

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MULTİFLEX TİROSEL 50 mcg/mL I.V. İnfüzyon için Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Tirofiban 50 mcg/mL

Yardımcı maddeler: Sodyum sitrat dihidrat 0,54 mg/mL, sodyum klorür 9 mg/mL. Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi.

MULTİFLEX TİROSEL renksiz, berrak çözelti olup, kullanıma hazır 250 mL' lik torba ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MULTİFLEX TİROSEL kararsız anjina veya Q dalgası oluşturmayan 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.

MULTİFLEX TİROSEL 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).

Tirofiban asetil salisilik 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.

MULTİFLEX TİROSEL fraksiyonlanmamış heparin ve ASA dahil oral antitrombotik tedavi ile birlikte uygulanmalıdır.

Pozoloji

ST segmentinin yükselmediği kararsız anjinada erken invazif strateji ile yönetilen ve tanıdan sonra en az 4 saat ve en fazla 48 saate kadar anjiyografi geçirmesi planlanmayan

hastalarda MULTİFLEX TİROSEL 30 dakika süreyle 0,4 mikrogram/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, MULTİFLEX TİROSEL'e 0,1 mikrogram/kg/dk. idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. MULTİFLEX TİROSEL fraksiyonlanmamış heparin (genellikle MULTİFLEX TİROSEL tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 50-60 ünite (U)/kg dozunda verilir, daha sonra normalin yaklaşık iki katında tutulması gereken aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir) ve kontrendike olmadıkça ASA'nın dahil olduğu fakat onunla sınırlı olmayan antitrombotik tedavi ile birlikte verilir.

Tanıdan sonraki ilk 4 saat içerisinde perkütan koroner girişim planlanan ST segmentinin yükselmediği akut koroner sendromu olan hastalarda veya öncelikle perkutan koroner girişim öngörülen akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda, 3 dakika boyunca 25 mikrogram/kg'lık bir başlangıç bolus tirofiban uygulamasını takiben 12-24 saat süreyle ve 48 saate kadar 0,15 mikrogram/kg/dakika hızında sürekli bir infüzyonla uygulanmalıdır. Tirofiban fraksiyonlanmamış heparin (yukarıda verilen dozda) ve kontrendike olmadıkça ASA dahil fakat onunla sınırlı olmayan antitrombotik tedavi ile birlikte verilir.

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

Vücut Ağırlığı (kg)	0,4 mcg/kg/dak Yükleme Dozu Rejimi Çoğu Hastada		0,4 mcg/kg/dak Yükleme Dozu Rejimi Şiddetli Böbrek Yetmezliği		25 mcg/kg Bolus Doz Rejimi Çoğu Hastada		25 mcg/kg Bolus Doz Rejimi Şiddetli Böbrek Yetmezliği	
	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (mL/sa)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (mL/sa)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)	Bolus (mL)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)	Bolus (mL)	İdame İnfüzyon Hızı (mL/sa)
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

MULTİFLEX TİROSEL ile tedaviye başlama ve tedavi süresi

ST segmentinin yükselmediği kararsız anjında erken invazif strateji ile kontrol altına alınan ve tanıdan sonra en az 4 saat ve 48 saate kadar anjiyografi geçirmesi planlanmayan hastalarda tanı üzerine MULTİFLEX TİROSEL 0,4 mikrogram/kg/dk yükleme dozu rejimi başlatılmalıdır. Önerilen idame infüzyonu süresi en az 48 saat olmalıdır. MULTİFLEX TİROSEL 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.

Eğer hastaya ST segmentinin yükselmediği kararsız anjina tanısı konulmuşsa ve invazif strateji ile yönetilerek tanıdan sonra 4 saat içinde anjiyografi geçirecekse MULTİFLEX TİROSEL 25 mikrogram/kg bolus doz rejimi perkütan koroner girişimin başında başlatılmalı, 18-24 saat süreyle ve 48 saate kadar infüzyonla devam edilmelidir.

