

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тирофибан-Чайкафарма 0,25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Tirofiban-Tchaikapharma 0,25 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 милилитър Тирофибан-Чайкафарма 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 помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Тирофибан-Чайкафарма е концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Тирофибан-Чайкафарма е показан за превенция на остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (NSTEMI-ACS) при възрастни пациенти с последен епизод на болка в гърдите, появила се в рамките на 12 часа, и с ЕКГ промени и/или повишени сърдечни ензими. Пациентите, които биха се повлияли най-добре от лечение с Тирофибан-Чайкафарма са лицата, подложени на висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след началото на острите ангинозни симптоми, включително тези, които е вероятно да се подложат на ранна перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PCI). Тирофибан-Чайкафарма 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)

Тирофибан-Чайкафарма е предназначен за употреба с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен единствено и само за болнична употреба от лекар специалист с опит в лечението на остри коронарни синдроми. Преди употреба Тирофибан-Чайкафарма концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разреден.

Тирофибан-Чайкафарма трябва да се прилага с нефракциониран хепарин и перорална антитромбоцитна терапия, включително ацетилсалицилова киселина.

Дозировка

При пациенти с NSTEMI-ACS (остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента), при които терапевтичната стратегия включва ранна инвазивна процедура и които не са планирани за ангиографска интервенция през следващите най-малко 4 и най-много 48 часа след диагностицирането, тирофибан се прилага интравенозно, като инфузия с начална скорост 0,4 микрограма/кг/минута за 30 минути. След това инфузията с тирофибан трябва да продължи с поддържаща скорост от 0,1 микрограма/кг/минута. Той трябва да се прилага с нефракциониран хепарин (обикновено като интравенозен болус от 5000 единици (U) едновременно с началото на терапията с тирофибан. След това прилагането на хепарин продължава с около 1000 U на час, титрирани въз основа на активираното парциално тромбoplastиново време (APPT), което трябва да е около два пъти нормалната стойност и перорална антиагрегантна терапия.



терапия, включваща, но не ограничаваща се със ацетилсалицилова киселина (вж. точка 5.1), освен ако няма противопоказания за приложението ѝ.

При пациенти с NSTEMI-ACS, планирани да преминат PCI в първите 4 часа от поставянето на диагнозата, или при лица с остър миокарден инфаркт, насочени за първично PCI, Тирофибан-Чайкафарма 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. Тирофибан-Чайкафарма трябва да се прилага с нефракциониран хепарин (виж дозата по-горе) и перорална антиагрегантна терапия, включително, но не само ограничена до ацетилсалицилова киселина (вж. 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 мл/мин) дозата на Тирофибан-Чайкафарма трябва да бъде намалена с 50% (виж точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Не са установени безопасността и ефикасността на Тирофибан-Чайкафарма при деца.

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

Тирофибан-Чайкафарма трябва да бъде разреден, съгласно даденото в Инструкции за употреба описание.

Тегло на пациента в кг	0,4 мкг*/кг/мин Режим с първоначална натоварваща доза при повечето пациенти		0,4 мкг/кг/мин Режим с първоначална натоварваща доза при остра бъбречна недостатъчност		25 мкг/кг Режим с болусни дози при повечето пациенти		25 мкг/кг Режим с болусни дози при остра бъбречна недостатъчност	
	30 мин натоварваща инфузия – скорост на вливане (мл/час)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (мл/час)	30 мин натоварваща инфузия – скорост на вливане (мл/час)	Поддържаща на инфузия – скорост на вливане (мл/час)	Болус (мл)	Скорост на поддържащата инфузия (мл/час)	Болус (мл)	Скорост на поддържащата инфузия (мл/час)
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	9
96-104	48	12	24	6	50	18	25	10
105-112	52	13	26	7	54	20	27	11



