

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AGGRASTAT 0.25 mg/ml concentrate for solution for infusion
АГРАСТАТ 0,25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

AGGRASTAT се доставя като стерилен концентриран разтвор за интравенозно приложение след разреждане.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

В комбинация с хепарин AGGRASTAT е показан при болни с нестабилна стенокардия или не-Q миокарден инфаркт за профилактика на пристъпи на исхемия, както и при пациенти с ИБС, на които предстои коронарна ангиопластика или атеректомия с цел предотвратяване на усложненията на исхемичната болест на сърцето, свързани с внезапно запушване на третирания коронарна артерия. (вж точки 4.2 и 5.1)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди използване флаконът с AGGRASTAT концентрат за инфузионен разтвор (концентрат) трябва да се разреди (вж Инструкции за употреба).

AGGRASTAT е предназначен единствено за интравенозно приложение със стерилна инфузионна система. AGGRASTAT може да се прилага едновременно с хепарин през същия венозен път.

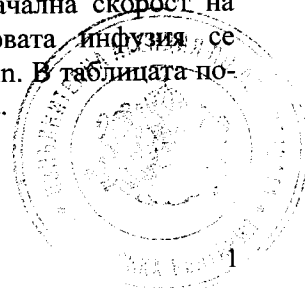
Препоръчва се приложението на AGGRASTAT да става с помощта на калибрирано инфузионно устройство. Трябва да се внимава да се избягва продължителна инфузия за насищане. Дозата на струйното инжектиране, както и скоростта на вливане трябва да се изчисляват въз основа на телесното тегло.

При липса на противопоказания по време на клиничните проучвания болните получаваха аспирин.

Нестабилна стенокардия и не-Q инфаркт на миокарда

AGGRASTAT трябва да се прилага интравенозно заедно с хепарин с начална скорост на вливане 0,4 микрограма/kg/min за 30 минути. След изтичане на първата инфузия се продължава приложението на AGGRASTAT със скорост 0,1 микрограма/kg/min. В таблицата по-долу са дадени указания за коригиране на дозата според теглото на пациента.

МК0383-BGR-2010-001510	
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900200
Разрешение №	10564 / 23.08.2010
Одобрение №	/



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

AGGRASTAT за интравенозно приложение трябва първо да се разрежи до необходимата концентрация, както е обяснено в Препоръки при употреба

Тегло на пациента в кг	Повечето пациенти		Тежка бъбречна недостатъчност	
	30 минутна натоварваща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	30 минутна натоварваща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

В проучването, при което се доказва ефикасността на препарата, инфузията с AGGRASTAT в комбинация с хепарин бе с продължителност от 48 до 108 часа средно, пациентите са получавали AGGRASTAT в продължение на 71,3 часа. Вливането може да се продължи и по време на ангиографското изследване и трябва да продължава до 12-24 часа след ангиопластиката или атеректомията. Артериалните катетри трябва да се отстранят при активирано време на съсирване под 180 сек. или 2-6 часа след преустановяване на инфузията с хепарин. (Вж Фармакодинамични свойства)

Ангиопластика/атеректомия

При болните, при които AGGRASTAT се прилага по повод на ангиопластика/атеректомия, препаратът се влива венозно заедно с хепарин, като в началото се вливат струйно 10 микрограма/kg за 3 минути и се продължава с поддържаща дозировка от

0,15 микрограма/kg/min. (Вж Фармакодинамични свойства) В таблицата по-долу са дадени указания за коригиране на дозата според теглото на пациента:

AGGRASTAT за интравенозно приложение трябва първо да се разрежи до необходимата концентрация, както е обяснено в Препоръки при употреба

Тегло на пациента в кг	Повечето пациенти		Тежка бъбречна недостатъчност	
	Първоначална болус доза за 3 min (ml)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)	Първоначална болус доза за 3 min (ml)	Поддържаща инфузия – скорост на вливане (ml/hr)
30-37	7	6	4	3
38-45	8	8	4	4
46-54	10	9	5	5
55-62	12	11	6	6
63-70	13	12	7	6
71-79	15	14	8	7
80-87	17	15	9	8
88-95	18	17	9	9
96-104	20	18	10	9
105-112	22	20	11	10
113-120	23	21	12	11
121-128	25	23	13	12
129-137	26	24	13	12
138-145	28	26	14	13
146-153	30	27	15	14

Поддържащата инфузия с AGGRASTAT се продължава 36 часа. След завършване на операцията трябва да се преустанови вливането на хепарин и артериалните катетри да се отстранят след като активираното време на съсирване на пациента спадне < 180 сек.