Başlıca perkütan girişimin öngörüldüğü akut miyokard enfarktüsü olan hastalar tanı aldıktan sonraki mümkün olan en kısa sürede 25 mcg/kg bolus doz rejimi başlanmalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmamış heparin, ASA dahil oral antitrombotik tedavi)

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

Kontrendike olmadıkça tüm hastalar MULTİFLEX TİROSEL'e başlamadan önce ASA dahil fakat ASA ile sınırlı olmayan oral antitrombotik ajanlar almalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu ilacaen azından MULTİFLEX TİROSEL infüzyonu süresince devam edilmelidir.

Perkütanöz girişimlere yardımcı olarak tirofiban kullanımının araştırıldığı çoğu çalışmada ASA ile birlikte oral antitrombotik tedavi olarak klopidogrel kullanılmıştır. Tirofiban ile prasugrel veya tikagrelor kombinasyonunun etkililiği randomize kontrolü çalışmalarda belirlenmemiştir. Anjiyoplasti (PTCA) gerekirse, heparin PTCA'dan sonra kesilmeli ve pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) I 80 saniyenin altına düştüğünde (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra) kılıflar çıkarılmalıdır.

Uygulama şekli

Kullanma talimatı

Solüsyon kabından direkt olarak şırınga ile çekilmemelidir.

Kabın kullanımı

Açmak için: Ambalajı tepeden yırtınız ve çözelti içeren torbayı çıkarınız. Sterilizasyon işlemi sırasında nemin absorbe olmasından dolayı plastiğin üstünde biraz opaklık görülebilir. Bu normaldir ve çözeltinin kalitesini ve güvenliğini etkilemez. Opaklık zaman içinde kaybolacaktır. İçerideki torba sıkılarak sızıntı olup olmadığı kontrol edilir. Sızıntı bulunursa, sterilite bozulabileceğinden solüsyon atılır.

Solüsyon berrak değilse ve ambalajı sağlam değilse kullanılmamalıdır.

Ek ilaç ilave etmeyiniz veya şırınga ile torbadan doğrudan solüsyon çekmeyiniz.

UYARI: Plastik kapları seri bağlantılarda kullanmayınız. Bu tür kullanım, ikincil kaptan sıvının verilmesi tamamlanmadan önce ilk kap tarafından çekilen artık hava nedeniyle hava embolisine neden olabilir.

Uygulama için hazırlama

1. İlaç torbasını askıya asınız
2. Kabın altındaki çıkış noktasında bulunan plastik twist-off'u çeviriniz.
3. Uygulama setini takınız. Talimatları tamamlamak için birlikte uygulanan seti referans alınız.

Yukarıdaki dozaj tablosuna göre kullanılır.

Parenteral müstahzar ürünler kullanılmadan önce, çözelti ve ambalaj izin verdiği kadar partikül içerip içermediği ve rengin bozulup bozulmadığına dair kontrol edilmelidir.

MULTİFLEX TİROSEL sadece intravenöz yoldan verilmelidir ve aynı infüzyon tüpündenfraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanabilir.

MULTİFLEX TİROSEL'in steril ekipman kullanılarak kalibre edilmiş infüzyon setiyle uygulanması önerilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30 mL/dak) TİROSEL dozu %50 azaltılmalıdır (bkz. 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (<18 yaş) MULTİFLEX TİROSEL ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda MULTİFLEX TİROSEL kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

MULTİFLEX TİROSEL, etkin maddeye veya preparatta bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan veya bir GP IIB/IIIa reseptör antagonistinin daha önce kullanımı sırasında trombositopeni gelişen hastalarda kullanılmamalıdır.

Trombosit agresyonunun inhibisyonu kanama riskini arttırdığından MULTİFLEX TİROSEL 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

MULTİFLEX TİROSEL'in fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez.

