор за инфузия съдържа около 917 mg натрий на 250 ml сак, което трябва да се има пред вид при пациенти на контролирана натриева диета

Агратат концентрат

Агратат концентрат за разтвор за инфузия съдържа около 189 mg натрий на 50 ml флакон, което трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Използването на няколко инхибитора на тромбоцитната агрегация повишава риска от кървене, така както и комбинирането им с хепарин, варфарин и тромболитици. Клиничните и биологичните параметри на хемостазата трябва да се следят редовно.

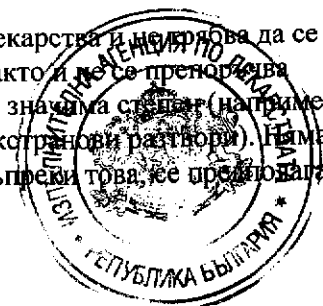
Чрез тест за *ex vivo* АДФ- индуцирана тромбоцитна агрегация, е показано че едновременното приложение на Агратат и ацетилсалицилова киселина засилва инхибирането на тромбоцитната агрегация в по-голяма степен от ацетилсалициловата киселина самостоятелно. Едновременното приложение на Агратат и нефракциониран хепарин удължава времето на кървене в по-голяма степен, в сравнение с нефракциониран хепарин, приложен самостоятелно.

Честотата на поява на кървене при едновременното приложение на Агратат, нефракциониран хепарин, ацетилсалицилова киселина и клопидогрел е подобна на тази, установена при едновременната употреба на нефракциониран хепарин, ацетилсалицилова киселина и клопидогрел (виж точки 4.4 и 4.8).

Агратат удължава времето на кървене; но комбинацията на Агратат с тиклопидин не повлиява допълнително времето на кървене.

Едновременната употреба на варфарин с Агратат и хепарин е свързано с повишен риск от кървене.

Агратат не се препоръчва за едновременно приложение с тромболитични лекарства и не трябва да се прилага в рамките на 48 часа след провеждане на тромболитична терапия, както и не се препоръчва едновременната употреба с лекарства, които увеличават риска от кървене до значима степен (например перорални антикоагуланти, други парентерални GP IIb / IIIa инхибитори, декстранови разтвори). Няма достатъчно опит с употребата на тирофибан хидрохлорид в тези условия, въпреки това, се предполага повишен риск от кървене.)



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични, или има ограничени данни от приложението на тирофибан хидрохлорид при бременни жени. Проучвания при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (виж точка 5.3). Агратат не се препоръчва по време на бременност, освен ако не е абсолютно наложително.

Кърмене

Не е известно дали лекарството се излъчва с млякото при човека. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни са показали екскреция на лекарството с млякото (за детайли виж точка 5.3). Рискът за новороденото не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре лечението с Агратат, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Фертилитетът и репродуктивните способности не са били засегнати в проучвания с мъжки и женски плъхове, третирани с различни дози на тирофибан хидрохлорид (вж. точка 5.3).

Въпреки това, проучванията с животни не са достатъчни, за да се направят изводи по отношение на репродуктивната токсичност при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Несъществени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на терапия с Агратат съвместно с хепарин, аспирин и други перорални тромбоцитни антиагреганти, е кървенето, което обикновено включва леко кожно-лигавично кървене или леко кървене от мястото на поставяне на катетъра.

Описани са също стомашно-чревно, ретро-перитонеално, вътречерепно, хемороидално и следоперативно кървене, епидурален хематом в спиналния регион, хемоперикард и белодробен (алвеоларен) кръвоизлив. Честотата на големи TIMI и вътречерепни кръвоизливи по време на пилотните изследвания на Агратат са <2,2% и <0,1%, съответно. Най-сериозната нежелана реакция е фатален кръвоизлив.

В основните проучвания, приложението на Агратат е свързано с тромбоцитопения (брой на тромбоцитите <90 000 / mm³), проявяваща се при 1,5% от пациентите, лекувани с Агратат и хепарин. Честотата на тежка тромбоцитопения (брой на тромбоцитите <50 000 / mm³) е 0,3%. Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на Агратат едновременно с хепарин, не включващи кървене са гадене (1,7%), треска (1,5%) и главоболие (1,1%).

б. Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

В Таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции, базирано на данните от шест двойно-слепи контролирани клинични проучвания (включващи 1953 пациенти, приемащи Агратат в комбинация с хепарин), както и нежеланите реакции, докладвани след пускането на лекарството на пазара. Нежелани лекарствени реакции по системи са изброени в зависимост от честотата, като са класифицирани в следните категории: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до <1/10), нечести (> 1/1, 000 до <1 / 100), редки (> 1/10, 000 до <1/1, 000); много редки (<1/10, 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Тъй като данните, получени след пускането на лекарството на пазара са получени от съобщения на потребителите не е възможно да се определи точната честота. Затова честотата на тези нежелани реакции се категоризира като неизвестна.



Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, установени в клиничните проучвания и след пускането на лекарството на пазара.

Система, орган, клас	Много чести	Чести	Рядко срещани	Неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Остро настъпило и/или тежко ($<20,000/\text{mm}^3$) понижение на тромбоцитния брой
Нарушения на имунната система				Тежки алергични реакции, включително анафилактични реакции
Нарушения на нервната система	Главоболие			Интракраниално кървене; спинален, епидурален хематом
Сърдечни нарушения				Хемоперикард
Съдови нарушения	Хематом			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза, епистаксис		Белодробен (алвеоларен) кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Орален кръвоизлив, гингивално кървене	ГИ кървене, хемоптиза	Ретроперитонеално кървене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Екхимози			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска		
Травми, отравяния и усложнения на процедурите	Следоперативен кръвоизлив*	Кръвоизливи от пункционните места		



Система, орган, клас	Много чести	Чести	Рядко срещани	Неизвестна честота
Изследвания	Окултно кървене в изпражненията и урината	Понижаване на хематокрита и хемоглобина, тромбоцитен брой $<90,000/\text{mm}^3$	Тромбоцитен брой $<50,000/\text{mm}^3$	

*Главно свързан с мястото на катетеризиране.

в. Описание на някои нежелани реакции

Кървене

И при двата режима на приложение на Аграсат - с инфузия от 0,4 микрограма/kg/min и болус от 25 микрограма/kg честотата на тежките кръвотечения е ниска и не се увеличава значително.

В проучването PRISM-PLUS, честотата на тежки TIMI кръвотечения при приложението на Аграсат в инфузионен режим от 0,4 микрограма / kg/ min е 1,4% за Аграсат в комбинация с хепарин и 0,8% само за хепарин. Честотата на TIMI леки кръвоизливи е 10,5% за Аграсат в комбинация с хепарин и 8,0% само за хепарин. Процентът на пациентите, при които се е наложило кръвопреливане е 4,0% за тези при кито е прилаган Аграсат в комбинация с хепарин, и 2,8% само за хепарин.

Данни от проучването ADVANCE показват ниска честота на кървене при използването на болусен режим с Аграсат 25 микрограма/ kg/min, която не е значително по-висока от тази при приложението на плацебо. И в двете изследвани групи – с приложение на плацебо и Аграсат в болусен режим не е имало голямо TIMI кървене и не се е налагало кръвопреливане. TIMI леко кървене при използването на болусен режим на Аграсат 25микрограма/kg/min е 4% в сравнение с 1% при плацебо групата ($p=0.19$).

В проучването On-TIME 2 не е имало значими разлики в честотата на TIMI големи кръвоизливи (3.4% vs. 2.9% $p=0.58$) и TIMI леки кръвоизливи (5.9% vs. 4.4%; $p=0.206$) между Аграсат 25 микрограма/kg доза, приложена като болус, и контролната група.

Процентът на големи TIMI кръвоизливи (2.4% vs. 1.6%; $p=0.44$) или леки кръвоизливи (4.8% vs. 6.2%; $p=0.4$) не е бил статистически значим между дозата Аграсат 25 микрограма/kg и стандартната доза абцикзимаб, като те са били сравнени в проучването MULTISTRATEGY.

