

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİROXAN 12.5 mg/50 mL İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tirofiban.....0.25 mg/mL

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat dihidrat.....2.7 mg/mL

Sodyum klorür.....8 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi.

TİROXAN seyreltilmek için hazırlanmış konsantre, steril, renksiz bir çözelti olup 50 mL'lik flakonlarda kullanıma sunulmuştur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

TİROXAN kararsız anjina veya Q dalgası oluşturmeyen miyokard enfarktüsü ile başvuran ve göğüs ağrısı atağını son 12 saat içinde yaşamış, EKG değişiklikleri olan ve/veya kardiyak enzimleri yükselmiş hastalarda erken miyokard enfarktüsünü önlemek için endikedir.

TİROXAN tedavisinden en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek hastalardır. (örn, erken PTCA uygulaması ihtimali olan hastalar) (ayrıca bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

TİROXAN asetilsalisilik asit (ASA) ve fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ürün yalnızca hastanede, akut koroner sendromların tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından uygulanmalıdır.

TİROXAN kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

Pozoloji

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

TİROXAN konsantresi, *kullanma talimatları* kısmında belirtildiği üzere, TİROXAN çözeltisi ile aynı etkinlik görülene kadar seyreltilmelidir.

Hastanın ağırlığı (kg)	0.4 µg/kg/dk Yükleme dozu çoğu hastalar		0.4 µg/kg/dk Yükleme dozu Ağır böbrek yetmezliği		25 µg/kg Bolus doz Çoğu hastalar		25 µg/kg Bolus doz Ağır böbrek yetmezliği	
	30 dk. Yükleme infüzyon hızı (mL/saat)	İdame infüzyon hızı (mL/saat)	30 dk. Yükleme infüzyon hızı (mL/saat)	İdame infüzyon hızı (mL/saat)	Bolus (mL)	İdame infüzyon hızı (mL/saat)	Bolus (mL)	İdame infüzyon hızı (mL/saat)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Uygulama sıklığı ve süresi:

ST yükselmez akut koroner sendromu (NSTE-AKS) için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, TİROXAN 30 dakika süreyle 0.4 µg/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, TİROXAN'a 0.1 µg/kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. TİROXAN fraksiyonlanmamış heparin (Genellikle TİROXAN tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 5000 ünite (U), daha sonra normalin yaklaşık iki katı tutulması gerekli aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir) ve kontrendike olmadıkça ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

Perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalar: 3 dakikalık bir sürenin üzerinde 25 µg/kg başlangıç bolusu kullanan sonrasında dakikada 0.15 µg/kg bir hızda 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar kesintisiz infüzyon olacak şekilde verilen tirofiban tedavisi ile klinik etkinlik göstermiştir. TİROXAN fraksiyonlanmamış heparin ve kontrendike olmadığı sürece ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan (bkz. bölüm 5.1) oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

TİROXAN tedavisine başlama ve tedavi süresi

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, tanı konmasıyla beraber dakikada 0.4 µg/kg TİROXAN yükleme dozu başlatılmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir. TİROXAN ve fraksiyonlanmamış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjiyoplasti/aterektomiden sonra en az 12 saat ve en fazla 24 saat idame ettirilmelidir. Hasta klinik yönden stabilize olduğunda ve tedavi eden hekim tarafından hiçbir koroner girişim prosedürü planlanmıyorsa, infüzyon kesilmelidir. Tüm tedavi süresi 108 saati aşmamalıdır.

NSTE-AKS tanısı konan ve invaziv bir yol ile tedavi edilen hastada tanıdan sonraki 4 saat içinde anjiyografi çekilirse, PKG'nin başlangıcında, 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar süren, 25 µg/kg TİROXAN bolus dozu başlatılmalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmamış heparin, oral antiplatelet tedavisi)

Fraksiyonlanmamış heparin tedavisine 5000 U, İ.V. bolus ile başlanır ve daha sonra saatte 1000 U idame infüzyonuyla devam edilir. Heparin dozu normal değerlerin yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi sürdürmek için titre edilir.

Kontrendike olmadıkça, tüm hastalar TİROXAN'a başlamadan önce ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan, oral antiplatelet ilaçları almalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Bu ilaca en azından TİROXAN infüzyonu süresince devam edilmelidir.