MULTİFLEX TİROSEL'in enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). MULTİFLEX TİROSEL 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 MULTİFLEX TİROSEL ve enoksaparin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış göz ardı edilemez. MULTİFLEX TİROSEL ile enoksaparin etkinliği belirlenmemiştir. MULTİFLEX TİROSEL'in diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

**TIMI majör kanamaları, odağı belli veya belirsiz >50 g/L hemoglobın 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 hemoglobın düşüşü olarak tanımlanır. TIMI "kayıp olmayan bölge", tanımlanmış bir kanama yeri olmayan >40 g/L, fakat <50 g/L hemoglobın düşüşü olarak tanımlanır.

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

- Son 2 hafta içinde travmatik veya uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon, organ biyopsisi veya litotripsi
- >6 hafta ancak <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 arttıran 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 tirofiban 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 MULTİFLEX TİROSEL infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

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

Diğer tedbirsiz notlar ve ölçümler

MULTİFLEX TİROSEL’in tekrarlanan uygulamaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

MULTİFLEX TİROSEL ile tedavi süresince hastalar kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Hemoraji tedavisi gerekirse, MULTİFLEX TİROSEL'in kesilmesi düşünülmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.9). Major veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında tirofiban derhal kesilmelidir.

MULTİFLEX TİROSEL aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az)
- MULTİFLEX TİROSEL uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen birdamara 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 fonksiyonbozukluğu veya trombositopeni hikayesi
- Hemoglobin konsantrasyonu $<1 \text{ g/dL}$ veya hematokrit <34

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

Doz ile ilgili olarak etkililiği

Tirofiban'ın 10 mcg/kg bolus doz uygulaması, 30 günde klinik olarak anlamlı son noktalar açısından Absiksimab'a en azından denk olduğunu göstermekte 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 fazladır. Vücut ağırlığı düşük hastalarda kanama insidansı vücut ağırlığı daha fazla hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle MULTİFLEX TİROSEL 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/dak) MULTİFLEX TİROSEL tedavisi sırasında dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde MULTİFLEX TİROSEL dozu düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Femoral artere giriş

MULTİFLEX TİROSEL tedavisi sırasında kanama oranları anlamlı olarak artar; bu artış özellikle femoral arter bölgesinde katater 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

MULTİFLEX TİROSEL 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

MULTİFLEX TİROSEL 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 bir defa 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) (bkz. Bölüm 4.8). Trombosit sayısı $90.000/mm^3$ 'ün altına düşerse, psödotrombositopeniyi dışlamak için ek trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni doğrulanırsa MULTİFLEX TİROSEL ve heparin kesilmelidir. Hastalar kanama yönünden izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

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

MULTIFLEX TİROSEL her 250 mL'lik torbada yaklaşık 917 mg sodyum içerir, bu durum kontrollü sodyum diyetindeki hastalarda 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.

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

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

Tirofiban kanama zamanını uzatmış ancak tirofiban ile tiklopidin'in birlikte uygulanması kanama süresini ilave olarak etkilememiştir.

Varfarin'in, tirofiban ve heparin ile birlikte kullanılması kanama riskinde artış ile ilişkilidir. Tirofiban trombolitik tedavide [tirofiban uygulamadan önceki <48 saat içinde veya aynı anda uygulama ya da kanama riskini önemli derecede artıran ilaçlarla birlikte kullanım (örn, oral antikoagülanlar, diğer parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleri, dekstran solüsyonları)] önerilmez. Bu durumlarda tirofiban kullanımıyla ilişkili yeterli deneyim yoktur, ancak kanama riskinde artıştan kuşkulmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

MULTİFLEX TİROSEL için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalar gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum ve doğumdan sonra gelişme üzerine etkiler bakımından sınırlı bilgiler sağlamıştır. Kesin gerekli olmadıkça MULTİFLEX TİROSEL 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