Базирайки се на оценка на хеморагичните усложнения, проучвани чрез метаанализ ($n=4076$ ACS patients), Аграсат 25 микрограма/kg доза, приложен като болус, не повишава значимо степента на големи кръвоизливи или тромбоцитопения, сравнена с плацебо. При сравнение на проучванията за Аграсат 25 микрограма/kg, приложен като болус, с тези на абцикзимаб, резултатите от индивидуалните проучвания по отношение големите кръвоизливи не показват значими разлики между двата вида лечение.

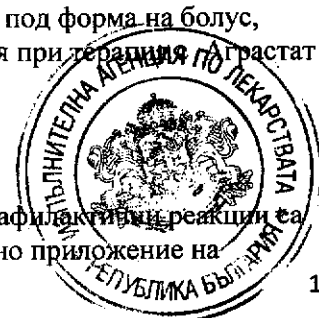
Тромбоцитопения

По време на терапията с Аграсат, са наблюдавани по-често остри понижения в броя на тромбоцитите или тромбоцитопения, отколкото в плацебо групата. Тези понижения са обратими при прекратяване приложението на Аграсат. Остро и тежко понижение в броя на тромбоцитите (брой на тромбоцитите $<20,000 / \text{mm}^3$) е наблюдавало и при пациенти, без анамнеза за тромбоцитопения при повторно приложение на GP IIb / IIIa рецепторни антагонисти и може да бъде свързано с треска, субфебрилна температура или хеморагични усложнения.

Анализът на проучванията, сравняващи дозата 25 микрограма/kg, приложена под форма на болус, спрямо абцикзимаб, е показал значително по-нисък ръст на тромбоцитопения при терапията Аграсат (0.45% vs. 1.7%; OR=0.31; $p=0.004$).

Алергични реакции

Тежки алергични реакции (напр. бронхоспазм, уртикария), включително анафилактични реакции са настъпвали при началото на лечението (на първия ден) и по време на повторно приложение на



Агратат. Някои от случаите са свързани с тежка тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $<10,000 / \text{mm}^3$).

4.9 Предозиране

Непреднамерено предозиране с тирофибан хидрохлорид е регистрирано в хода на клиничните проучвания, до 50 микрограма / kg като болусни дози за 3 минути или 1,2 микрограма / kg/min, като първоначална натоварваща инфузия. Предозирането до 1,47 микрограма / kg/min, като поддържаща инфузия също е регистрирано.

а) Симптоми

Най – честия симптом, свързан с предозиране на лекарството е кървене, обикновено от лигавиците и локализирано от пункционното място на артериалния съд за сърдечна катетеризация, но също така са описани и единични случаи на вътречерепни кръвоизливи и ретроперитонеално кървене (вж. точки 4.4 и 5.1).

б) Лечение

Поведението при предозирането с тирофибан хидрохлорид трябва да бъде съобразено със състоянието на пациента и преценката на лекуващия лекар. Ако е необходимо лечение на кръвоизлива, инфузията с Агратат трябва да се преустанови. Следва да се обмисли и необходимостта от преливане на кръв и / или тромбоцитна маса. Агратат може да бъде елиминиран от организма чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кръв и кръвотворни органи - антитромботични агенти - инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин.

АТС код: B01A C17

Тирофибан хидрохлорид (тирофибан) е непептиден антагонист на GP IIb / IIIa рецептора, който е важен повърхностен тромбоцитен рецептор, вземащ участие в процеса на тромбоцитна агрегация. Тирофибан предотвратява свързването на фибриногена към GP IIb / IIIa рецептора, като по този начин блокира тромбоцитната агрегация.

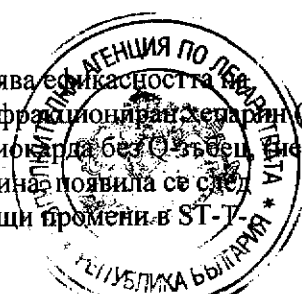
Тирофибан води до инхибиране на тромбоцитната функция, което се демонстрира от способността му да инхибира *ex vivo* АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и да удължава времето на кървене (BT). Тромбоцитната функция се възстановява в рамките на осем часа след прекъсване на терапията. Степента на това инхибиране корелира с плазмената концентрация на тирофибан.