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

* мкг – микрограма

Начало и продължителност на терапията с Тирофибан-Чайкафарма

Препоръчителната продължителност на лечението е поне 48 часа. Инфузията с Тирофибан-Чайкафарма и нефракциониран хепарин може да тече и по време на извършването на коронарна ангиография и трябва да се продължи с най-малко 12 часа и не повече от 24 часа след извършването на ангиопластика/атеректомия. След като пациентът е стабилизирал клинично и лекуващия лекар не планира провеждането на коронарна интервенция, инфузията трябва да се преустанови. Цялата продължителност на лечението не бива 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, терапията с Тирофибан-Чайкафарма се провежда в режим с болусни дози от 25 микрограма/кг и трябва да се започне с началото на PCI (перкутанна коронарна интервенция), като е необходимо инфузията да продължи 18-24, до 48 часа.

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

Съпътстваща терапия (нефракциониран хепарин, перорална антиагрегатна терапия)

Лечението с нефракциониран хепарин се започва с интравенозен болус от 5000 U, след което продължава с поддържаща инфузия от 1000 U на час. Дозата на хепарина се титрира за поддържане на активирано парциално тромбoplastиново време приблизително два пъти от нормалната стойност.

Преди началото на терапията с Тирофибан-Чайкафарма 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 Тирофибан-Чайкафарма.

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

Ако е необходимо извършването на ангиопластика (PTCA), хепаринът трябва да се спре след нея и катетърът трябва да се извади, едва когато показателите на коагулацията възстановяват 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

Тирофибан-Чайкафарма трябва да бъде разреден преди употреба:

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

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



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

Препоръчва се Тирофибан-Чайкафарма 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 телото на пациента.

4.3. Противопоказания

Тирофибан-Чайкафарма е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или при лица, развили тромбоцитопения по време на по-ранно използване на GP IIb/IIIa рецепторен антагонист.

Тъй като инхибирането на тромбоцитната агрегация увеличава риска от кървене, Тирофибан-Чайкафарма е противопоказан при пациенти със:

- 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 заболяване (в рамките на предходните 30 дни от началото на лечението) клинично значимо кървене (напр. стомашно-чревно кървене).
- Малигнена хипертония.
- Значима травма или голяма интервенция в рамките на последните шест седмици.
- Тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100\,000/\text{mm}^3$), нарушения на функцията на тромбоцитите).
- Нарушения на кръвосъсирването [напр. протромбиново време $> 1,3$ пъти над нормалното INR (международно нормализирано съотношение) $> 1,5$].
- Тежка чернодробна недостатъчност

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Тирофибан-Чайкафарма без нефракционира хепарин не се препоръчва. Има ограничен опит с едновременното приложение на Тирофибан-Чайкафарма и еноксапарин (виж точки 5.1 и 5.2). Едновременното приложение на Тирофибан-Чайкафарма и еноксапарин е свързано с по-висока честота на кървене от устната кухина и пункционните места, но не и с кръвотечения, според TIMI** критериите, в сравнение с едновременното прилагане на Тирофибан-Чайкафарма с нефракциониран хепарин. Повишен риск от сериозно кървене, свързано с едновременната употреба на Тирофибан-Чайкафарма и еноксапарин не може да изключи, особено при пациенти, получаващи допълнително нефракциониран хепарин във връзка с провеждане на ангиография и/или перкутанна коронарна интервенция. Ефикасността на Тирофибан-Чайкафарма в комбинация с еноксапарин не е установена. Безопасността и ефикасността на Тирофибан-Чайкафарма, 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:

** TIMI големи кръвоизливи се дефинират като: понижение на стойностите на хемоглобин $> 5\text{ g/dl}$ без установен източник на кървене, вътречерепен кръвоизлив или сърдечна тампонада. TIMI малки кръвоизливи се дефинират като: понижение на стойностите на хемоглобин $> 30\text{ g/l}$, но $\leq 50\text{ g/l}$ с установен източник на кървене или перкутанна макроскопска хематурия, хематемеза или хемоптоза. TIMI „загуба без установен източник на кървене“ се дефинира като: понижение на стойностите на хемоглобин $> 50\text{ g/l}$, но $< 50\text{ g/l}$ без установен източник на кървене.