Болни с напреднала бъбречна недостатъчност

Както е показано в таблиците по-горе, при болни с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) дозата на AGGRASTAT трябва да се намали с 50 %. (Виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Напреднала

бъбречна недостатъчност и Фармакодинамични свойства и Фармакокинетични свойства, Особености при различните пациенти, Бъбречна недостатъчност.)

Други групи пациенти

Не се налага промяна в дозировката при възрастни болни или при жени.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Преди употреба препаратите за парентерално приложение трябва да се огледат за мътнини и промяна в цвета, стига флаконът и разтворът да го позволяват.

Флаконът AGGRASTAT (концентрат) трябва да се разрежи преди употреба (Вж раздел 6.6)

4.3. Противопоказания

AGGRASTAT е противопоказан при болни със свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

Тъй като потискането на тромбоцитната агрегация увеличава риска от кървене, AGGRASTAT е противопоказан при болни с активни кръвоизливи от вътрешните органи; анамнеза за вътречерепни кръвоизливи, вътречерепни тумори, артериовенозни малформации или аневризми и при болни, при които има данни за тромбоцитопения, настъпила след предишно приложение на AGGRASTAT.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

AGGRASTAT трябва да се използва внимателно при следните пациенти:

- скорошен (преди по-малко от 1 година) кръвоизлив от стомашно-чревния тракт или клинично значимо кървене от пикочо-половите пътища
- установена коагулопатия, болести на тромбоцитите или анамнеза за тромбоцитопения
- тромбоцитен брой $< 150\,000$ клетки/ mm^3
- анамнеза за мозъчно-съдова болест през последната една година
- голяма оперативна интервенция или тежка телесна травма през последния месец
- скорошна епидурална интервенция
- анамнеза, симптоми или обективни данни за аортна дисекция
- високостепенна неконтролирана артериална хипертония (сistolно артериално налягане > 180 mmHg и/или диастолно > 110 mmHg)
- остър перикардит
- ретинопатия с хеморагии
- хронична хемодиализа

Предпазване от кръвоизливи

Тъй като AGGRASTAT потиска тромбоцитната агрегация, трябва да се внимава при използването му заедно с други препарати, повлияващо кръвосъсирването. Безопасността на AGGRASTAT при съвместно приложение с тромболитици не е установена.

По време на лечението с AGGRASTAT болните трябва да се наблюдават за евентуално кървене. Ако е необходимо лечение по повод на настъпил кръвоизлив, трябва да се обсъди спиране на препарата. Може да се помисли и за кръвопреливане.

Докладвани са случаи на фатални кръвоизливи (Виж Нежелани лекарствени реакции)

Достъп през бедрената артерия: AGGRASTAT предизвиква леко увеличение на кървенето, особено на мястото на поставяне на феморален катетър. Трябва да се използват техниките за поставяне на феморален катетър, при които се пунктира само предната стена на бедрената

артерия, и да се избягва методът на Seldinger за достъп на катетъра. След отстраняване на катетъра трябва да се осигури добра хемостаза и последващо наблюдение на болния.

Лабораторно проследяване: Необходимо е проследяване на броя на тромбоцитите, хемоглобина и хематокрита преди лечението, в първите 6 часа след струйното вливане на препарата и поне ежедневно докато трае лечението с AGGRASTAT (или по-често при данни за значимо спадане на стойностите на наблюдаваните показатели). Следва да се има предвид, проследяването броя на тромбоцитите да започне от по-рано при пациенти, които преди това са получавали антагонисти на GP IIb/IIIa рецепторите. Ако тромбоцитите на болния спаднат $< 90\,000$ клетки/ mm^3 , трябва да се изследват повторно за изключване на псевдотромбоцитопения. Ако тромбоцитопенията се потвърди, лечението с AGGRASTAT и хепарин трябва да се спре и болният да се наблюдава и лекува както е необходимо.