В инфузионния режим с тирофибан 0,4 микрограма / kg/min, в присъствието на нефракциониран хепарин и ацетилсалицилцилова киселина, тирофибан, води до повече от 70% (средно 89%) инхибиране на *ex vivo* АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация при 93% от пациентите, и удължава времето на кървене с фактор от 2,9 по време на инфузията. Инхибицията е постигната с бързо натоварване чрез 30-минутна инфузия и продължава, докато трае инфузията.

Болусният режим с 25 микрограма/kg/min (последвано от 18-24 часова поддържаща инфузия от 0,15 микрограма/kg/min), в присъствието на нефракциониран хепарин и перорална антикоагулантна терапия, води до умерена АДФ-индуцирана инхибиция, като максимална агрегация се постига 15-60 минути след началото на лечението от 92% до 95%, измерена със светлинотрансмисионна агрегометрия (LTA).

Проучване PRISM-PLUS

Двойно-сляпо, многоцентрово, контролирано PRISM-PLUS проучване сравнява ефективността на комбинацията от тирофибан и нефракциониран хепарин (N = 773) спрямо нефракциониран хепарин (N = 797) при пациенти с нестабилна стенокардия (НС) или остър инфаркт на миокарда без Q-вълна (Н-ОМ) с продължително повтарящи се пристъпи на стенокардна болка или ангина, появила се след прекаран инфаркт, придружени от новопоявили се преходни или персистиращи промени в ST-T.



вълната или повишени сърдечни ензими.

На рандомизирани групи пациенти е прилагана комбинация от тирофибан (30-минутна натоварваща инфузия от 0,4 микрограма / кг / мин, последвана от поддържаща инфузия на 0,10 микрограма / кг / мин) и хепарин (болус от 5000 единици (U), последвано от инфузия от 1000 U / час титрирана, за да се поддържа само активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) на контрола приблизително два пъти), или самостоятелно хепарин.

Всички пациенти са получавали ацетилсалицилова киселина, освен ако не е била противопоказана.

Приложението на изпитваното лекарство е започвано в рамките на 12 часа след последния епизод на стенокардна болка. Пациентите са лекувани в продължение на 48 часа, след което са били подложени на ангиография и евентуално ангиопластика / атеректомия, ако е имало показания, без да се прекъсва терапията с тирофибан. Тирофибан е инфузиран средно за период от 71,3 часа.

Първичната крайна цел на проучването е честотата на поява на рефрактерна ангина, миокарден инфаркт или смърт, 7 дни след началото на терапията с тирофибан хидрохлорид.

На 7-ия ден, е отчетено 32% понижение на общия риск (RR) (12,9% срещу 17,9%) в групата пациенти, получаващи тирофибан хидрохлорид ($p = 0,004$): което е около 50 избегнати усложнения при 1000 лекувани пациенти. След 30 дни понижението на риска (RR) за настъпване на смърт, миокарден инфаркт, рефрактерни исхемични състояния или за нестабилна стенокардия е 22% (18,5% срещу 22,3%, $p = 0,029$). След шест месеца относителния риск от настъпване на смърт, миокарден инфаркт, рефрактерни исхемични състояния или за нестабилна стенокардия е намален с 19% (27.7% срещу 32,1%, $p = 0.024$).

Що се отнася до риска от настъпване на смърт или миокарден инфаркт в групата провеждаща лечение с тирофибан, на седмия ден е показала 43% понижение на риска RR (4,9% срещу 8,3%, $P = 0,006$); на 30 ден понижението на риска (RR) е 30% (8,7% срещу 11,9% , $p = 0.027$) и на 6-я месец (RR) е 23% (12.3% срещу 15,3%, $p = 0.063$).

Намаляването на риска от настъпване на миокарден инфаркт при пациенти, приемащи тирофибан се проявява рано по време на лечението (в рамките на първите 48 часа) и се наблюдава в рамките на 6 месеца. В 30% от пациентите, подложени на ангиопластика / атеректомия по време на първоначалната хоспитализация, има 46% редукция на общия риск от настъпване на описаните събития (8,8% срещу 15,2 на 30-ия ден, както и 43% намаляване на риска (5,9% срещу 10,2 %) от настъпване на смърт или инфаркт на миокарда.