MULTİFLEX TİROSEL'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de sıçan sütüne geçtiği bilinmektedir. Emzirilen bebekte yan etki potansiyeli olduğundan, ilacın anne için önemi göz önüne alınarak emzirme veya ilaç kullanımından hangisine son verileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Tirofiban ile farklı dozlarda tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda doğurganlık ve üreme performansı etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

MULTİFLEX TİROSEL 'in araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Heparin, ASA ve diğer oral anti-trombosit ajanlar ile birlikte tirofiban tedavisi sırasında en sık bildirilen advers etki kanamadır ve genellikle hafif mukokutanöz kanama veya hafif kateterizasyon bölgesi ile ilgili kanamalardır.

Gastro-intestinal, retro-peritoneal, intrakranial, hemoroidal ve ameliyat sonrası kanama, spinal bölgede epidural hematoma, hemoperikard ve pulmoner (alveoler) kanama da bildirilmiştir. Pivotal Tirofiban çalışmalarında TIMI majör ve intrakranial kanama oranları sırasıyla, $\leq 2,2$ ve $< 0,1$ idi. En ciddi advers etki ölümcül kanama olmuştur.

Pivotal çalışmalarda, Tirofiban uygulaması trombositopeni (trombosit sayısı $< 90.000 \text{ mm}^3$) ile ilişkilendirilmiştir ve tirofiban ile birlikte heparin tedavisi alan hastaların %1,5'inde

görülmüştür. Ciddi trombositopeni (trombosit sayısı $<50.000/mm^3$) sıklığı %0,3 olarak bildirilmiştir. Tirofiban ve heparin ile ilişkili olarak en sık görülen kanama dışındaki advers ilaç reaksiyonları (insidans $>1\%$), bulantı (%1,7), ateş (%1,5) ve baş ağrısıdır (%1,1).

b. Advers reaksiyonların tablolastırılmış özeti

Altı çift-kör kontrollü klinik çalışmanın (Tirofiban ile birlikte heparin alan 1953 hastanın dahil olduğu) yanında pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers etkilerin listesi Tablo 2'de sunulmuştur. Organ sistem sınıfına göre istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göresıralanmıştır:

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 olayların belirsiz büyüklükte bir nüfustan spontan raporlar elde edildiğinden, onların tam sıklığını belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle, bu yan etkilerin sıklığı “Bilinmiyor” şeklinde sınıflandırılır.

Tablo 2: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Trombosit sayısında akut ve/veya şiddetli ($<20.000/mm^3$) düşüşler)
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anaflaktik reaksiyonlar dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı			İntrakranial kanama, spinal epidural hematoma
Kardiyak hastalıklar				Hemoperikardiyum
Vaskiller hastalıklar	Hematoma			
Solunum sistemi Hastalıkları		Hemoptizi, burun kanaması		Pulmoner (alveoler) kanama
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı	Oral kanama, dışeti kanaması	Gİ kanama, kan kusma	Retroperitoneal kanama
Deri ve deri altı doku Hastalıkları	Ekimoz			
Böbrek ve idrar yolu Hastalıklar		Hemattüri		

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ateş		
Araştırmalar	Dışkı veya idrarda gizli kan	Hematokrit ve hemoglobinde azalmalar, trombosit sayısı <90.000/mm ³	Trombosit sayısı <50.000/mm ³	
Yaralanma zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Post-operatif Kanama*	Darnar ponksiyon bölgesinde kanama		

*Başlıca kateterizasyon bölgeleriyle ilgili.

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kanama

Tirofiban 0,4 mikrogram/kg/dk infüzyon rejimi ve 25 mikrogram/kg doz bolus rejimi ile önemli kanama komplikasyonlarının oranı düşüktür ve belirgin olarak artmamıştır.