- Травматична или протрахирана кардио-пулмонална 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 васкулит или анамнеза за такъв;
- Съмнение за аортна аневризма;
- Хеморагична ретинопатия;
- Окултно кървене от стомашно-чревния тракт или хематурия;
- Тромболитична терапия (вж. точка 4.5);
- Едновременна употреба с лекарства, повишаващи 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 Тирофибан-Чайкафарма трябва да се спре 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 на спешна операция за поставяне на коронарен артериален байпас (CABG) или изисква поставяне на аортна балонна помпа.

Педиатрична популация

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

Други предпазни мерки

Няма достатъчно данни по отношение на повторно приложение на Тирофибан-Чайкафарма.

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

Тирофибан-Чайкафарма 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 Тирофибан-Чайкафарма;
- Скорошна епидурална процедура (включително лумбална пункция и специална анестезия);
- Тежка остра или хронична сърдечна недостатъчност;
- Кардиогенен шок;
- Лека до умерена чернодробна недостатъчност;
- Брой на тромбоцитите < 150 000/мм³, доказана коагулопатия или съмнение за тромбоцитната функция или наличие на тромбоцитопения;
- Стойности на хемоглобин под 11 g/dl или хематокрит < 34%.



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

Ефективност в зависимост от дозата

Приложението на 10 мкг/кг болусни дози тирофибан не показва по-ниска ефективност, относно клинично значимите крайни точки за период от 30 дни, в сравнение с абциксимаб (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст и/или 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 лица 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 Тирофибан-Чайкафарма трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти и е необходимо ефектите на хепарина да се следят внимателно.

Нарушена бъбречна функция

Има данни от клинични проучвания, че рискът от кървене се увеличава с намаляване на креатининов клирънс и така също се намалява плазменият клирънс на тирофибан. Пациенти с понижена бъбречна функция (креатининов клирънс < 60 мл/мин), следва да бъдат следени с повишено внимание за кървене по време на лечението с Тирофибан-Чайкафарма и ефектите на хепарина трябва да се проследяват внимателно. При тежка бъбречна недостатъчност дозата на Тирофибан-Чайкафарма трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Феморален достъп

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

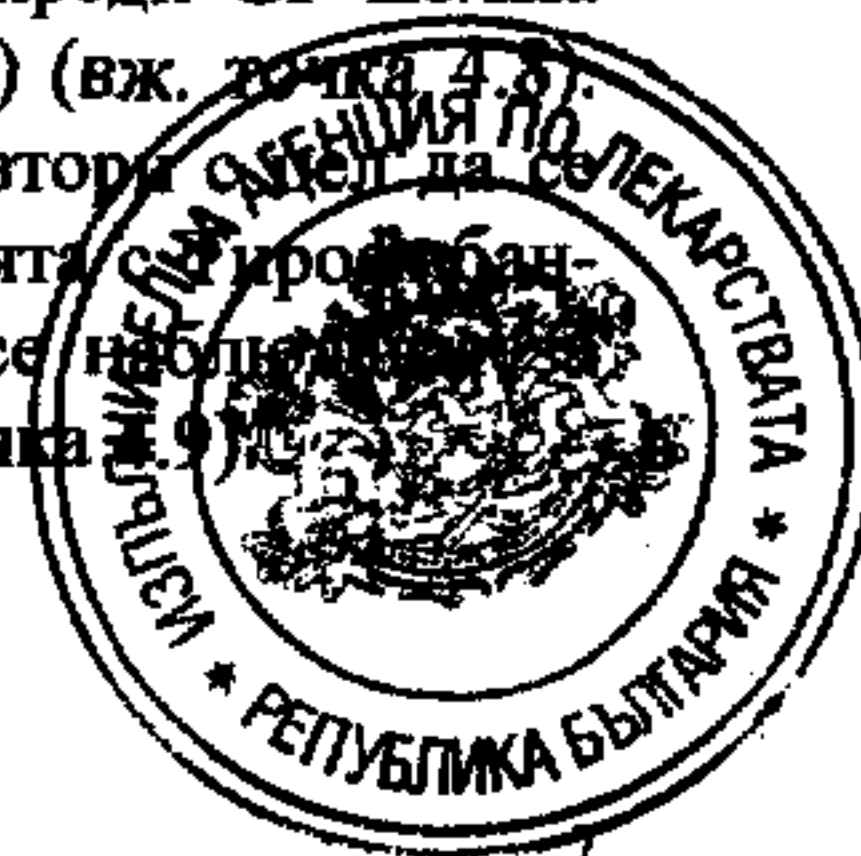
След премахване на катетъра трябва да се осигури внимателна хемостаза под активно наблюдение.