Проучена е безопасността на едновременното приложение на тирофибан (30 минути натоварваща доза от 0,4 микрограма / kg/min], последвана от поддържаща инфузия на 0,1 микрограма / kg/min в рамките на най-много 108 часа) с еноксапарин ($n = 315$), в сравнение с едновременното прилагане на тирофибан с нефракциониран хепарин ($N = 210$) при пациенти с нестабилна стенокардия и не-Q МИ. На пациентите в групата, лекувана с еноксапарин са прилагани подкожни инжекции на всеки 12 часа от 1,0 милиграм / kg в рамките на период от най-малко 24 и най-много 96 часа. Пациентите, рандомизирани да получават нефракциониран хепарин, са получили 5000-единици интравенозен болус, последван от поддържаща инфузия от 1000 единици на час в продължение на най-малко 24 и най-много до 108 часа. Общата честота на TIMI кръвоизливите е 3,5% за групата, получаваща тирофибан / еноксапарин и 4,8% за на групата, получаваща тирофибан / нефракциониран хепарин. Въпреки че има значителна разлика в честотата на кожни кръвоизливи между двете групи (29.2% за групата получаваща еноксапарин и 15.2% при групата, получаваща нефракциониран хепарин), и в двете групи не са регистрирани TIMI тежки кръвоизливи (виж точка 4.4). Ефикасността на лечението с тирофибан в комбинация с еноксапарин не е установена.

Проучването PRISM PLUS е проведено в момент, когато стандарта/протокола за лечението на остри коронарни синдроми е бил различен от настоящия, и употребата на орални тромбоцитни АДФ-рецепторни антагонисти (P2Y12) и поставянето на интракоронарни стентове е било рутинно.

Клинично изпитване ADVANCE

Клиничното изпитване ADVANCE установява безопасността и ефикасността на режимите болус инфузии от 25 микрограма /kg тирофибан, в сравнение с приложението на плацебо при пациенти, подложени на планова или спешна перкутанна коронарна интервенция (PCI), които имат високо-рискови



характеристики, включително наличието на стесняване $\geq 70\%$ на поне една коронарна артерия и диабет, необходимост от интервенция, засягаща няколко съда или остър коронарен синдром без ST елевация. Всички пациенти са получили нефракциониран хепарин, ацетилсалицилова киселина и натоварваща доза тиенопиридин, последвано от поддържаща терапия. Общо 202 пациенти са разпределени на случаен принцип в групи, получаващи тирофибан (25 микрограма / кг болус IV в продължение на 3 минути, последвани от продължителна интравенозна инфузия от 0,15 микрограма / kg/min за 24-48 часа) или плацебо, непосредствено преди извършване на перкутанна коронарна интервенция (PCI).

В популацията, предвидена за провеждане на лечение, общата честота на настъпване на усложнения е била 35% и 20% в групите, получаващи съответно плацебо и тирофибан (съотношение на риска [HR] 0,51 [95% доверителен интервал (CI), от 0,29 до 0,88], $p = 0,01$). В сравнение с групата, приемаща плацебо, при пациентите приемащи тирофибан е отчетено значително намаление честотата на настъпване на смърт, миокарден инфаркт, необходимост от извършване на спешна целева съдова реваскуларизация (31% срещу 20%, HR, 0,57 95% CI 0.99-0.33]; $p = 0,048$.

Клинично изпитване EVEREST

Рандомизирано, открито клинично изпитване EVEREST сравнява режима с начална натоварваща доза от 0,4 микрограма / кг / мин, започнат още в отделението за лечение на сърдечно-съдови заболявания с режима с болусни дози тирофибан - 25 микрограма / kg или абциксімаб 0,25 милиграма / kg, започнати 10 минути преди извършването на перкутанна коронарна интервенция (PCI). Всички пациенти допълнително са получавали ацетилсалицилова киселина и тиенопиридин. 93 от пациентите с диагноза остър коронарен синдром без ST елевация са подложени на ангиография и перкутанна коронарна интервенция (PCI) в рамките на 24-48 часа след приемането.