Освен това, преди започване на лечението следва да се определи активираното парциално тромбопластиново време (АПТВ) и антикоагулантните ефекти на хепарина следва да се проследяват внимателно чрез повторни изследвания на АПТВ и според това да се коригира дозата му (вж. Дозировка и начин на употреба). Потенциално живото – застрашаващо кървене може да настъпи особено, когато хепарин се прилага съвместно с други продукти, засягащи хемостазата, каквито са GP IIb/IIIa рецепторните антагонисти.

Напреднала бъбречна недостатъчност

По време на клиничните проучвания при болните с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) се установи и понижен клирънс на AGGRASTAT. При тези пациенти дозата на AGGRASTAT трябва да се намали (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

AGGRASTAT е проучван на фона на стандартна терапия с аспирин и хепарин.

Използването на AGGRASTAT в съчетание с хепарин и аспирин е свързано с по-висока честота на кръвоизливите, отколкото само на аспирин и хепарин (вж. точка 4.8). Трябва да се внимава, когато се използва AGGRASTAT заедно с други повлияващи хемостазата препарати (напр. warfarin) (вж. точка 4.4 (Предпазване от кръвоизливи)).

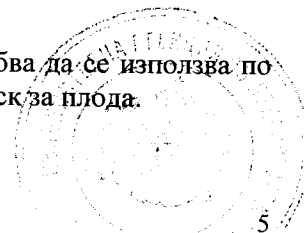
В клинични проучвания AGGRASTAT е използван заедно с бета-блокери, калциеви антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и нитропрепарати без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

В една подгрупа пациенти ($n = 762$) в проучването PRISM (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management) беше сравнен плазменият клирънс на тирофибан при болни, получавали изброените по-долу медикаменти, и при болни, не получавали тези лекарства. Не е установено клинично значимо повлияване на плазмения клирънс на тирофибан от следните препарати: ацебутолол, ацетаминофен, алпразолам, амлодипин, аспирин, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, дигоксин, дилтиазем, натриев докузат, еналаприл, фуросемид, глибурид, хепарин, инсулин, изосорбид, левотироксин, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитропрепарати, омепразол, оксазепам, калиев хлорид, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукралфат и темазепам.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма добре контролирани проучвания при бременни. AGGRASTAT трябва да се използва по време на бременност само ако очакваният ефект оправдава възможния риск за плода.



Кърмене

Не е известно дали AGGRASTAT се екскретира в майчиното мляко. Тъй като с майчиното мляко се екскретират много медикаменти и поради потенциалния риск за кърмачето, трябва според нуждата от лечение за майката да се реши дали да се прекрати кърменето или да се спре лекарството.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че AGGRASTAT повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакцииКървене

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечението с AGGRASTAT в съчетание с аспирин и хепарин е кървенето (съобщавано обикновено като сълзящо или слабо).

По-долу е дадена честотата на големите и малки кръвоизливи според критериите на TIMI** , наблюдавани по време на проучванията PRISM PLUS (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management - Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) и RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcome and Restenosis):

Кървене:	PRISM PLUS [†] (UAP/Non-Q-Wave MI Study)		RESTORE [†] (Angioplasty/Atherectomy Study)	
	AGGRASTAT+хепарин (n = 773) %	Хепарин (n = 797) %	AGGRASTAT+хепарин (n = 1071) %	Хепарин (n = 1070) %
Голям кръвоизлив (TIMI критерии) [‡]	1,4	0,8	2,2	1,6
Малък кръвоизлив (TIMI критерии) [§]	10,5	8,0	12,0	6,3
Кръвопреливане	4,0	2,8	4,3	2,5

[†] При липса на противопоказания пациентите получаваха аспирин.

[‡] Намаление на хемоглобина с > 50 g/l при липса на установен източник на кървене, вътречерепен кръвоизлив или сърдечна тампонада.

[§] Намаление на хемоглобина с > 30 g/l при кървене с известна локализация, спонтанна макроскопска хематурия, хематемеза или хемоптоз.-

**Bovill, E.G.; et al: Hemorrhagic Events during Therapy with Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator, Heparin and Aspirin for Acute Myocardial Infarction, Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial, Annals of Internal Medicine, 115 (4): 256-265, 1991.