Общи медицински грижи

Броят на съдовите пункции, както и интрамускулни инжекции трябва да се сведат до минимум по време на лечението с Тирофибан-Чайкафарма. Интравенозният достъп трябва да е на места в тялото, където е възможна компресия. Всички съдови пункции трябва да се документират и следят отблизо. Използването на уринарни катетри, назотрахеална интубация и поставянето на назогастрални сонди трябва е необходимо внимателно да се обсъди и преразгледа.

Мониторинг на лабораторните показатели

Тромбоцитен брой, нива на хемоглобина и хематокрита трябва да се изследват преди началото на лечението с Тирофибан-Чайкафарма, както и в рамките на първите 2-6 часа от започването 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 тромбоцити трябва да започне по-рано, още през първия час, при пациенти, приемали преди GР IIb/IIIa рецепторни антагонисти (възможно е настъпване на кръстосана реактивност) (вж. точка 4.8). Ако броят тромбоцити спадне под 90 000/мм³, изследването трябва да се повтори, за да се изключи псевдотромбоцитопения. Ако се потвърди тромбоцитопения, терапията с Тирофибан-Чайкафарма и хепарин е нужно да се преустанови. Пациентите трябва да се наблюдават за поява на кървене и при необходимост да се проведе съответно лечение (вж. точка 4.9).



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

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 редовно да се следят.

Чрез *ex vivo* тест на АДФ индуцираната тромбоцитна агрегация е установено, че едновременното приложение на Тирофибан-Чайкафарма и ацетилсалицилова киселина засилва инхибирането на тромбоцитната агрегация в по-голяма степен от ацетилсалициловата киселина самостоятелно. Едновременното приложение на Тирофибан-Чайкафарма 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 Тирофибан-Чайкафарма, нефракциониран хепарин, ацетилсалицилова киселина и клопидогрел е подобна на установената при едновременна употреба на нефракциониран хепарин, ацетилсалицилова киселина и клопидогрел (вж. точки 4.4 и 4.8).

Тирофибан-Чайкафарма удължава времето на кървене, но комбинацията на Тирофибан-Чайкафарма с тиклопидин не повлиява допълнително времето на кървене.

Едновременната употреба на варфарин с Тирофибан-Чайкафарма и хепарин е свързана с повишен риск от кървене.

Тирофибан-Чайкафарма 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, декстринови 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 (вж. точка 5.3) Тирофибан-Чайкафарма не се препоръчва по време на бременност, освен ако не е абсолютно наложително.

Кърмене

Не е известно дали Тирофибан-Чайкафарма се екскретира в майчиното мляко.