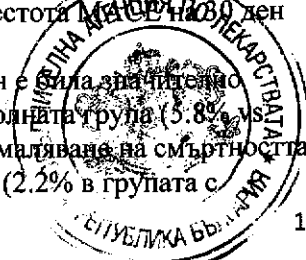
По отношение на нивата на тъканна перфузия и освобождаването на тропонин I, резултатите на EVEREST показват значително по-ниска честота на TMPG, настъпили след провеждане на перкутанна коронарна интервенция 0/1 (6.2% срещу 20%, в сравнение с 35,5%, съответно, $p = 0,015$), и подобрене на MCE индекса след перкутанната коронарна интервенция (PCI) ($0,88 \pm 0,18$ срещу $0,77 \pm 0,32$ срещу $0,71 \pm 0,30$, съответно, $p < 0,05$).

Честотата на повишение на сърдечният тропонин I (сTnI) след извършване на процедурата, е значително намалена при пациенти, лекувани с инфузионен режим на приложение на тирофибан в сравнение с болусна доза от 25 микрограма / kg тирофибан или абциксімаб (9,4% срещу 30% в сравнение с 38,7%, съответно; $p = 0,018$). Нивата на сърдечния тропонин I след извършване на перкутанна коронарна интервенция (PCI) са били значително по-ниски при приложение на тирофибан в инфузионен режим, в сравнение с приложението на болусни дози тирофибан ($3,8 \pm 4,1$ спрямо $7,2 \pm 12$; $P = 0,015$) и абциксімаб ($3,8 \pm 4,1$ срещу $9 \pm 13,8$, $p = 0,0002$). Сравнение между болусните режими на приложение на тирофибан 25 микрограма / kg доза Абциксімаб, не показва съществени разлики в честотата на TMPG 0/1 след извършването на перкутанна коронарна интервенция (20% срещу 35%, $P = NS$).

Проучване Ontime

Проучването Ontime 2 е мултицентрово проспективно рандомизирано контролирано клинично проучване, което е било предназначено да оцени ефекта от ранното приложение на Агратат, използвайки дозата 25 микрограма/kg, като болус, при пациенти със STEMI, планирани за първично PCI. Всички пациенти са получили ацетилсалицилова киселина (АСА), 600 мг натоварваща доза клопидогрел и нефракциониран хепарин. Приложението на Агратат е било позволено според предварително уточнени критерии. Проучването е било проведено в две фази: пилотна open label фаза ($n = 414$) последвана от по-голяма двойно сляпа фаза ($n = 984$). Анализът на данните от двете фази е бил предварително уточнен, за да се оцени ефекта на дозата 25 микрограма/kg приложена като болус, сравнен с контролата, определена чрез първичен ендпойнт, дефиниран като честота на MACE на 30 ден (на смъртност, рецидивиращ миокарден инфаркт и uTVR).

В този анализ, честотата на нежеланите сърдечни ефекти (MACE) на 30-ти ден е била значително редуцирана, чрез ранно започване на лечение с Агратат, в сравнение с контролната група (5.8% vs 8.6%; $p = 0.043$). В допълнение, е имало изразена тенденция към значително намаляване на смъртността след приложение на Агратат, по отношение на всички причини за смъртност (2.2% в групата с



Аграсатат спрямо. 4.1% в контролната група; $p=0.051$). Ефектът по отношение на смъртността се е дължал главно на намаляване на сърдечната смъртност (2.1% vs. 3.6%; $p=0.086$). На първата година от проследяването (вторичен ендпойнт), разликата в смъртността се е запазила (3.7% vs. 5.8%; $p=0.078$ за смъртност по различни причини 2.5% vs. 4.4% за сърдечна смъртност; $p=0.061$).

Пациентите, които са преминали първично PCI (86% от популацията в анализа) са показали значително понижение в смъртността, както на тридесетия ден (1.0% в групата на Аграсатат vs. 3.9% в контролната група; $p=0.001$), така и на първата година (2.4% за групата на Аграсатат vs. 5.5% за контролната група; $p=0.007$).