Няма съобщения по време на проучването PRISM PLUS за случаи на вътречерепен кръвоизлив при болните на AGGRASTAT плюс хепарин или при контролната група (третирана с хепарин). Честотата на вътречерепните кръвоизливи в проучването RESTORE е 0,1 % за AGGRASTAT и хепарин и 0,3 % за контролната група (лекувана с хепарин). За PRISM PLUS честотата на съобщените случаи на ретроперитонеално кървене за комбинацията AGGRASTAT и хепарин и

на контролната група е съответно 0,0 % и 0,1 %. В проучването RESTORE честотата на съобщените случаи на ретроперитонеално кървене за групата на AGGRASTAT и хепарин и за контролната група е съответно 0,6 % и 0,3 %.

При жените и при възрастните пациенти, лекувани само с хепарин или с AGGRASTAT и хепарин се установява по-висока честота на хеморагичните усложнения, отколкото съответно при мъжете и при младите болни. Нарастването на риска от кървене при болните, лекувани с AGGRASTAT, в сравнение с риска при третираните само с хепарин обаче не се повлиява от възрастта и пола. При тези групи пациенти не се налага промяна в дозировката (вж. точка 4.2 - Други групи пациенти).

При болните, лекувани с AGGRASTAT и хепарин, се наблюдава по-често намаление на броя на тромбоцитите в сравнение с контролната група. Тези промени са обратими след спиране на лечението с AGGRASTAT. Честотата на болните, при които се наблюдава намаление на тромбоцитния брой под 90 000 клетки/mm³ е 1,5 %. Честотата на болните с намаление на тромбоцитите под 50 000 клетки/mm³ е 0,3 %. Наблюдавани са случаи с намаляване в броя на тромбоцитите при повторно приложение на GP IIb/IIIa рецепторни антагонисти при пациенти, без минала анамнеза за тромбоцитопения.

Нежелани лекарствени реакции несвързани с кървене

Най-честите нежелани лекарствени реакции вследствие на приложение на лекарството и несвързани с кървене, които са били съобщени за болните на AGGRASTAT и хепарин с честота > 1 % са гадене (1,7 %), фебрилитет (1,5 %) и главоболие (1,1 %); гадене, фебрилитет и главоболие се наблюдаваха и в контролната група с честота съответно 1,4 %, 1,1 % и 1,2 %.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции в клиничните проучвания беше сходна, независимо от расови различия на пациентите, наличие или отсъствие на артериална хипертония, захарен диабет или хиперхолестеролемия.

Общата честота на нехеморагичните нежелани лекарствени реакции беше по-висока при жените (в сравнение с мъжете) и при по-възрастните болни (в сравнение с по-младите). Честотата на нехеморагичните нежелани реакции обаче при тези групи болни беше еднаква в групите с AGGRASTAT и хепарин и само хепарин. (Вж по-горе за хеморагични нежелани лекарствени реакции.)

[Много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10) нечести (> 1/1 000, < 1/100) редки (> 1/10 000, < 1/1 000) много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)]

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: фебрилитет

Изследвания

Най-често установяваните лабораторни отклонения при пациентите, лекувани едновременно с AGGRASTAT и хепарин, са свързани с кървене. Наблюдава се намаление на стойностите на хемоглобина, хематокрита и броя на тромбоцитите. Също така се наблюдава окултна кръв в урината и изпражненията.

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са докладвани след пускане на медикамента на пазара:

Нарушения на кръвта и лимфната система

вътречерепен кръвоизлив, ретроперитонеален кръвоизлив, хемоперикард, белодробно (алвеоларно) кървене и гръбначен епидурален хематом, остро и/или тежко намаление в броя на тромбоцитите, което може да е съпроводено с тръпки, ниска температура, или усложнения с кръвоизливи.

Рядко са докладвани фатални кръвоизливи.

Нарушения на имунната система

тежки алергични реакции вкл. анафилактични реакции.

При докладваните случаи такива реакции са настъпвали през първия ден от инфузията с tirofiban, при лечение за първи път, както и при повторно приложение на tirofiban. Някои случаи са били свързани с тежка тромбоцитопения (брой тромбоцити под 10, 000/mm³)

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания се получи случайно предозиране на tirofiban в дози до 5 пъти по-високи от болусната и до 2 пъти по-високи от насищащата. Имаше случаи и до 9,8-кратно превишаване на поддържащата доза от 0,15 микрограма/kg/min.

Най-често съобщаваната проява на предозиране е кървенето. Съобщават се основно минимални кръвоизливи от кожата и лигавиците и на местата на убождане за сърдечна катетеризация (вж. точка 4.4 - Предпазване от кръвоизливи).

