

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFİSTAT 12.5 mg/ 50 ml IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tirofiban baz 0.25 mg/ml

Yardımcı madde(ler):

Trisodyum Sitrat Dihidrat 2.7 mg/ml

Sodyum klorür 8 mg/ml

Sodyum Hidroksit k.m (Yeteri miktar)

Yardımcı maddeler için 6. 1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROFİSTAT 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.

ROFİSTAT tedavisinden en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek hastalardır. (örn., erken pertükan balon koroner anjiyoplasti (PTCA) uygulaması ihtimali olan hastalar) (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

ROFİSTAT 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.

ROFİSTAT kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

Pozoloji:

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

ROFİSTAT Konsantresi, *Kullanım Talimatları* kısmında belirtildiği üzere, ROFİSTAT çözeltisi ile aynı etkinlik görülene kadar seyreltilmelidir.

	0.4 mikrogram/kg/dakika Yükleme Dozu		0.4 mikrogram/kg/dakika Yükleme Dozu		25 mikrogram/kg		25 mikrogram/kg	
	Çoğu Hastalar		Ağır Böbrek Yetmezliği		Bolus Doz		Bolus Doz	
					Çoğu Hastalar		Ağır böbrek yetmezliği	
Hastanın Ağırlığı (Kg)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon 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:

Non-ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendrom (NSTE-AKS) için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, ROFİSTAT 30 dakika süreyle 0.4 mikrogram (μg)/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz (i.v.) yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, ROFİSTAT'a 0.1 μg /kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. ROFİSTAT fraksiyonlanmamış heparin (genellikle ROFİSTAT tedavisinin başlaması ile birlikte i.v. 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 (PCI) yapılan hastalar: 3 dakikalık bir sürenin üzerinde 25 μg /kg başlangıç bolusu uygulanan, sonrasında dakikada 0.15 μg /kg hızda 18-24 saat süresince en fazla 48 saate kadar kesintisiz olarak infüzyonla tirofiban tedavisi uygulanan hastalarda klinik etkililik gözlenmiştir. ROFİSTAT fraksiyonlanmamış heparin ve kontrendike olmadığı sürece ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan (Bkz. Bölüm 5.1) oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

ROFİSTAT 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 konulmasıyla beraber dakikada 0.4 µg /kg ROFİSTAT yükleme dozu başlatılmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir.

ROFİSTAT ve fraksiyonlanmamış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjioplasti/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 içerisinde anjiyografi çekilirse, PCI'nın başlangıcında, 18-24 saat süresince en fazla 48 saate kadar süren, 25 µg /kg ROFİSTAT 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 ROFİSTAT'a başlamadan önce ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan, oral antiplatelet ilaçları almalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Bu ilaca en azından ROFİSTAT 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:

ROFİSTAT 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 ROFİSTAT (50 ml'lik 1 flakon) ekleyiniz. Uygulamadan önce flakonu 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.

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

ROFİSTAT'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 <30ml/dak) ROFİSTAT 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 ROFİSTAT ile tedavi deneyimi yoktur, dolayısıyla bu hastalarda ROFİSTAT kullanımını önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

ROFİSTAT, 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 ROFİSTAT 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 geçirilmiş 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 Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) >1.5),
- Ağır karaciğer yetmezliği.

4.4. Özel uyarılar ve kullanım önerileri

ROFİSTAT'ın fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez.

ROFİSTAT'ın enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (Bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). ROFİSTAT'ın enoksaparin ile birlikte uygulanması, ROFİSTAT ile fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanmasına göre kutanöz ve oral kanama olaylarının (TIMI kanamaları hariç**) sıklığının artmasıyla ilişkilidir. Özellikle anjiyografi ve/veya PCI ile birlikte ilave fraksiyonlanmamış heparin alan hastalarda ROFİSTAT ve enoksaparinin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış gözardı edilemez. ROFİSTAT ile enoksaparin kombinasyonunun etkililiği belirlenmemiştir. ROFİSTAT'ın diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlilik ve etkililiği 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 ROFİSTAT kullanımıyla ilişkili deneyim yeterli değildir ancak kanama riskinde artıştan kuşulanılmaktadır. Dolayısıyla, ROFİSTAT aşağıdaki durumlarda önerilmez:

- Son 2 hafta içinde travmatik veya uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon, organ biyopsisi veya litotripsi
- Son 3 ay içinde 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
- Kuşkulanan 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) ROFİSTAT ile tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla bu durumlarda ROFİSTAT 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 ROFİSTAT infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

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

Diğer dikkat edilecek hususlar ve ölçümler

ROFİSTAT’ın tekrarlanan uygulamaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

ROFİSTAT ile tedavi süresince hastalar kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Hemoraji tedavisi gerekirse, ROFİSTAT’ın kesilmesi düşünülmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.9).

Majör veya kontrol edilemeyen kanama durumlarında ROFİSTAT derhal kesilmelidir.