Проучването MULTISTRATEGY е отворено, с 2X2 факторен дизайн, мултинационално проучване, което сравнява Аграсатат ($n=372$) с абциксімаб ($n=372$). Когато се прилагат едновременно с или sirolimus-освобождаващи стентове (SES), или само метални стентове (BMS), при пациенти със STEMI. Терапия с Аграсатат (болус 25 микрограма/kg, последван от инфузия на 0.15 микрограма/kg/min продължаваща от 18 до 24 hours) или с абциксімаб (болус от 0.25 mg/kg, последван от 12-hour инфузия на 0.125 микрограма/kg/min) е била започната преди артериалното дезиле да бъде вкарано по време на ангиографията.

Първичен ендпойнт за сравняване на лекарствата е било кумулативното нормализиране на ST сегмента, изразено като пропорция на пациентите, които получават поне 50% възстановяване до 90 минути след последното надуване на балона и се е тествала хипотезата, че Аграсатат не показва по-лоши резултати от абциксімаб по отношение на този ендпойнт.

Процентът на пациентите с поне 50 % възстановяване на ST сегментната елевация не се е различавал значимо, както за Аграсатат (85.3%), така и за абциксімаб (83.6%), демонстрирайки по този начин относими резултати на Аграсатат спрямо абциксімаб (RR за Аграсатат vs. абциксімаб, 1.020; 97.5% CI, 0.958-1.086; $p<0.001$).

В проучванията On-TIME 2 и MULTISTRATEGY пациентите са били третираны с двойна перорална антиагрегантна терапия, състояща се от АСА и висока доза клопидогрел. Засега не е установена ефикасност на Аграсатат в комбинация с/или празугрел или тикагрелор в рандомизирани контролирани проучвания.

Метаанализ на рандомизираните проучвания на Aggrastat 25 microgram/kg, приложен като болус Резултатите от метаанализа, оценяващ ефикасността на Аграсатат 25 микрограма/kg като болус доза срещу абциксімаб (включени 2213 ACS пациенти, с двата типа пациенти - NSTEMI и STEMI) не е показал значителна разлика в OR за смъртност или миокарден инфаркт между двете лекарства за 30 дни (OR, 0.87 [0.56-1.35]; $p=0.54$). Не е имало различия в 30-дневната смъртност между Аграсатат и абциксімаб (OR, 0.73 [0.36-1.47]; $p=0.38$). В допълнение, при най-продължителното проследяване смъртността или миокардния инфаркт не са били установени значими различия между групите на Аграсатат и абциксімаб (OR, 0.84 [0.59-1.21]; $p=0.35$).

Изпитване TARGETstudy

В едно проучване е използван режим на лечение с тирофибан с начална болус доза от 10 микрограма / кг, последвана от инфузия 0,15 микрограма /кг/ мин, при което не се доказва по-ниска ефективност на терапията с тирофибан, в сравнение с абциксімаб: честотата на настъпилите усложнения (смъртност, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваскуларизация в рамките на 30 дни) показва, че абциксімаб е значително по-ефективен при приложение в рамките на клинично значим период, с честота на усложненията 7,6% в групата, провеждаща лечение с тирофибан и 6,0% в групата, получаваща старческа ($p = 0.038$), което се дължи главно на значително по-високата честота на настъпване на миокарден инфаркт в рамките на 30 дни (съответно 6,9% срещу 5,4%, $p = 0,04$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Тирофибан не е свързан здраво с плазмените протеини и свързването с тях не зависи от концентрацията в диапазона 0.01-25 микрограма / ml. Несвързаната фракция в човешката плазма е 35%.



Обемът на разпределение на тирофибан в стабилно състояние е около 30 l.

Биотрансформация

Експериментите с тирофибан белязан с ^{14}C , показва наличие на радиоактивност в урината и фекалиите произлизаща от отделения главно непроменен тирофибан. Радиоактивността в циркулиращата плазма произхожда основно от непроменен тирофибан (до 10 часа след приложението). Тези данни сочат към ограничено метаболизиране на тирофибан.

Елиминиране

След интравенозно приложение на ^{14}C -белязан тирофибан при здрави индивиди, 66% от радиоактивността се открива в урината, 23% във фекалиите. Пълното възстановяване на радиоактивността е 91%. Бъбречна и жлъчна екскреция допринасят значително за елиминирането на тирофибан.