Наличните фармакодинамични, токсикологични данни при животни са показали екскреция на лекарството с млякото (за детайли вж. т. 5.3). Рискът за новороденото не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се продължи лечението с Тирофибан-Чайкафарма, 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

Няма данни, че Тирофибан-Чайкафарма повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция по време на терапия с Тирофибан-Чайкафарма съвместно с хепарин, ацетилсалицилова киселина 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, ретроперитонеално, 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 Тирофибан-Чайкафарма са < 2,2% и съответно < 0,1%). Най-сериозната нежелана реакция е фатален кръвоизлив.

В основните проучвания, приложението на Тирофибан-Чайкафарма е свързано с тромбоцитопения (брой на тромбоцитите < 90 000/мм³), проявяваща се при 1,5% от пациентите, лекувани с Тирофибан-Чайкафарма и хепарин. Честотата на тежка тромбоцитопения (брой на тромбоцитите < 50 000/мм³) е 0,3%. Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на Тирофибан-Чайкафарма едновременно с хепарин, не включващи кървене са гадене (1,7%), треска (1,5%) и главоболие (1,1 %).

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции, въз основа на данните от шест двойнослепи контролирани клинични проучвания (включващи 1953 пациенти, приемащи Тирофибан-Чайкафарма в комбинация с хепарин), както и нежеланите реакции, докладвани след пускането на лекарството на пазара. Нежеланите 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 (> 1/1000 до < 1/100), редки (> 1/10 000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Тъй като данните, установени след пускането на лекарството на пазара, са получени от съобщения на потребителите не е възможно да се определи точната им 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 и/или постепенно (понижение



				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		
Изследвания	Окултно кървене в изпражненията и урината	Понижаване на хематокрита и хемоглобина, тромбоцитен брой < 90 000/мм ³	Тромбоцитен брой < 50 000/мм ³	

*Главно свързан с мястото на катетеризиране

Описание на някои нежелани реакции

Кървене

И при двата режима на приложение на Тирофибан-Чайкафарма – с инфузия от 0,4 мкг/кг/мин и болус от 25 мкг/кг честотата на тежките кръвотечения е ниска и не се увеличава значително.

В проучването PRISM-PLUS честотата на тежки TIMI кръвотечения при приложението на тирофибан в инфузионен режим от 0,4 мкг/кг/мин е 1,4% за тирофибан – в комбинация с хепарин и 0,8% само за хепарин. Честотата на TIMI леки кръвоизливи е 10,5% за тирофибан в комбинация с хепарин и 8,0% само за хепарин. Процентът на пациентите, при които е наложило кръвопреливане, е 4,0% за тези, при които е прилаган тирофибан 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 тирофибан 0,25 мг/мл, която не е значително по-висока от тази при приложението на плацебо. И в двете изследвани групи – с приложение на плацебо и с тирофибан в болусен режим не е имало голямо TIMI кървене и не се е налагало кръвопреливане. TIMI леко кървене при използването на болусен режим на тирофибан е 4% в сравнение с 1% при плацебо групата ($p = 0,19$).

В проучването Op-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 тирофибан 0,25 мг/мл 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 тирофибан и стандартната доза абциксимаб, като те са били сравнени в проучването MULTISTRATEGY.

Въз основа на оценка на хеморагичните усложнения, проучвани чрез метаанализ ($n = 4076$ пациенти с остър коронарен синдром), е установено, че тирофибан, приложен като болус, не повишава значимо степента за големи кръвоизливи или тромбцитопения, в сравнение с плацебо. При сравнение на проучванията за тирофибан, приложен като болус, с тези за абциксимаб, резултатите от индивидуалните проучвания по отношение на големите кръвоизливи не показват значими разлики между двата вида лечение.

Тромбцитопения

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

Анализът на проучванията, сравняващи дозата, приложена под формата на болус, спрямо абциксимаб, е показал значително по-нисък ръст на тромбцитопения при терапия с тирофибан (0,45% vs. 1,7%; OR = 0,31; $p = 0,004$).