Anjiyoplasti (PTCA) gerekirse, heparin PTCA'dan sonra kesilmeli ve pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde kılıflar çıkarılmalıdır (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

Uygulama şekli:

TİROXAN konsantresi kullanılmadan önce seyreltilmelidir:

1. 250 mL'lik steril % 0.9'luk serum fizyolojik ya da % 5 dekstroz şişesinden 50 mL dışarı çekiniz ve 50 µg/mL konsantrasyonuna ulaşmak için bunun yerine 50 mL TİROXAN (50 mL'lik 1 flakon) ekleyiniz. Uygulamadan önce flakonun iyice çalkalayınız.
2. Yukarıdaki doz tablosuna uygun şekilde kullanınız.

Parenteral ilaçlar kullanımdan önce, solüsyon ve torba uygun olduğu takdirde, gözle görülür partiküller veya renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir.

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

TİROXAN'ın steril ekipman kullanılarak kalibre edilmiş infüzyon setiyle uygulanması önerilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) TİROXAN dozu % 50 azaltılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Trombosit agresyonunun inhibisyonu kanama riskini artırdığından TİROXAN aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Son 30 gün içinde inme hikayesi ya da herhangi bir hemorajik inme hikayesi,
- Bilinen intrakraniyal hastalık hikayesi (örn, neoplazm, arteriyovenöz malformasyon, anevrizma),
- Aktif veya yakın tarihte geçirilmiş (tedaviden önceki 30 gün içinde), klinik yönden anlamlı kanama (örn, gastrointestinal kanama),
- Malign hipertansiyon,
- Son altı haftada önemli travma veya majör cerrahi müdahale,
- Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100,000/mm^3$), trombosit fonksiyon bozuklukları,
- Pıhtılaşma bozuklukları (örn, protrombin zamanı normalin >1.3 katı veya INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) > 1.5),
- Ağır karaciğer yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TİROXAN'ın fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez.

Tirofibanın enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Tirofibanın enoksaparin ile birlikte uygulanması, tirofiban ile fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanmasına göre kutanöz ve oral kanama olaylarının (TIMI kanamaları hariç**) sıklığının artmasıyla ilişkilidir. Özellikle anjiyografi ve/veya PCI (Perkütan koroner girişim) ile birlikte ilave fraksiyonlanmamış heparin alan hastalarda tirofiban ve enoksaparinin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış gözardı edilemez. Tirofiban ile enoksaparin kombinasyonunun etkinliği belirlenmemiştir. Tirofibanın diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlik ve etkinliği araştırılmamıştır.

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

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

- Son 2 hafta içinde travmatik veya uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon, organ biyopsisi veya litotripsi
- En az 6 hafta en fazla 3 ay önce geçirilen şiddetli travma veya majör cerrahi müdahale
- Son 3 ayda aktif peptik ülser
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon (> 180/110 mm Hg)
- Akut perikardit
- Aktif veya bilinen vaskülit hikayesi
- Kuşulanılan aort diseksiyonu
- Hemorajik retinopati
- Dışkıda gizli kan veya hematüri
- Trombolitik tedavi (bkz. bölüm 4.5)
- Önemli derecede kanama riskini artıran ilaçların eş zamanlı kullanımı (bkz. bölüm 4.5)

Trombolitik tedavinin endike olduğu hastalarda (örn, EKG’de yeni patolojik Q dalgaları veya yükselmiş ST segmentleri veya sol dal bloğu ile birlikte akut transmural miyokard enfarktüsü) tirofiban ile tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla bu durumlarda TİROXAN kullanımı önerilmez.

Trombolitik tedaviyi gerektiren durumlar ortaya çıktığında (PTCA sırasında akut oklüzyon dahil) veya hastaya acil koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu yapılması gerekiyorsa veya hastanın intraaortik balon pompaya gereksinimi varsa TİROXAN infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

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

Diğer dikkat edilecek hususlar ve ölçümler

Tirofibanın tekrarlanan uygulanmaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

TİROXAN ile tedavi süresince hastalar kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Hemoraji tedavisi gerekirse, TİROXAN'ın kesilmesi düşünülmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.9). Majör veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında TİROXAN derhal kesilmelidir.