Tirofiban 0,4 mikrogram/kg infüzyon rejiminin kutlanıldığı 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, tirofiban'ın 25 mikrogram/kg bolus dozu ile kanama vakaları sayısının düşük olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde artmadığını ileri sürmektedir. Her iki grupta da hiç TIMI majör kanaması ve kan nakli yoktur. Tirofiban'ın 25 mikrogram/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 (örn; bronkospazm, ürtiker) tirofiban tedavisinin başlangıcında (ilk günde de gözlenmiştir) ve tekrar uygulandığında ortaya çıkmıştır. Bazı olgularda şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $<10.000/mm^3$) görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirimeleri 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 $\mu g/kg$ 'akadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1,2 $\mu g/kg/dk$ dozuyla görülmüştür. 1,47 $\mu g/kg/dk$ '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, ancak ayrıca intrakraniyal hemoraji ve retroperitoneal kanamalara ait tekil olgular da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavi:

Tirofiban doz aşımı hastanın durumuna ve hekimin değerlendirmesine göre tedavi edilmelidir. Hemoraji tedavisi gerekliyse, Tirofiban infüzyonu kesilmelidir. Kan ve/veya trombosit transfüzyonları da düşünülmelidir. Tirofiban hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

- Kan ve kan yapıcı organlar
- Antitrombotik ajanlar
- Antitrombotik ajanlar
- Heparin hariç trombosit 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 konsantrasyonu ile paraleldir.

Tirofiban; 0,4 mikrogram/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.

Tirofiban'ın 25 mikrogram/kg bolus dozu (sonrasında I 8-24 saat boyunca 0,15 mikrogram/kg/dk verilen idame infüzyonu), fraksiyonlanmamış heparin ve oral antitrombotik 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 çalışması; kararsız anjina (UA) veya yeni geçici veya kalıcı ST-T dalgası değişikliklerinin veya yükselmiş kardiyak enzimlerin eşlik ettiği, uzamış tekrarlayan anjinal ağrı veya infarktüs sonrası anjinası olan akut Q dalgası oluşturmeyen miyokard infarktüsü (NQWMI) hastalarında; tirofiban ve fraksiyonlanmamış heparinin (n=773) etkililiğini, fraksiyonlanmamış heparin (n=797) ile karşılaştırmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavilere randomize edilmiştir:

- Tirofiban (30 dakika yükleme infüzyonu 0,4 mikrogram/kg/dk, ardından dakikada 0,10 mikrogram/kg/dk idame infüzyonu)
- Veya tek başına heparin

Kontrendike olmadığı sürece tüm hastalar ASA aldılar. Çalışma ilacına, son anjina atağından sonraki 12 saatte başlanmıştır. Hastalar 48 saat tedavi edildikten sonra anjiyografi ve endike ise anjioplasti/aterektomi yapılmış ve bu sırada tirofiban devam edilmiştir. Tirofiban ortalama 71,3 saat boyunca infüzyonla verilmiştir.

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

7. günde, primer sonlanım noktası, tirofiban grubunda kombine sonlanım noktası için %32'lik bir risk azalmasıdır (RR) (%12,9'a karşı %17,9) (p=0,004). Bu tedavi edilen 1.000 hastada kaçınılan yaklaşık 50 vakayı temsil etmektedir. 30 gün sonra ölümün, MI'nin, refrakter iskemik durumların karma sonlanım noktasının veya UA için hastaneye yeniden yatışın RR'sı %22 idi (%18,5'e karşı %22,3; p=0,029). 6 ay sonra, ölümün, MI'nin, refrakter iskemik

durumların karmasının veya UA için yeniden hastaneye yatışın göreceli riski %19 oranında azalmıştır (%27,7 'ye karşı %32,1; p=0,024). Ölümün veya MI'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'luk bir (RR) dir (%8,8'e karşı %15,2).