Предозирането на tirofiban трябва да се лекува въз основа на преценката на клиничното състояние на болния и според нуждата да се прибегне към спиране или промяна в дозирането на препарата.

AGGRASTAT може да се елиминира чрез хемодиализа.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, АТС код B01AC 17

Тромбоцитната активация, адхезия и агрегация представляват критични стъпки в образуването на артериалния тромб върху усложнената атеросклеротична плака. Образуването на тромба играе главна роля в патофизиологията на острите коронарни исхемични синдроми като нестабилната стенокардия и инфаркта на миокарда, както и на исхемичните усложнения след коронарна ангиопластика.

AGGRASTAT представлява непептиден антагонист на GP IIb/IIIa рецептора, който е основният повърхностен рецептор, ангажиран в тромбоцитната агрегация. AGGRASTAT възпрепятства свързването на фибриногена към GP IIb/IIIa и по този начин блокира тромбоцитната агрегация.

AGGRASTAT потиска мощно функцията на тромбоцитите, което се демонстрира от способността му да блокира ex vivo стимулираната от аденозиндифосфат (ADP) тромбоцитна агрегация и да удължи времето на кървене при здрави и при пациенти с исхемична болест на

сърцето. Ходът на инхибицията съвпада с профила на плазмената концентрация на продукта. След спиране на инфузията с AGGRASTAT тромбоцитната функция бързо се възстановява.

Едновременното приложение на 4-часова инфузия с AGGRASTAT в доза 0,15 микрограма/kg/min и аспирин дава очакваната почти максимална инхибиция на тромбоцитната агрегация и умерен адитивен ефект по отношение на удължаване на времето на кървене.

При болните с нестабилна стенокардия с двуфазна схема на вливане (насищаща инфузия с 0,4 микрограма/kg/min за 30 минути, последвана от поддържаща със скорост 0,1 микрограма/kg/min в продължение на 48 часа на фона на хепарин и аспирин) се постига приблизително 90 % потискане на ex vivo ADP-стимулираната тромбоцитна агрегация с 2,9-кратно удължаване на времето на кървене по време на вливането. Инхибицията беше постигната бързо с 30-минутната насищаща инфузия и се задържа през цялото време на вливането.

При болни, при които вливането с AGGRASTAT започва в началото на коронарната ангиопластика, двуфазовата инфузионна схема с AGGRASTAT (насищащо струйно вливане със скорост 10 микрограма/kg за 5 минути, последвано от поддържаща инфузия 0,15 микрограма/kg/min за 16 до 24 часа) в съчетание с хепарин и аспирин дава приблизително > 90 % инхибиране на ex vivo ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация при почти всички пациенти. Почти максималното потискане се постига бързо с 5-минутното струйно вливане и се поддържа през цялото време на приложение на препарата. След спиране на вливането с AGGRASTAT функцията на тромбоцитите се възстановява бързо до изходните нива.

Нестабилна стенокардия/Не-Q миокарден инфаркт

В многоцентровото, рандомизирано, паралелно, двойно-сляпо проучване PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management - Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) беше сравнен ефектът на AGGRASTAT и хепарин с този на хепарина при болни с документирана нестабилна ангина/не-Q миокарден инфаркт. Проучваните пациенти бяха рандомизирани или към AGGRASTAT (30-минутна насищаща инфузия с 0,4 микрограма/kg/min, последвана от поддържащо вливане с 0,1 микрограма/kg/min) и хепарин (5000 U струйно, последвани от 1000 U/h, така че да се поддържа активирано парциално тромбопластиново време около 2 пъти над контролните стойности) или само към хепарин (5000 U струйно, последвани от 1000 U/h, така че да се поддържа активирано парциално тромбопластиново време около 2 пъти над контролните стойности). Всички пациенти без противопоказания получаваха аспирин. Лечението с AGGRASTAT се включваше до 12 часа след последния стенокарден пристъп. Болните преминаха 48-часов период на стабилизиране с проучваната терапия, след което можеха да се подложат на ангиография или ангиопластика с атеректомия (ако е показана) на фона на продължаващо лечение с AGGRASTAT. Продължителността на лечението с AGGRASTAT беше обикновено между 48 и 108 часа, средно 71,3 часа. Трета група болни получаваха само AGGRASTAT (Вж описанието на PRISM [Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management] по-надолу).