TİROXAN aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az),
- TİROXAN uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen bir damara giriş,
- Yakın tarihte epidural prosedür (lumbar ponksiyon ve spinal anestezi dahil),
- Ağır akut veya kronik kalp yetmezliği,
- Kardiyojenik şok,
- Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği,
- Trombosit sayısı $< 150,000 \text{ mm}^3$, bilinen koagülopati, trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombositopeni hikayesi,
- Hemoglobin konsantrasyonu $< 11 \text{ g/dL}$ veya hematokrit $< \% 34$.

Tiklopidin, klopidogrel, adenozin, dipiridamol, sulfpirazon ve prostasiklin eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Doza bağlı etkinlik

Tirofibanın $10 \mu\text{g/kg}$ bolus uygulaması, absiksimab ile kıyaslandığında 30 günde klinik olarak ilgili sonlanım noktalarında daha kötü olmadığını göstermesi bakımından başarısız olmuştur (bkz. bölüm 5.1).

Yaşlı hastalar, kadın hastalar ve vücut ağırlığı düşük hastalar

Yaşlı ve/veya kadın hastalarda kanama komplikasyonlarının insidansı sırasıyla genç veya erkek hastalara göre daha düşüktür. Vücut ağırlığı düşük hastalarda, kanama insidansı vücut ağırlığı daha fazla olan hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle TİROXAN bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Klinik çalışma bulgularına göre kanama riski kreatinin klerensi azaldıkça ve dolayısıyla plazmadan tirofiban klerensi azaldıkça artmaktadır. Buna bağlı olarak böbrek fonksiyonu azalmış hastalar (kreatinin klerensi < 60 mL/dk) TİROXAN tedavisi sırasında kanama için dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde TİROXAN dozu düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Femoral artere giriş

TİROXAN tedavisi sırasında kanama oranları anlamlı olarak artar; bu artış özellikle femoral arter bölgesinde kateter kılıfının girdiği yerde olmaktadır. Damara girerken sadece femoral arterin ön duvarının delinmesine dikkat edilmelidir. Arter kılıfları pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde çıkarılabilir (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

Giriş kılıfı çıkarıldıktan sonra hemostaz yakın gözetim altında, dikkatle sağlanmalıdır.

Genel hemşirelik bakımı

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

Laboratuvar değerlerinin takibi

TİROXAN tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Daha sonra tedaviye başladıktan sonraki 2-6 saatte ve ardından tedavi boyunca en azından her gün bu kontroller yapılmalıdır (veya belirgin bir azalma kanıtı varsa daha sık aralıklarla). Daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri alan hastalarda (çapraz reaksiyon gelişebilir), trombosit sayısı derhal ölçülmelidir (örn, tekrar kullanımdan sonra uygulamanın ilk saatinde) (ayrıca bkz. bölüm 4.8). Trombosit sayısı 90,000/mm³'ün altına

düşerse, psödotrombositopeniyi dışlamak için ek trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni doğrulanırsa TİROXAN ve heparin kesilmelidir. Hastalar kanama yönünden izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.9).

Ek olarak, aktif tromboplastin zamanı (APTT) tedaviden önce belirlenmeli ve heparinin antikoagülan etkileri, APTT ölçümlerinin tekrarı ile dikkatle kontrol edilmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.2). GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri gibi, hemostazı etkileyen diğer preparatlarla birlikte heparin uygulanırken yaşamı tehdit eden kanamaların görülme potansiyeli vardır.

Bu tıbbi ürün her bir 50 mL'lik flakon içerisinde yaklaşık 189 mg sodyum içermektedir, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birçok trombosit agregasyon inhibitörünün kullanımı ve bunların heparin, varfarin ve trombolitik ajanlarla birlikte uygulanması kanama riskini artırır. Hemostazın klinik ve biyolojik parametreleri düzenli olarak izlenmelidir.

TİROXAN ile ASA'nın (asetilsalisilik asit veya aspirin) birlikte uygulanması *ex vivo* adenzindifosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyon testinde gösterildiği gibi, trombosit agregasyonunun inhibisyonunu tek başına aspirine göre daha fazla artırır. TİROXAN ile fraksiyonlanmamış heparinin birlikte kullanımı kanama zamanını tek başına fraksiyonlanmamış heparine göre daha fazla uzatır.

TİROXAN'ın fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel ile eşzamanlı kullanımıyla, sadece fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel'in beraber kullanılmasında benzer bir kanama insidansı vardır. (bölüm 4.4 ve 4.8' de bakınız).