ROFİSTAT aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az),
- ROFİSTAT uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen bir damara giriş,
- Yakın tarihte epidural prosedür (lomber 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 ile eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Doza bağlı etkinlik

ROFİSTAT’ın $10 \mu\text{g/kg}$ bolus dozu 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 yüksektir. Vücut ağırlığı düşük hastalarda kanama insidansı, vücut ağırlığı daha fazla olan hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle ROFİSTAT 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) ROFİSTAT tedavisi sırasında kanama için dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde ROFİSTAT dozu düşürülmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2)

Femoral artere giriş

ROFİSTAT 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 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

ROFİSTAT 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

ROFİSTAT 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 (belirgin bir azalma kanıtı varsa kontrol daha sık aralıklarla gerçekleştirilmelidir). Daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri alan hastalarda çapraz reaksiyon gelişebileceğinden, 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 ROFİSTAT 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.

Sodyum uyarısı

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.

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

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

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

Varfarin'in, ROFİSTAT ve heparin ile birlikte kullanılması kanama riskinde artış ile ilişkilidir.

ROFİSTAT, trombolitik tedavide [ROFİSTAT 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 ROFİSTAT kullanımıyla ilişkili yeterli bilgi bulunmamakla birlikte kanama riskinde artıştan kuşkulaniılmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyonda bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ROFİSTAT için çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve doğum kontrolüne ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi:

ROFİSTAT 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 ROFİSTAT 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:

ROFİSTAT'ın 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 hidroklorürün farklı dozlarıyla tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda doğurganlık 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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Görülen yan etkiler aşağıdaki sıklıklara göre MeDRA V8.0 sistemi ile sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kanama

Tirofiban hidroklorür (fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte kullanılmıştır) tedavisiyle nedensel olarak ilişkili olan ve sık bildirilen advers olay kanmadır ve genellikle hafif şiddetlidir.

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.

Fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte verilen tirofiban tek başına fraksiyonlanmamış heparin ve ASA'ya göre anlamlı olarak daha fazla gastrointestinal, hemoroidal ve postoperatif kanama, burun kanaması, diş eti kanaması ve yüzeysel kutanöz kanama ve ayrıca intravasküler giriş bölgelerinden (örn; kardiyak kateter muayenelerinde) sızıntı şeklinde kanamaya neden olmaktadır.

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 $< 20,000/mm^3$) 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

Anafaktik reaksiyonları içeren şiddetli alerjik reaksiyonlar (örn; bronkospazm, ürtiker) tirofiban tedavisinin ilk gününden başlayarak tedavinin başlangıcında gözlenmiş ve tekrar

uygulandığında yeniden 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 hidroklorür ile kasıtsız doz aşımı 3 dakikalık bolus şeklinde 50 µg /kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1.2 µg /kg/dk dozu ile görülmüştür. 1.47 µg /kg/dk'ya kadar idame infüzyon hızında 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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar- antitrombotik ajanlar- antitrombotik ajanlar- Heparin hariç plateletagregasyon inhibitörleri

ATC Kodu:B01A C17

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

Tirofiban hidroklorür 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, tirofiban hidroklorürün plazmadaki konsantrasyonuyla paraleldir.

Hedef popülasyonda, önerilen tirofiban hidroklorür dozu fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte, hastaların %93'ünde *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunda %70'den fazla (ortalama %89) inhibisyon sağlanmış ve kanama süresini infüzyon sırasında 2.9 kat uzatmıştır. İnhibisyon 30 dakikalık yükleme infüzyonuyla hızla sağlanmış ve infüzyon süresince devam etmiştir.

PRISM-PLUS Çalışması

Çift kör, çok merkezli, kontrollü PRISM-PLUS çalışması; kararsız anjina (UA) veya Q dalgası oluşturmamış miyokard infarktüsü (NQWMI) hastalarda; tirofiban ve fraksiyonlanmamış heparinin (n=773) etkinliğini, fraksiyonlanmamış heparin (n=797) ile karşılaştırmıştır.

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 hastalara ASA uygulaması yapılmıştır. 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 tirofibana devam edilmiştir.

Tirofiban ortalama 71.3 saat boyunca infüzyonla verilmiştir.

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

Grupta yaş ortalaması 63 olup hastaların %32'si kadındır. Başlangıçta hastaların yaklaşık %58'inde ST segment depresyonu, %53'ünde T-dalgası inversiyonları vardır; hastaların %46'sında kardiyak enzimler yükselmiştir. Çalışma sırasında hastaların yaklaşık %90'ına koroner anjiyografi, %30'una erken anjiyoplasti ve %23'üne erken koroner arter bypass cerrahisi uygulanmıştır.

Primer sonlanım noktasında, kombine sonlanım noktası için tirofiban hidroklorür grubunda %32 risk azalması (RR) (%12.9'a karşı 17.9) gözlenmiştir. Bu, tedavi edilen 1000 hastada yaklaşık 50 olayın önlenmesini temsil etmektedir. Primer sonlanım noktası sonuçlarının esas olarak miyokard enfarktüsü ve refrakter iskemik durumların gerçekleşmesine bağlı olduğu gözlenmiştir.