При здрави доброволци плазменият клирънс на тирофибан е около 250 ml / мин. Бъбречният клирънс е 39-69% от плазмения. Плазменият полуживот е около 1,5 часа.

Пол

Плазменият клирънс на тирофибан при пациенти с коронарна болест на сърцето е подобна при мъжете и жените.

Пациенти в старческа възраст

Плазменият клирънс на тирофибан е около 25% по-малък при пациентите в старческа възраст (> 65 години) с коронарна болест на сърцето в сравнение с младите (≤ 65 години) пациенти.

Етнически групи

Не е открита разлика в плазмения клирънс между пациенти от различни етнически групи.

Исхемична болест на сърцето

При пациенти с нестабилна стенокардия или не-Q МИ, плазмения клирънс е около 200 ml / мин, бъбречният клирънс е 39% от плазмения. Плазменият полуживот е около два часа.

Нарушена бъбречна функция

В клинични проучвания, при пациенти с намалена бъбречна функция се установява намаляване на плазмения клирънс на тирофибан, в зависимост от степента на промяна на креатининовия клирънс. При пациенти с креатининов клирънс по-малък от 30 ml / мин, включително пациенти на хемодиализа, плазменият клирънс на тирофибан се намалява до клинично значима степен (над 50%) (виж точка 4.2). Тирофибан се отстранява чрез хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност

Няма доказателства от клинично значимо намаляване на плазмения клирънс на тирофибан при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Няма данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Ефекти на други лекарства

Плазменият клирънс на тирофибан при пациенти, приемащи едно от следните лекарства в сравнение с този при пациенти, които не получават това лекарство е една от подгрупите пациенти (n = 762) в проучването PRISM. Следните лекарства не повлияват съществено (> 15%) плазменият клирънс на тирофибан: ацебутолол, алпразолам, амлодипин, аспирин препарати, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, дигоксин, дилтиазем, натриев докузат, еналаприл, фуросемид, глибенкламид, нефракциониран хепарин, инсулин, изосорбид, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитро-съединения, оксазепам, парацетамол, калиев хлорид, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукралфат и темазепам.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на Агратат са били изследвани, когато се прилага едновременно с еноксапарин (1 милиграм / kg подкожно на всеки 12 часа) и в сравнение с комбинацията на Агратат и нефракциониран хепарин. Няма разлика в клирънса на Агратат, между



двете групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

Фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати в проучвания с мъжки и женски плъхове третирани с интравенозни дози от тирофибан хидрохлорид до 5 мг / кг / ден. Тези дози са приблизително 22-кратно по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора. Въпреки това, проучвания с животни не са достатъчни да се направят изводи по отношение на репродуктивната токсичност при хора.

Тирофибан преминава през плацентата при плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина безводна, вода за инжекции, хлороводородна киселина и / или натриев хидроксид (за корекция на рН).

6.2 Несъвместимости

Установена е несъвместимост с диазепам. Ето защо, Агратат и диазепам не трябва да се прилагат през същия венозен път.

Не са били открити несъвместимости при едновременно приложение на Агратат и следните интравенозни форми: атропин сулфат, добутамин, допамин, епинефрин хидрохлорид, фуросемид, хепарин, лидокаин, мидазолам хидрохлорид, морфин сулфат, нитроглицерин, калиев хлорид, пропранолол хидрохлорид и инжекционна форма на фамотидин.

6.3 Срок на годност

4 години.

От микробиологична гледна точка разределеният разтвор за инфузия трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, условията на съхранение са отговорност на потребителя и нормално периода на съхранение в този случай не бива да е по-дълъг от 24 часа при температура 2-8 ° С, освен ако разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява. Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml тип I стъклен флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не е открита несъвместимост на Агратат и следните лекарства за интравенозно приложение: атропин сулфат, добутамин, допамин, епинефрин HCl, фуросемид, хепарин, лидокаин, мидазолам HCl, морфин сулфат, нитроглицерин, калиев хлорид, пропранолол HCl и фамотидин инжекционен разтвор.



Агратат концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежи преди употреба.
Вижте точка 4.2.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CORREVIO
15 Rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900200

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо разрешаване за употреба: 13 юли 1999 г.
Подновяване: 23 август 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2019.