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

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

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

oral antikoagülanlar, diğer parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleri, dekstran solüsyonları]] önerilmez. Bu durumlarda tirofiban kullanımıyla ilişkili yeterli deneyim yoktur, ancak kanama riskinde artıştan kuşulanılmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Tirofiban almış gebe kadınlarda klinik veriler mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalar gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum ve doğumdan sonra gelişme üzerine etkiler bakımından sınırlı bilgiler verilmiştir. Kesin gerekli olmadıkça TİROXAN gebelikte kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Tirofibanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tirofibanın sıçan sütüne geçtiğini göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TİROXAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TİROXAN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tirofibanın farklı dozlarıyla tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda doğurulanlık ve üretkenlik performansı etkilenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİROXAN'ın araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tirofibanın heparin, aspirin ve diğer oral anti-trombosit ajanlarla birlikte kullanıldığında bildirilen en yaygın yan etki genellikle hafif mukokütanöz veya kateterizasyon yerinde kanamayı içeren kanama idi. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniyal, hemoroidal kanama, spinal bölgede epidural hematoma kanama, hemoperikardiyum, pulmoner (alveoler) hemoraji bildirilen istenmeyen etkilerdendir. Tirofiban pivot çalışmalarında TIMI majör ve intrakraniyal kanama sırasıyla \leq % 2.2 ve $<$ % 0.1 idi. En ciddi yan etki fatal kanama idi. Tirofibanın uygulandığı pivot çalışmalarda heparin ve tirofiban ile tedavi edilen hastaların %1.5'inde trombositopeni (trombosit sayısı $<$ 90,000 mm³) gelişmiştir. şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $<$ 50,000 mm³) insidansı % 0.3 olarak bildirilmiştir. Tirofiban ve heparin ile ilişkili olarak en sık görülen kanama dışındaki istenmeyen olaylar; ilaç reaksiyonları (insidans $>$ % 1), bulantı (% 1.7), ateş (% 1.5) ve baş ağrısıdır (% 1.1).

Pazarlama sonrası deneyimler ile bildirilen yan etkilerin yanı sıra klinik çalışmalardan elde edilen deneyimlere dayalı yan etkileri aşağıda listelenmektedir. Organ sistemi sınıfları içerisinde, yan etkiler aşağıdaki kategorileri kullanan sıklık başlıkları altında listelenmiştir: Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Klinik çalışmalardaki ve pazarlaması sonrası elde edilen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombosit sayımında akut ve/veya ciddi azalma $< 20.000 \text{ m}^3$

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: İntrakraniyal kanama, spinepiduralhematom

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Hemoperikardiyum

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hematom

Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Hemoptizi, epistaksis

Bilinmiyor: Pulmoner (alveolar) hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Oral hemoraji, gingival hemoraji

Yaygın olmayan: GI hemoraji, hematemez

Bilinmiyor: Retroperitoniyal kanama

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Ekimoz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş

Araştırmalar

Çok yaygın: Dışkıda veya idrarda gizli kan

Yaygın: Hematokrit ve hemoglobinde azalma, TS<90.000 mm³

Yaygın olmayan: TS<50.000 mm³

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Çok yaygın: Ameliyat sonrası hemoraji (Öncelikle kateterizasyon bölgeleri ile ilgilidir.)

Yaygın: İnvasküler giriş bölgesinde hemoraji

Seçili advers reaksiyonların açıklanması:

Kanama:

Tirofiban 0.4 µg/kg infüzyon rejimi ve 25 µg/kg doz bolus rejimi ile önemli kanama komplikasyonlarının oranı düşüktür ve belirgin olarak artmamıştır.

Tirofiban 0.4 µg/kg infüzyon rejiminin kullanıldığı PRISM-PLUS çalışmasında, TIMI kriterlerine göre majör kanama insidansı heparin ile beraber verilen tirofiban için % 1.4 ve tek başına heparin için % 0.8'dir. TIMI minör kanama insidansı heparin ile beraber verilen tirofiban için % 10.5 ve tek başına heparin için % 8.0'dir. Kan nakli yapılan hastaların yüzdeleri heparin ile beraber verilen tirofiban için % 4.0 ve tek başına heparin için % 2.8'dir.

ADVANCE çalışmasından elde edilen veriler, tirofibanın 25 µg/kg bolus dozu ile kanama vakaları sayısının düşük olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde artmadığını ileri sürmektedir. Her iki grupta da hiç TIMI majör kanaması ve kan nakli yoktur. Tirofibanın 25 µg/kg bolus dozu ile görülen TIMI minör kanaması plasebo kolundaki % 1'e nazaran % 4 olarak bildirilmiştir (p=0.19).