30 gün sonra kombine sonlanım noktası (ölüm/miyokard enfarktüsü/refrakter iskemi durumları/kararsız anjina nedeniyle yeniden giriş) RR'sı %22 olarak bulunurken (%18.5'e karşı %22.3) bu değer 6 ayın sonunda %19 azalmıştır (%22.7'e karşı %32.1).

En sık kullanılan çift kombine sonlanım noktası (ölüm/miyokard enfarktüsü) açısından 7. gün, 30. gün ve 6. aydaki sonuçlar şöyledir: 7. günde tirofiban grubundaki RR %43 olarak bulunurken (%4.9'a karşı %8.3), bu değer 30. günde %23 (%8.7'e karşı %11.9) ve 6 ayın sonunda %23 olmuştur (%12.3'e karşı %15.3).

Tirofiban hidroklorür alan hastalarda miyokard enfarktüsü insidansındaki azalma tedavinin erken döneminde ortaya çıkmıştır (ilk 48 saatte) ve bu azalma mortalite üzerinde anlamlı bir etki olmaksızın 6 ay devam etmiştir.

Hastaneye ilk yatış sırasında anjiyoplasti/aterektomi yapılan hastaların %30'unda, 30 gün "primer sonlanım noktası" için RR %46 (%8.8'e karşı %15.2) ve "miyokard enfarktüsü veya ölüm" için RR %43'tür (%5.9'a karşı %10.2).

Tirofiban hidroklorürün güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, tirofiban ile enoksaparinin (n=315) birlikte uygulanması kararsız anjina ve Q dalgalı olmayan miyokard enfarktüsüyle başvuran hastalarda tirofiban hidroklorür ile fraksiyonlanmamış heparinin (n=210) birlikte uygulanmasıyla karşılaştırılmıştır. Tirofibanın 30 dakikalık yükleme dozundan (0.4 µg/kg/dk) sonra 108. saate kadar 0.1 µg/kg/dk idame infüzyonu uygulanmıştır.

Enoksaparin grubuna randomize edilen hastalara en az 24 saat ve en fazla 96 saat boyunca 12 saatte bir subkütan enjeksiyonla 1.0 mg/kg enoksaparin uygulanmıştır. Fraksiyonlanmamış heparin grubunda bulunan hastalara i.v.olarak bolus 5000 ünite fraksiyonlanmamış heparin dozunun ardından en az 24 saat ve en fazla 108 saat boyunca idame dozu olarak infüzyonla 1000 ünite/saat ilaç uygulaması yapılmıştır. Toplam TIMI kanama oranı tirofiban/enoksaparin grubunda %3.5 ve tirofiban/fraksiyonlanmamış heparin grubunda %4.8'dir. Enoksaparin grubuna randomize edilen hastalarda kutanöz ve oral kanamalar fraksiyonlanmamış heparin grubuna yerleştirilen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta görülmüştür. Kateter bölgesindeki kanamalar enoksaparin grubunda fraksiyonlanmamış heparin grubuna göre daha yaygındır. Enoksaparin grubuna randomize edilen ve daha sonra PCI yapılması gereken hastalar işlem esnasında fraksiyonlanmamış heparin tedavisine geçirilmiştir ve doz 250 saniye veya daha yüksek ACT'yi sürdürmek için titre edilmiştir. İki grup arasında kutanöz kanama oranları bakımından anlamlı fark olmasına karşın (enoksaparin fraksiyonlanmamış heparine geçen grupta %29.2 ve fraksiyonlanmamış heparin grubunda %15.2), hiçbir grupta TIMI majör kanamaları görülmemiştir (Bknz. Bölüm 4.4.). Tirofiban hidroklorür ile enoksaparin kombinasyonunun etkililiği belirlenmemiştir.

Tirofiban tedavisinden en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek olan hastalardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Tirofiban plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz. 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 geldiğini 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 250ml/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 genç hastalara (≤ 65 yaş) göre yaklaşık %25 daha düşüktür.

Irk:

Farklı etnik kökene sahip 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 bulunmamaktadır..

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 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 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 incelenmiş ve tirofiban ile fraksiyonlanmamış heparin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında tirofibanın klerensi bakımından hiçbir fark gözlenmemiştir.

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.

Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sitrik asit

Trisodyum Sitrat Dihidrat

Enjeksiyonluk su

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlik

Diazepam ile geçimsizlik saptanmıştır. Dolayısıyla ROFİSTAT ve diazepam aynı i.v. hat içinde uygulanmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Çözelti 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.

Çözelti %0,9'luk serum fizyolojik ve %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltebilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

Ürünü dondurmuyunuz. Işıktan korumak için flakonu dış kartonu içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml'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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

INC Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

M.Nesih Özmen Mah. Ceviz Sok. 3/B 34173

Telefon : (0 212) 637 49 10

Faks : (0 212) 637 49 15

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/890

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