Bir güvenlilik çalışmasına dayanarak) UA (kararsız anjina) ve NQWMI (Q dalgası oluşturmeyen miyokard infarktüsü) hastalarında tirofiban'ın (0,4 mikrogram/kg/dk olacak şekilde 30 dakikalık yükleme dozunun takiben 108 saate kadar 0,1 mikrogram/kg/dk'lık bir idame dozu) enoksaparin ile eş zamanlı verilmesi (n=315); tirofiban'ın fraksiyonlanmamış heparin ile eşzamanlı verilmesiyle (n=210) karşılaştırılmıştır. Enoksaparin grubundaki hastalara en az 24 saatlik ve azami 96 saatlik bir süre boyunca 12 saatte bir 1,0 mg/kg cilt altı enjeksiyonu yapılmıştır. Fraksiyonlanmamış heparin grubuna randomize edilen hastalara 5000 ünitelik bir intravenöz bolus ve sonrasında en az 24 saat ve azami 108 saatlik bir süre boyunca saat başına 1000 ünitelik idame infüzyonu verilmiştir. Toplam TIMI kanama oranı, tirofiban/enoksaparin grubu için %3,5 ve tirofiban/fraksiyonlanmamış heparin grubu için %4,8'dir.

İki grup arasında cilt altı kanama oranları açısından belirgin bir fark olsa da (fraksiyonlanmamış heparine dönüşen enoksaparin grubunda %29,2 ve fraksiyonlanmamış heparin grubunda %15,2), her iki grupta da TIMI majör kanamaları yoktur (bkz. Bölüm 4.4). Enoksaparin ile beraber verilen tirofiban'ın etkililiği belirlenmemiştir.

Tirofiban tedavisinde en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek olan hastalardır. Epidemiyolojik bulgulara göre, daha yüksek bir kardiyevasküler olay insidansı belirli göstergelerle ilişkili olmuştur; örneğin, yaş, artmış kalp hızı veya kan basıncı, persistan veya tekrarlayan iskemik kardiyak ağrı, belirgin EKG değişiklikleri (özellikle ST-segment anonnallikleri) kardiyak enzimlerde veya göstergelerde yükselme (örn. CK-MB, troponinler) ve kalp yetmezliği.

ADVANCE çalışması:

ADVANCE çalışması, en az bir koroner damarda %70'ten fazla daralmanın ve diyabetin, NSTEMI- AKS'nin varlığı, çok damarlı girişimin gerekliliği dahil yüksek risk özellikleri gösteren, isteğe bağlı veya acil PKG yapılan hastalarda plasebo ile karşılaştırarak tirofiban 25 mikrogram/kg bolus dozunun güvenlilik ve etkililiğini belirlemiştir. Tüm hastalar

fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve tienopiridin'in, sonrasında idame dozunun verildiği bir yükleme dozunu almıştır. Toplam 202 hasta, PKG 'nin hemen öncesinde verilen tirofiban (3 dakikanın üzerinde 25 mikrogram/kg bolus IV sonrasında 24-48 saat boyunca 0,15 mikrogram/kg/dk sürekli IV infüzyon) veya plasebo grubuna randomize edilmiştir.

Primer sonlanım noktası; ölüm, ölümcül olmayan MI, acil hedef damarın yeniden vaskülarizasyonunun (uTVR) bir karması veya indeks işlem sonrası ortalama 180 günlük bir takibi olan trombotik kurtarma GP IIB/IIIa inhibitörü tedavisidir. Büyük ve küçük kanamaların 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 mikrogram/kg/dk dozu tirofiban 25 mikrogram/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 NSTEMI-AKS hastasına, hastaneye başvurudan sonraki 24-28 saat içerisinde uygun görüldüğü şekilde anjiyografi ve PKG uygulanmıştır.

Doku seviyesinde perfüzyonun ve troponin I salımının primer sonlanım noktaları ile ilgili olarak, EVEREST'in sonuçları PKG TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesinin (TMPG) 0/ 1 sonrası belirgin bir şekilde daha düşük oranlar olduğunu (sırasıyla %6,2'ye karşı %20'ye karşı

%35,5; p=0,015) ve PKG miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE) sonrası puan indeksini (sırasıyla 0,88 ± 0,18'ye karşı 0,77 ± 0,32'ye karşı 0,71 ± 0,30; p<0,05) iyileştirdiğini göstermiştir.