Trombositopeni:

Tirofiban tedavisi sırasında trombosit sayısında akut azalma veya trombositopeni plasebo grubuna göre daha sık görülmüştür. Bu düşüşler tirofiban kesildikten sonra normale dönmüştür. Trombositlerde akut ve şiddetli azalmalar (trombosit sayısı < 20,000/mm³) daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerini tekrar uyguladıktan sonra trombositopeni yaşamamış hastalarda gözlenmiştir ki bunlar; üşüme, düşük dereceli ateş veya kanama komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir.

Alerjik reaksiyonlar:

Anaflaktik reaksiyonları içeren şiddetli alerjik reaksiyonlar (ör; bronkospazm, ürtiker) tirofiban tedavisinin başlangıcında (ilk günde de gözlenmiştir) ve tekrar uygulandığında ortaya çıkmıştır. Bazı olgularda şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $< 10,000/mm^3$) görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda tirofiban ile kasıtsız doz aşımı 3 dakikalık bolus şeklinde 50 µg/kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1.2 µg/kg/dk dozuyla görülmüştür. 1.47 µg/kg/dk'ya kadar idame infüzyon hızıyla da doz aşımı gözlenmiştir.

Semptomlar

En sık bildirilen doz aşımı semptomu kanamadır. Genellikle mukoza kanaması ve kardiyak kateterizasyon için girilen arter bölgesinde lokalize kanamalar görülmüştür. İntrakraniyal hemoraji ve retroperitoneal kanamalara ait tekil olgular da bildirilmiştir.

Tedavi

TİROXAN doz aşımı, hastanın durumuna ve hekimin değerlendirmesine göre tedavi edilmelidir. Hemoraji tedavisi gereklyse, TİROXAN infüzyonu kesilmelidir. Kan ve/veya trombosit transfüzyonları da düşünölmelidir. TİROXAN hemodiyalizle uzaklaştırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar, antitrombotik ajanlar, Heparin hariç platelet agregasyon inhibitörleri

ATC Kodu: B01AC17

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

Tirofiban trombosit fonksiyonunda inhibisyona yol açar; bu *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe etme ve kanama zamanını (BT) uzatma becerisiyle gösterilmiştir. Trombosit fonksiyonu ilaç kesildikten sonraki 8 saat içerisinde başlangıç düzeyine geri döner.

Bu inhibisyonun derecesi, tirofibanın plazmadaki konsantrasyonuyla paraleldir.

Tirofiban; 0.4 µg/kg/dk infüzyonuyla, fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte, hastaların % 93'ünde *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunda %70'ten fazla (medyan % 89) inhibisyon sağlamış ve kanama süresini infüzyon sırasında 2.9 kat uzatmıştır. İnhibisyon 30 dakikalık yükleme infüzyonuyla hızla sağlanmış ve infüzyon süresince devam etmiştir.

Tirofibanın 25 µg/kg bolus dozu (sonrasında 18-24 saat boyunca 0.15 µg/kg/dk verilen idame infüzyonu), fraksiyonlanmamış heparin ve oral antiplatelet tedavisinin varlığında, ışık transmisyon agregometri (LTA) ile ölçüldüğü üzere, tedavinin başlangıcından 15 ila 60 dakika sonra % 92 ila % 95 oranlarında ortalama bir azami agregasyonun ADP ile indüklenen inhibisyonunu sağlamıştır.

PRISM-PLUS Çalışması

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

Hastalar aşağıdaki tedavilere randomize edilmiştir:

- Tirofiban (30 dakika yükleme infüzyonu 0.4 µg/kg/dk, ardından dakikada 0.10 µg/kg/dk idame infüzyonu)
- veya tek başına heparin

Kontrendike olmadığı sürece tüm hastalar ASA aldılar. Çalışma ilacına, son anjina atağından sonraki 12 saatte başlanmıştır. Hastalar 48 saat tedavi edildikten sonra anjiyografi ve endike ise anjiyoplasti/aterektomi yapılmış ve bu sırada tirofiban devâm edilmiştir. Tirofiban ortalama 71.3 saat boyunca infüzyonla verilmiştir.