Основният краен показател (primary endpoint) на проучването беше съвкупност от рефрактерна ангина, нов миокарден инфаркт и смърт 7 дни след началото на терапията с AGGRASTAT. В края на проучването се установи 31,6 % намаление на общия риск, 46,6 % намаление на риска от миокарден инфаркт и 42,8 % намаление на общия риск от миокарден инфаркт и смърт.

Ранният клиничен ефект обикновено се запазваше за повечето случаи на 30-ия ден и 6-ия месец. Общият риск на 30-ия ден бележеше намаление с 21,8 %, а общият риск от миокарден инфаркт и смърт - 29,8 %. На шестия месец общият риск беше намалял с 18,9 %, а общият риск от миокарден инфаркт и смърт - с 22,5 %.

При 30-те процента от болните в проучването PRISM PLUS, които бяха подложени на ангиопластика/атеректомия, се установи 45,7 % снижение на общия риск на 30-ия ден след манипулацията и 43,2 % редукция на риска от миокарден инфаркт и смърт.

В едно от включените в PRISM PLUS проучвания беше установено значително намаление на размера на ангиографски видимия тромб при болните, лекувани с AGGRASTAT плюс хепарин, в сравнение с тези само на хепарин. Освен това имаше подобрене и на кръвотока през засегнатите коронарни съдове.

Благоприятният ефект от приложението на AGGRASTAT персистираше в PRISM PLUS независимо от пола или възрастта.

Ефектът от AGGRASTAT ($n=1616$) и от хепарин при болни с нестабилна ангина/не-Q инфаркт на миокарда се сравнява в рандомизираното, паралелно, двойно-сляпо проучване PRISM. Беше установено значително общо намаление на неблагоприятните изходи (рефрактерна исхемия, миокарден инфаркт или смърт) след 48-часова инфузия с AGGRASTAT. Изходът на 30-ия ден беше съпоставим с този при болните само на хепарин. Смъртността обаче беше значително по-ниска от тази при групата на хепарин. В изследването PRISM-PLUS групата само на AGGRASTAT отпадна след междинен анализ, направен от Комитета за наблюдение на безопасността, поради повишена смъртност към седмия ден. Обобщените данни обаче от тези две проучвания показват, че ефектът на лечението с AGGRASTAT като монотерапия върху смъртността (на 7 и 30 ден) е съпоставим с този на монотерапията с хепарин.

Ангиопластика/атеректомия

RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, обхващащо 2141 болни, подлежащи на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) или атеректомия до 72-ия час след постъпване по повод на нестабилна стенокардия или остър инфаркт на миокарда. В това изследване болните бяха рандомизирани към AGGRASTAT (струйно 10 микрограма/kg за 3 минути, последвано от поддържащо вливане със скорост 0,15 микрограма/kg/min в продължение на 36 часа) или към плацебо. Всички болни получаваха аспирин и хепарин.

Основният краен показател (primary endpoint) на проучването включваше всички смъртни случаи, нефатални миокардни инфаркти и всички повторни реваскуларизационни манипулации (поставяне на коронарен байпас, повторна ангиопластика на обработвания съд или спешно коронарно протезиране) поради остра оклузия или рецидивираща исхемия до 30 дни след започване на лечението с проучвания препарат. Като се имат предвид всички реваскуларизации на 30-ия ден, общият риск от настъпване на отчитаните събития беше намален със 17 % ($p = 0,169$). На втория и седмия ден след ангиопластиката обаче се отчете значително намаление на риска съответно с 38,4 % ($p = 0,004$) и 28,2 % ($p = 0,023$). Освен това, анализът само на спешните реваскуларизации като част от общия риск на тридесетия ден показва намаление с 24,3 % ($p = 0,052$).

Благоприятният ефект на AGGRASTAT в проучването RESTORE персистираше независимо от възрастта и пола на пациентите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Tirofiban не се свързва в голяма степен с плазмените белтъци и при плазмени нива между 0,01 и 25 микрограма/ml белтъчното свързване не зависи от концентрацията. Свободната фракция в

човешката плазма е 35 %. Равновесният обем на разпределение на препарата се движи между 22 и 42 литра. Tirofiban преминава плацентата при плъхове и зайци.