İşlem sonrası kardiyak Troponin I (cTnI) yükselmesinin insidansı; PKG 25 mikrogram/kg bolus doz tirofiban veya absiksimab ile karşılaştırıldığında, upstream tirofiban rejimi ile tedavi edilen hastalarda belirgin bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, %30'a karşı %38,8'ye karşı %9,4; p=0,018). PKG, tirofiban (3,8 ± 4,1'e karşı 7,2 ± 12; p=0,015) ve absiksimab (3,8 ± 4,1'e karşı 9 ± 13,8; p=0,0002) ile karşılaştırıldığında; PKG sonrası cTnI seviyeleri de tirofiban'ın süregelen uygulaması ile belirgin bir şekilde azalmıştır. PKG, tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz ve absiksimab rejimlerinin karşılaştırması PKG sonrası TMPG 0/1 oranında belirginbir farklılık olmadığını göstermiştir (%20'ye karşı %35; p=NS).

Tirofiban'ın 25mg/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 noktalarının her iki ilaçta da farklı olmadığı (tirofiban için

%5,8'den %6,9'a ve absiksimab için %7,1 'den %8,8'e) görülmüştür.

Sonrasında 0,15 mikrogram/kg/dk bir infüzyonun verildiği 10 mikrogram/kg bolus tirofiban kullanılan TARGET çalışması, tirofiban'ın absiksimab'a göre daha yetersiz olduğunu göstermemiştir: Ağırlıklı olarak 30. gündeki MI 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.

MULTISTRATEGY çalışması:

MULTISTRATEGY çalışması açık-etiketli, 2x2 faktörlü, çok uluslu bir çalışmadır ve ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında sirolimus-elüsyonu (SES) veya çıplak metal stenti (BMS) ile birlikte tirofiban (n=372) ve absiksimab (n=372) kullanımını karşılaştırmaktadır. Hem tirofiban (25 mcg/kg bolus dozu takiben, 18-24 saat süreyle 0,15 mcg/kg/dak infüzyon) hem de absiksimab (0,25 mg/kg bolus dozu takiben, 12 saat süreyle 0,125 mcg/kg/dak infüzyon) anjiyografi sırasında arteriyel kılıf yerleştirilmeden önce başlanmıştır. Tüm hastalar fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidogrel almıştır.

İlaç karşılaştırmasında birincil son nokta hastaları son balon inflasyonundan sonra 90 dakika içerisinde en az %50 iyileşmeye ulaşanların oranı olarak ifade edilen kümülatif ST-segment çözünmesidir ve tirofibanın bu son noktaya göre absiksimab'dan daha aşağıda olmadığını test etmektedir.

Tedavi niyetindeki popülasyonda, ST-segment yükselmesinde en az %50 iyileşme olan hastaların yüzdesi tirofiban (%85,3) ve absiksimab (%83,6) arasında anlamlı bir fark göstermemiştir, bu durum tirofibanın absiksimab'dan daha aşağıda bir tedavi olmadığını göstermiştir.

30 günde major advers kardiyak olaylar (MACE) oranı absiksimab ve tirofiban için (sırasıyla, %4,3 ve %4,0; p=0,85) benzerdir, bu sonuçlar 8 ay süreyle korunmuştur (sırasıyla, %12,4 ve %9,9; p=0,30).

MULTISTRATEGY çalışmasında ikili oral antitrombotik tedavi alan hastaların tedavileri yüksek doz klopidogrel ve ASA'dan oluşmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda prasugrelya da tikagrelor ile tirofiban kombinasyonunun etkililiği belirlenmemiştir.