Алергични реакции

Тежки алергични реакции (напр. бронхоспазъм, уртикария), включително анафилактични реакции са настъпвали при началото на лечението (на първи ден) и по време на повторно приложение на тирофибан. Някои от случаите са свързани с тежка тромбцитопения (брой на тромбоцитите $< 10\,000/\text{мм}^3$).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата

България

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9. Предозиране

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

Симптоми

Най-честия симптом, свързан с предозирането на лекарството, е кървене, обикновено от лигавиците и локализирането 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).

Лечение

Поведението при предозирането с тирофибан хидрохлорид трябва да бъде съобразено със състоянието на пациента и с преценката на лекуващия лекар. Ако е необходимо лечение на кръвоизлив, инфузията с Тирофибан-Чайкафарма трябва да се преустанови. Следва да се обмисли и необходимостта от преливане на кръв и/или тромбоцитна маса. Тирофибан-Чайкафарма 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 B01 AC 17

Тирофибан хидрохлорид (тирофибан) е непептиден антагонист на GP IIb/IIIa рецептора, който е важен повърхностен тромбоцитен рецептор, участващ в процеса на тромбоцитна агрегация. Тирофибан предотвратява свързването на фибриногена към GP IIb/IIIa, 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 агрегация и да удължава времето на кървене (ВТ). 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 мкг/кг/мин, в присъствието на нефракциониран хепарин и ацетилсалицилова 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 мкг/кг/мин (последвано от 18-24-часова поддържаща инфузия от 0,15 мкг/кг/мин), 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 светлинна трансмисионна агрегометрия (LTA).

Проучване PRISM-PLUS

Двойносляпо, многоцентрово, контролирано PRISM-PLUS проучване сравнява ефикасността 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-зъбец, (не-Q МИ) с продължително повтарящи се пристъпи на стенокардия.



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 мкг/кг/мин, последвана от поддържаща инфузия на 0,10 мкг/кг/мин) и хепарин (болус от 5000 единици – U, последвано от инфузия от 1000 U/час, титрирана, за да се поддържа само активираното парциално тромбoplastиново 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 подлагани 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, получаваща 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 7-ия ден е показала 43% понижение на RR (4,9% срещу 8,3%, $p = 0,006$); на 30-ия ден понижението на RR е 30% (8,7% срещу 11,9%, $p = 0,027$) и на 6-ия 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 8 часа) и се наблюдава в рамките на 6 месеца. При 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 мин натоварваща доза от 0,4 мкг/кг/мин), последвана от поддържаща инфузия на 0,1 мкг/кг/мин 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 и на всеки 12 часа от 1,0 мг/кг в рамките на период от най-малко 24 и най-много 96 часа. Пациентите, рандомизирани да получават нефракциониран хепарин, са получили 5000 U интравенозен болус, последван от поддържаща инфузия от 1000 U/час в продължение на най-малко 24 и най-много до 108 часа. Общата честота на TIMI кръвоизливи е 3,5% за групата, получаваща тирофибан/еноксапарин, и 4,8% 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 (вж. 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 лечение на остри коронарни синдроми е бил различен от настоящия, и употребата на орали тромболитици



АДФ рецепторни антагонисти (P2Y₁₂) и поставянето на интракоронарни стентове е било рутинно.