Биотрансформация

Изследване с tirofiban белязан с ^{14}C показва, че основно в урината и фецеса се отделя непроменен tirofiban. Циркулиращата плазмена радиоактивност е също предимно от непроменен препарат (до 10 часа след приложението). Тези данни говорят за ограничено метаболизиране на tirofiban.

Елиминиране

След венозно инжектиране на белязан с ^{14}C tirofiban на здрави 66 % от активността се отделя с урината и 23 % с изпражненията. Общо се отделя около 91 % от активността. За елиминирането на tirofiban допринасят както бъбречната, така и жлъчната екскреция.

Плазменият клирънс на tirofiban при здрави е от 212 до 314 ml/min. Бъбречният клирънс съставлява 39 до 69 % от плазмения. Плазменият полуживот на препарата е от 1,4 до 1,8 часа.

При пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС), плазменият клирънс на tirofiban варира от 152 до 267 ml/min. Бъбречният клирънс се изчислява на 39 % от плазмения. Времето на полуелиминиране варира от 1.9 до 2.2 часа.

При плъхове tirofiban се излъчва в кърмата.

Особености според пациентите

Пол

Плазменият клирънс на tirofiban при болни с ИБС не се влияе от пола.

Болни в напреднала възраст

При възрастни болни (над 65 г) плазменият клирънс на tirofiban намалява с около 19 до 26 % в сравнение с младата възраст (под 65 г).

Раса

Не са установени расови различия в плазмения клирънс на препарата.

Чернодробна недостатъчност

При болни с лекостепенна до умерена чернодробна недостатъчност плазменият клирънс на tirofiban не се променя значително в сравнение със здрави.

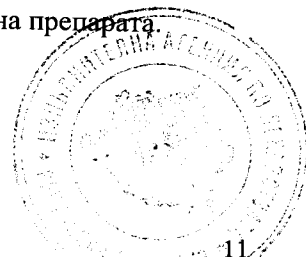
Бъбречна недостатъчност

При болни с креатининов клирънс <30 ml/min, включително болни за хемодиализа, плазменият клирънс на tirofiban намалява клинично значимо ($>50\%$) (Вж Дозировка и начин на приложение, Болни с напреднала бъбречна недостатъчност). Tirofiban се отделя при хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасността

Няма установени данни, които да възпрепятстват клиничното приложение на препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. Списък на помощните вещества

В един милилитър AGGRASTAT Concentrate for infusion се съдържат следните помощни вещества:

анхидрат на лимонената киселина

натриев цитрат дихидрат

натриев хлорид.

pH на разтвора е между 5,5 и 6,5 и е коригирано със солна киселина (Hydrochloride Acid) и/или натриев хидроксид (Sodium hydroxide).

6.2 Несъвместимости

AGGRASTAT не трябва да се прилага през същия венозен път използван за диазепам.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 15-30°C. Да не се замразява. Да се пази от пряка светлина.

6.5 Данни за опаковката

50 ml Тип I стъклен флакон с бромобутилова гумена запушалка – West 4405/50, тип S- 63 или West 4416/50, Тип S-63.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. От банка 250 ml стерилен 0,9 % физиологичен серум или 5 % глюкозен разтвор изтеглете 50 ml и ги заместете със 50 ml AGGRASTAT (един флакон от 50 ml), за да получите разтвор с концентрация 50 µg/ml. Преди вливане разклатете добре.
2. Изчислете необходимата доза според указанията по-горе.
3. Неизползваният разтвор следва да се изхвърли.

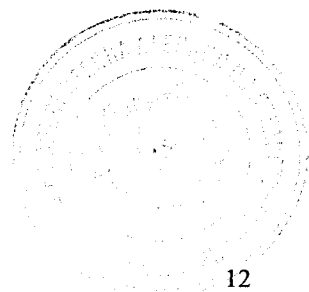
AGGRASTAT може да се прилага през същия венозен път използван за atropine sulfate, donutamine, dopamine, epinephrine HCl, furosemide, lidocaine, midazolam HCl, morphine sulfate, nitroglycerin, potassium chloride, propranolol HCl и PEPCID (famotidine) за инжекционно приложение. AGGRASTAT не трябва да се прилага през същия венозен път използван за диазепам.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Iroko Cardio (UK) Ltd.
201 Bishopsgate,
London, EC2M 3AF,
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



9900200

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

13.07.1999

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