Tirofibanın 25 mikrogram/kg Bolus Doz Rejimine ait Randomize Çalışmaların Meta-analizi

Tirofiban 25 mcg/kg bolus doz rejiminin absiksimaba karşı etkililiğinin değerlendirildiği meta- analizin sonuçları iki ajan arasında 30 günde ölüm veya MI açısından anlamlı bir fark ortaya koyamamıştır (OR, 0,87 [0,56-1,35]; p=0,54). Benzer olarak, tirofiban ve absiksimab arasında 30-gün mortalitesi açısından da anlamlı bir fark görülmemiştir (OR, 0,73 [0,36-1,47]; p=0,38). Ayrıca tirofiban ve absiksimab gruplarında uzun-takipte, ölüm veya MI anlamlı farklılık göstermemiştir (OR, 0,84 [0,59-1,21]; p=0,35).

TARGET çalışması:

Tirofiban 10 mcg/kg bolus dozunu takiben 0,15 mcg/kg/dak dozundaki tirofiban infüzyonu uygulamasının kullanıldığı bir çalışmada absiksimaba üstünlük gösterilmemiştir: Bileşik birincil son nokta (30 günde acil hedef damar revaskülarizasyonu, MI veya ölüm) insidansı Tirofiban grubunda %7,6 iken, absiksimab grubunda %6 (p=0,038) ile absiksimab'ın klinik olarak anlamlı son noktalar açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu fark başlıca 30 günde MI insidansının tirofiban grubunda (%6,9), absiksimab (%5,4) grubuna göre anlamlı (p=0,04) olarak artmasından kaynaklanmaktadır.

Farmakokinetik

zzellikler

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 mikrogram/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 tirofibandandan yayıldığını göstermiştir. Dolaşımdaki plazmada radyoaktivite, genellikle değişmemiş tirofibandandan kaynaklanır (uygulamadan sonra 10 saate kadar). Bu veriler tirofibanın sınırlı metabolizmasını gösterir.

Eliminasyon:

¹⁴C ile işaretli tirofiban sağlıklı gönüllülere uygulandıktan sonra, radyoaktivitenin %66'sı idrarda, %23'ü ise feçeste saptanmıştır. Toplam radyoaktivite miktarı %91'dir. Böbrekler ve safrayla atılım tirofibanın eliminasyonuna anlamlı katkıda bulunur. Sağlıklı gönüllülerde tirofibanın plazma klerensi yaklaşık 250 mL/dk'dır. Renal klerens plazma klerensinin %39-69'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

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

Yaşlı hastalar:

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

Irk:

Farklı etnik kökenlerden hastalarda plazma klerensinde fark saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Koroner arter hastalığı:

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

Diğer ilaçların etkileri:

Aşağıdaki ilaçlardan birini alan hastalarda tirofibanın plazma klerensi PRISM çalışmasında o ilacı 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, kaptoril, 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.

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

5.2. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Klorür
Sodyum sitrat
dihidrat
Sitrik
asit anhidrat
Enjeksiyonluk
su
Sodyum hidroksit/Hidroklorik asit k.m. (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. Işıktan korumak için torbayı dış folyo ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MULTIFLEX TİROSEL'in primer ambalajı 250 mL'lik tek portlu poliolefin torba; sekonder ambalajı alüminyum folyo overpouch'tur.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sterilizasyon işlemi sırasında nemin absorbe olmasından dolayı plastiğin üstünde biraz opaklık görülebilir. Bu normaldir ve çözeltinin kalitesini ve güvenliğini etkilemez. Opaklık zaman içinde kaybolacaktır. İç torba iyice sıkılarak sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz. Eğer sızıntı bulunursa, sterilite bozulabileceğinden solüsyon atılır.

Uygulamadan önce çözeltinin berrak ve ambalajın açılmamış olduğuna dikkat ediniz. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Farma İlaç A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52/2/1

Beykoz / İstanbul

Tel: (0216) 324 38 38

Faks: (0216) 317 04 98

e-mail: info@haver.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2017/134

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--