Клинично изпитване ADVANCE

Клинично изпитване ADVANCE установява безопасността и ефикасността на режима с болусни дози от 25 мкг/кг тирофибан, в сравнение с плацебо при пациенти, подложени на планова или спешна перкутанна коронарна интервенция (PCI), които са с високорискови характеристика, включително наличие 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-ма пациенти са разпределени на случаен принцип в групи, получаващи тирофибан (25 мкг/кг болус i.v. в продължение на 3 минути, последвани от продължителна интравенозна инфузия от 0,15 мкг/кг/мин 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 на плацебо, при пациентите, приемащи тирофибан, е отчетено значително намаление на 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 EVREST сравнява режима с начална натоварваща доза от 0,4 мкг/кг/мин, започнат още в отделението за лечение на сърдечно-съдови заболявания, с режима с болусни дози тирофибан – 25 мкг/кг или абциксимаб 0,25 мкг/кг, започнати 10 минути преди извършването на перкутанна коронарна интервенция (PCI). Всички пациенти допълнително са получавали ацетилсалицилова киселина и тиенопиридин. 93-ма 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 тъканната перфузия и освобождаването на тропонин I, резултатите от EVEREST показват значително по-ниска честота на TMPG 0/1, настъпили след провеждане на перкутанна коронарна интервенция (6,2 срещу 20%, в сравнение с 35,5%, съответно, $p = 0,015$), и подобрение на MCE индекса след перкутанната коронарна интервенция (PCI) ($0,88 \pm 0,18$, срещу $0,77 \pm 0,32$ срещу съответно $0,71 \pm 0,30$, $p < 0,05$).

Честотата на повишаване на сърдечния 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 мкг/кг тирофибан или абциксимаб (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 използване на тирофибан в инфузионен режим, в сравнение с приложението на болусни дози тирофибан ($3,8 \pm 4,1$ срещу $9 \pm 13,8$, $p = 0,0002$). Сравнение между болусните режими на приложение на тирофибан в доза 25 мкг/кг и абциксимаб, 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 изследване, което е предназначено да оцени ефекта от ранното приложение на тирофибан, използвайки дозата 25 мкг/кг, като болус, при пациенти със STEMI, планирани за първично PCI. Всички пациенти са получили ацетилсалицилова киселина (АСА), 600 мг като първична доза клопидогрел и нефракциониран хепарин. Приложението на тирофибан е позволено в три предварително уточнени критерии. Проучването е проведено в две фази: пилотна



фаза (n = 414), последвана от по-голяма двойносляпа фаза (n = 984). Анализът на данните от двете фази е предварително уточнен, за да се оцени ефекта на дозата от 25 мкг/кг, приложени като болус, сравнен с контролата, определена чрез първична крайна точка на проучването, дефинирана като честота MACE на 30-ия ден (на смъртност, рецидивиращ миокарден инфаркт и uTVR).

В този анализ честотата на нежеланите сърдечни ефекти (MACE) на 30-ия ден е била значително редуцирана чрез ранно започване на лечение с тирофибан, 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 тирофибан по отношение на всички причини за смъртност (2,2% в групата с тирофибан 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 (вторична крайна точка) 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, преминали първично PCI (86% от популацията в анализа), са показали значително понижение на смъртността както на 30-ия ден (1,0% в групата на тирофибан vs 3,9% в контролната група; p = 0,001), така и на първата година (2,4 за групата на тирофибан спрямо 5,5% за контролната група; p = 0,007).

Проучването MULTISTRATEGY е отворено, 2 x 2 факторен дизайн, мултинационално проучване, сравняващо тирофибан (n = 372) с абциксимаб (n = 372). Когато се прилагат едновременно със sirolimus-освобождаващи стентове (SES) или със само метални стентове (BMS), при пациенти със STEMI. Терапия с тирофибан (болус 25 мкг/кг, последван от инфузия на 0,15 мкг/кг/мин, продължаваща от 18 до 24 часа) или с абциксимаб (болус от 0,25 мкг/кг, последван от 12-часова инфузия на 0,125 мкг/кг/мин) е започната преди артериалното дезиле да бъде вкарано по време на ангиографията.

Първична крайна точка за сравняване на лекарствата е било кумулативното нормализиране на ST-сегмента, изразено като пропорция на пациентите, получаващи поне 50% възстановяване до 90 минути след последното надуване на балона, като се тествал хипотезата, че тирофибан не показва по-лоши резултати от абциксимаб по отношение на тази крайна точка.

Процентът пациенти с поне 50% възстановяване на елевацията на ST-сегмента не се е различавал значимо както за тирофибан (85,3%), така и за абциксимаб (83,6%), демонстрирайки по този начин съотносими резултати на тирофибан спрямо абциксимаб (RR за тирофибан vs. абциксимаб, 1,020; 97,5% CI, 0,958-1,086; p < 0,001).