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

7. günde, primer sonlanım noktası, tirofiban grubunda kombine sonlanım noktası için % 32'lik bir risk azalmasıdır (RR) (%12.9'a karşı 17.9) vardı (p=0.004). Bu tedavi edilen 1000 hastada kaçınılan yaklaşık 50 vakayı temsil etmektedir. 30 gün sonra ölümün, MI'nın, refrakter iskemik durumların karma sonlanım noktasının veya UA için hastaneye yeniden yatışın RR'sı % 22 idi (% 18.5'e karşı % 22.3; p=0.029). 6 ay sonra, ölümün, MI'nın, refrakter iskemik durumların karma sonlanım noktasının veya UA için yeniden hastaneye yatışın göreceli riski % 19 oranında azalmıştır (% 27.7'ye karşı % 32.1; p=0.024). Ölümün veya MI'nın karması ile ilgili olarak, 7. gün, 30. gün ve 6. aydaki sonuçlar aşağıdaki gibidir: 7. günde tirofiban grubu için % 43'lük bir (RR) vardı (% 4.9'a karşı % 1.3; p=0.006); 30. günde (RR) % 30 (% 8.7'ye karşı % 11.9; p=0.027) ve 6. ayda RR % 23 (% 12.3'e karşı %15.3; p=0.063) idi. Tirofiban alan hastalarda MI'nın azalması tedavinin erken döneminde ortaya çıkmış (ilk 48 saat içerisinde) ve mortalite üzerine belirgin bir etkisi olmaksızın 6 ay boyunca devam etmiştir.

Hastaneye ilk yatışta anjiyoplasti/aterektomi uygulanan hastaların %30'unda, 30. günde primer karma sonlanım noktası için ölüm veya MI için % 43'lük bir RR (% 5.9'a karşı % 10.2 yanı sıra % 46'lık bir (RR)'dir (% 8.8'e karşı % 15.2).

Bir güvenlilik çalışmasına dayanarak, UA (kararsız anjina) ve NQWMI (Q dalgası oluşturmeyen miyokard enfarktüsü) hastalarında tirofibanın (0.4 µg/kg/dk olacak şekilde 30 dakikalık yükleme dozunu takiben 108 saate kadar 0.1 µg/kg/dk'lik bir idame dozu) enoksaparin ile eşzamanlı verilmesi (n=315); tirofibanın fraksiyonlanmamış heparin ile eşzamanlı verilmesiyle (n=210) karşılaştırılmıştır. Enoksaparin grubundaki hastalara en az 24 saatlik ve azami 96 saatlik bir süre boyunca 12 saatte bir 1.0 mg/kg cilt altı enjeksiyonu yapılmıştır. Fraksiyonlanmamış heparin grubuna randomize edilen hastalara 5000-ünitelik bir intravenöz bolus ve sonrasında en az 24 saat ve azami 108 saatlik bir süre boyunca saat başına

1000 ünitelik idame infüzyonu verilmiştir. Toplam TIMI kanama oranı, tirofiban/enoksaparin grubu için % 3.5 ve tirofiban/fraksiyonlanmamış heparin grubu için % 4.8'dir.

İki grup arasında cilt altı kanama oranları açısından belirgin bir fark olsa da (fraksiyonlanmamış heparine dönüşen enoksaparin grubundan % 29.2 ve fraksiyonlanmamış heparin grubunda % 15.2), her iki grupta da TIMI majör kanamaları yoktur (bkz. bölüm 4.4). Enoksaparin ile beraber verilen tirofibanın etkinliği belirlenmemiştir.

ADVANCE çalışması

ADVANCE çalışması, en az bir koroner damarda % 70'ten fazla daralmanın ve diyabetin, NSTE-AKS'nin varlığı, çok damarlı girişimin gerekliliği dahil yüksek risk özellikleri gösteren, isteğe bağlı veya acil PKG yapılan hastalarda plasebo ile karşılaştırarak tirofiban 25 µg/kg bolus dozunun güvenlilik ve etkinliliğini belirlemiştir. Tüm hastalar fraksiyonlanmamış heparin, asetilsalisilik asit (ASA) ve tienopiridin, sonrasında idame dozunun verildiği bir yükleme dozunun almıştır. Toplam 202 hasta, PKG'nin hemen öncesinde verilen tirofiban (3 dakikanın üzerinde 25 µg/kg bolus IV sonrasında 24-48 saat boyunca 0.15 µg/kg/dk sürekli IV infüzyon) veya plasebo grubuna randomize edilmiştir.

