

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*), еквивалент 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 разрежи (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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9900 200

Разрешение № 11 - 9725 / 31 05 2010

Одобрение № /

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

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

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

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 тромбoplastиново 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 тромбoplastиново време около 2 пъти над контролните стойности). Всички пациенти без противопоказания получаваша 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 получаваша 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

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.

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