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

Метаанализ на рандомизираните проучвания относно тирофибан, приложен като болус

Резултатите от метаанализа, оценяващ ефикасността на тирофибан в болус доза срещу абциксимаб (включен 2213 ACS пациенти, с два типа инциденти – 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 = 0,35].

Изпитване TARGETstudy

В едно проучване е използван режим на лечение с тирофибан с начална болус доза от 10 мкг/кг, последвана от инфузия 0,15 мкг/кг/мин, при което не се доказва по-ниска ефективност на терапията с тирофибан, в сравнение с абциксимаб: честотата на настъпилите усложнения (смъртност, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваскуларизация в рамките на 30 дни), показва, че абциксимаб 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 абциксимаб (p = 0,038), което се дължи главно на значително по-високата честота на настъпване на миокарден инфаркт в рамките на 30 дни 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 мкг/мл. 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 , показват 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 показват 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%. Бъбречната и жлъчната екскреция допринасят значително за елиминирането на тирофибан.

При здрави доброволци плазменият клирънс на тирофибан е около 250 мл/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-нисък при пациентите в старческа възраст (> 65 години) с коронарна болест на сърцето в сравнение с по-младите (≤ 65 години).

Етнически групи

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

Ишемична болест на сърцето

При пациенти с нестабилна стенокардия или не-Q МИ плазменият клирънс е около 200 ml/min, а бъбречният клирънс е 39% от плазмения. Плазменият полуживот е около 2 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-нисък от 30 мл/мин, включително пациенти на хемодиализа, плазменият клирънс на тирофибан се понижава до клинично значима степен (над 50%) (виж точка 4.2). Тирофибан се отстранява чрез хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност

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

Ефекти на други лекарства

Плазменият клирънс на тирофибан при пациенти, приемащи едно от изброените по-долу лекарства, в сравнение с този при пациенти, не приемащи такова лекарство, определя една от подгрупите пациенти (n = 762) в проучването PRISM. Следните лекарства не повлияват съществено (> 15%), плазменият клирънс на тирофибан: ацебутолол, алпразолам, азитромицин, ацетилсалицилови препарати, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, еналаприл, дилтиазем, натриев докузат, еналаприл, фуросемид, глибенкламид, нефракциониран хепарин,



инсулин, изосорбид, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитросъединения, оксазепам, парацетамол, калиев хлорид, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукралфат и темазепам.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на тирофибан са изследвани, когато се прилага едновременно с еноксапарин (1 мг/кг подкожно на всеки 12 часа) и в сравнение с комбинацията на тирофибан и нефракциониран хепарин. Няма разлика в клирънса на тирофибан, 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.

Фертилитетът и репродуктивните способности не са били засегнати в проучвания с мъжки и женски плъхове, третиран с интравенозни дози тирофибан хидрохлорид до 5 мг/кг на ден. Тези дози са приблизително 22-кратно по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при хора. Въпреки това проучванията с животни не са достатъчни, за 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

Тирофибан-Чайкафарма концентрат за инфузионен разтвор съдържа следните помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, манитол, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, азот, вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Установена е несъвместимост с диазепам. Ето защо, Тирофибан-Чайкафарма и диазепам не трябва да се прилагат през един и същи венозен път.

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

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

Не използвайте Тирофибан-Чайкафарма след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тирофибан-Чайкафарма е спомогнат за опазване на околната среда.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

50 ml тип I стъклен флакон с хлоробутилова гумена запушалка, запечатан с алуминиева обкатка и полипропиленова защитна капачка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тирофибан-Чайкафарма 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

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД,
бул. „Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: + 359 2 962 54 54
факс: + 359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.номер: 20130205

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

Дата на първо разрешаване: 17.06.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2018