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

Tedavi amacına yönelik popülasyonda, primer sonlanım noktasının kümülatif insidansı plasebo ve tirofiban gruplarında sırasıyla % 35 ve % 20'dir (risk oranı [HR] 0.51 [% 95 güven aralığı (CI), 0.29'dan 0.88'e]; p=0.01). Plasebo ile karşılaştırıldığında tirofiban grubunda ölüm, MI veya uTVR'nin karmasında belirgin bir azalma vardır (% 31'e karşı, % 20' HR, 0.57 [% 95 CI, 0.99-0.33]; p=0.048).

EVEREST çalışması

Randomize açık EVEREST çalışması koroner bakım ünitesinde başlatılan upstream 0.4 µg/kg/dk dozu tirofiban 25 µg/kg bolus doz ile veya PKG'den 10 dakika önce başlatılan 0.25 mg/kg absiksimab ile karşılaştırmıştır. Tüm hastalara ilave olarak ASA ve tienopiridin

verilmiştir. Çalışmada kayıtlı n=93 NSTE-AKS hastasına, hastaneye başvurudan sonraki 24-28 saat içerisinde uygun görüldüğü şekilde anjiyografi ve PKG uygulanmıştır.

Doku seviyesinde perfüzyonun ve troponin I salımının primer sonlanım noktaları ile ilgili olarak, EVEREST'in sonuçları PKG TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesinin (TMPG) 0/1 sonrası belirgin bir şekilde daha düşük oranlar olduğunu (sırasıyla % 6.2'ye karşı % 20'ye karşı % 35.5; p=0.015) ve PKG miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE) sonrası puan indeksini (sırasıyla 0.88 ± 0.18 'ye karşı 0.77 ± 0.32 'ye karşı 0.71 ± 0.30 ; p<0.05) iyileştirdiğini göstermiştir.

İşlem sonrası kardiyak Troponin I (cTnI) yükselmesinin insidansı; PKG 25 µg/kg bolus doz tirofiban veya absiksimab ile karşılaştırıldığında, upstream tirofiban rejimi ile tedavi edilen hastalarda belirgin bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, % 30'a karşı %38.8'e karşı %9.4; p=0.018). PKG, tirofiban (3.8 ± 4.1 'e karşı 7.2 ± 12 ; p=0.015) ve absiksimab (3.8 ± 4.1 'e karşı 9 ± 13.8 ; p=0.0002) ile karşılaştırıldığında; PKG sonrası cTnI seviyeleri de tirofibanın süregelen uygulaması ile belirgin bir şekilde azalmıştır. PKG, tirofiban 25 µg/kg bolus doz ve absiksimab rejimlerinin karşılaştırması PKG sonrası TMPG 0/1 oranında belirgin bir farklılık olmadığını göstermiştir (%20'ye karşı % 35; p=NS).

Tirofibanın 25 mg/kg bolus dozunu, absiksimab ile karşılaştıran çalışmalar yapılmış ve bunlardan n=1100 den fazla NTSC-ACE hastanın dahil olduğu çalışmada; 30. gün sonunda MACE'nin karma primer sonlanım noktasının her iki maddede de farklı olmadığı (tirofiban için % 5.8'den % 6.9'a ve absiksimab için % 7.1'den % 8.8'e) görülmüştür.

Sonrasında 0.15 µg/kg/dk bir infüzyonun verildiği 10 µg/kg bolus tirofiban kullanılan TARGET çalışması, tirofibanın absiksimaba göre daha yetersiz olduğunu gösterememiştir: Ağırlıklı olarak 30. gündeki Mİ insidansında görülen belirgin bir artışa bağlı olarak tirofiban grubunda % 7.6 ve absiksimab grubunda % 6.0 (p=0.038) olan karma primer sonlanım noktasının insidansı (30. gündeki ölüm, MI veya uTVR), absiksimab'ın klinik açıdan ilgili sonlanım noktalarında belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Tirofiban plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmaz ve 0.01 – 25 µg/mL sınırları içinde proteinlere bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır. İnsan plazmasında serbest fraksiyon % 35'tir. Tirofiban'ın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 30 litredir.

Biyotransformasyon:

¹⁴C ile işaretli tirofiban ile yapılan deneyler idrar ve feçesteki radyoaktivitenin esas olarak değişmemiş tirofibandan yayıldığını göstermiştir. Dolaşımdaki plazmada radyoaktivite, genellikle değişmemiş tirofibandan kaynaklanır (uygulamadan sonra 10 saate kadar). Bu veriler tirofibanın sınırlı metabolizmasını gösterir.

Eliminasyon:

¹⁴C ile işaretli tirofiban sağlıklı gönüllülere uygulandıktan sonra, radyoaktivitenin % 66'sı idrarda, % 23'ü ise feçeste saptanmıştır. Toplam radyoaktivite miktarı % 91'dir. Böbrekler ve safrayla atılım tirofibanın eliminasyonuna anlamlı katkıda bulunur. Sağlıklı gönüllülerde tirofibanın plazma klerensi yaklaşık 250 mL/dk'dır. Renal klerens plazma klerensinin % 39-69'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 1.5 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Koroner kalp hastalığı olan erkek ve kadın hastalarda tirofibanın plazma klerensi benzerdir.

Yaşlı hastalar:

Koroner kalp hastalığı olan yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) tirofibanın plazma klerensi daha genç hastalara (\leq 65 yaş) göre yaklaşık % 25 daha düşüktür.

İrk:

Farklı etnik kökenlerden hastalarda plazma klerensinde fark saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tirofibanın plazma klerensinde klinik yönden anlamlı azalmaya dair kanıtlar yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin hiçbir veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda yürütülen klinik çalışmalar, kreatinin klerensindeki azalma derecesine bağlı olarak tirofibanın plazma klerensinde azalma olduğunu göstermiştir. Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda (hemodiyaliz hastaları dahil) tirofibanın plazma klerensi klinik yönden önemli derecede azalır (> %50) (bkz. bölüm 4.2). Tirofiban hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

Koroner arter hastalığı

Kararsız anjina pectoris veya Q dalgalı olmayan miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda plazma klerensi yaklaşık 200 mL/dk'dır ve renal klerens plazma klerensinin % 39'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Diğer ilaçların etkileri

Aşağıdaki ilaçlardan birini alan hastalarda tirofibanın plazma klerensi PRISM çalışmasında o ilacı almayan bir hasta alt grubuyla (n=762) karşılaştırılmıştır. Bu ilaçların tirofibanın plazma klerensi üzerinde belirgin etkileri (> % 15) görülmemiştir. Bu ilaçlar: asebutolol, parasetamol, alprazolam, amlodipin, aspirin preparatları, atenolol, bromozepam, kaptopril, diazepam, digoksin, diltiazem, dokusat sodyum, enalapril, furosemid, glibenklamid, fraksiyonlanmamış heparin, insulin, izosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrat preparatları, oksazepam, potasyum klorür, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat ve temazepamdır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Yaklaşık olarak 5 mg/kg/gün tirofiban hidroklorür intravenöz dozları uygulananın erkek ve dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda doğurganlık ve üretkenlik performansı etkilenmemiştir.

Bu dozaj insanlarda tavsiye edilen maksimum günlük dozun yaklaşık olarak 22 katı değerdedir. Ancak, hayvan çalışmaları insanlarda üreme toksisitesi ile ilgili sonuçlar çıkarmak için yeterli değildir.

Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

1 M Hidroklorik asit

Sodyum klorür

Sodyum sitrat dihidrat

Sitrik asit anhidröz

Enjeksiyonluk su

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

6.2. Geçimsizlikler

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

Aşağıdaki intravenöz formülasyonlar ile tirofiban arasında geçimsizlik bulunmamaktadır: atropin sülfat, dobutamin, dopamin, epinefrin HCl, furosemid, heparin, lidokain, midazolam HCl, morfin sülfat, nitrogliserin, potasyum klorür, propranolol HCl ve famotidin enjeksiyonu.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş infüzyon solüsyonu derhal kullanılmalıdır. Solüsyon hemen kullanılmayacaksa saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmış olması kaydıyla normalde 2-8°C'de 24 saatten uzun süre saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. Işıktan korumak için flakonun dış kartonu içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50mL'lik Tip I cam flakonlarda kullanıma sunulmuştur.

Her bir kutu 1 adet flakon içerir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No: 3/2

Çankaya/ANKARA

Telefon : (0312) 427 43 57-58

Faks : (0312) 427 43 59

8. RUHSAT NUMARASI

2016/877

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