

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN ADI

TİROSTU® 12,5 mg/50 ml IV konsantre infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tirofiban hidroklorür monohidrat 0,281 mg/ml (0,25 mg tirofiban eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat 1,560 mg/ml
Sodyum hidroksit km (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon solüsyonu

TİROSTU seyreltilmek için hazırlanmış konsantre, steril, renksiz bir çözelti olup 50 ml'lik flakonlarda kullanıma sunulmuştur

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİROSTU kararsız anjina veya Q dalgası oluşturmeyan 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.

TİROSTU 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).

TİROSTU 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.

TİROSTU kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

Pozoloji:

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

TİROSTU Konsantresi, *Kullanım Talimatları* kısmında belirtildiği üzere, TİROSTU 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	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı	İdame İnfüzyon Hızı	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı	İdame İnfüzyon Hızı	Bolus	İdame İnfüzyon	Bolus	İdame İnfüzyon
Ağırlığı (Kg)	(ml/saat)	(ml/saat)	(ml/saat)	(ml/saat)	(ml)	Hızı (ml/saat)	(ml)	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:

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, TİROSTU 30 dakika süreyle 0,4 mikrogram/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, TİROSTU'a 0,1 mikrogram/kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. TİROSTU fraksiyonlanmamış heparin (genellikle TİROSTU tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 5000 ünite (U), daha sonra normalin yaklaşık iki katı tutulması gerekli aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek, yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir) ve kontrendike olmadıkça ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

Perkütan Koroner Girişim (PKG) yapılan hastalar: 3 dakikalık bir sürenin üzerinde 25 mikrogram/kg başlangıç bolusu kullanan sonrasında dakikada 0,15 mikrogram/kg bir hızda

18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar kesintisiz infüzyon olacak şekilde verilen tirofiban tedavisi ile klinik etkinlik göstermiştir. TİROSTU fraksiyonlanmamış heparin ve kontrendike olmadığı sürece ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan (bkz. Bölüm 5.1) oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

TİROSTU tedavisine başlama ve tedavi süresi

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, tanı konmasıyla beraber dakikada 0,4 mikrogram/kg TİROSTU yükleme dozu başlatılmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir. TİROSTU ve fraksiyonlanmamış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjiyoplasti/aterektomiden sonra en az 12 saat ve en fazla 24 saat idame ettirilmelidir. Hasta klinik yönden stabilize olduğunda ve tedavi eden hekim tarafından hiçbir koroner girişim prosedürü planlanmıyorsa, infüzyon kesilmelidir. Tüm tedavi süresi 108 saati aşmamalıdır.

NSTE-AKS tanısı konan ve invaziv bir yol ile tedavi edilen hastada tanıdan sonraki 4 saat içinde anjiyografi çekilirse, PKG'nin başlangıcında, 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar süren, 25 mikrogram/kg TİROSTU 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 değer in yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi sürdürmek için titre edilir.

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

Bu ilaca en azından TİROSTU 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:

TİROSTU 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 mikrogram /ml konsantrasyonuna ulaşmak için bunun yerine 50 ml TİROSTU (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.

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

TİROSTU'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) TİROSTU 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 TİROSTU ile tedavi deneyimi yoktur; dolayısıyla bu hastalarda TİROSTU kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

TİROSTU, 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 TİROSTU 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/mm³), 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 uyarılar ve kullanım önerileri

TİROSTU'nun fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez. TİROSTU'nun enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). TİROSTU'nun enoksaparin ile birlikte uygulanması, TİROSTU 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 TİROSTU ve enoksaparinin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış gözardı edilemez. TİROSTU ile enoksaparin kombinasyonunun etkinliği belirlenmemiştir. TİROSTU'nun diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlilik ve etkinliği araştırılmamıştır.

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

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

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

Trombolitik tedavinin endike olduğu hastalarda (örn., EKG'de yeni patolojik Q dalgaları veya yükselmiş ST segmentleri veya sol dal bloğu ile birlikte akut transmural miyokard enfarktüsü) TİROSTU ile tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla bu durumlarda TİROSTU 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 TİROSTU infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

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

Diğer dikkat edilecek hususlar ve ölçümler

TİROSTU'nun tekrarlanan uygulamaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

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

TİROSTU aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

- Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az),
- TİROSTU uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen bir damara giriş,
- Yakın tarihte epidural prosedür (lumbar ponksiyon ve spinal anestezi dahil),
- Ağır akut veya kronik kalp yetmezliği,
- Kardiyojenik şok,
- Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği,
- Trombosit sayısı $<150.000 \text{ mm}^3$, bilinen koagülopati, trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombositopeni hikayesi,
- Hemoglobin konsantrasyonu $<11 \text{ g/dl}$ veya hematokrit $< \%34$.

Tiklopidin, klopidoğrel, adenozin, dipiridamol, sulfipirazon ve prostasiklin ile eş zamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Doza bağlı etkinlik

Tirofibanın 10 mikrogram/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 hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle TİROSTU 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 $<60 \text{ ml/dak}$) TİROSTU tedavisi sırasında kanama için dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde TİROSTU dozu düşürülmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2)

Femoral artere giriş

Tirofiban tedavisi sırasında kanama oranları anlamlı olarak artar; bu artış özellikle femoral

arter bölgesinde kateter kılıfının girdiği yerde olmaktadır. Damara girerken sadece femoral arterin ön duvarının delinmesine dikkat edilmelidir. Arter kılıfları pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde çıkarılabilir (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

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

Genel Hemşirelik bakımı

TİROSTU 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.

Laboratuvardeğerlerinin takibi

TİROSTU tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Daha sonra tedaviye başladıktan sonraki 2-6 saatte ve ardından tedavi boyunca en azından her gün bu kontroller yapılmalıdır (veya belirgin bir azalma kanıtı varsa daha sık aralıklarla). Daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri alan hastalarda (çapraz reaksiyon gelişebilir), trombosit sayısı derhal ölçülmelidir (örn., tekrar kullanımdan sonra uygulamanın ilk saatinde) (ayrıca Bkz. Bölüm 4.8). Trombosit sayısı 90.000/mm³'ün altına düşerse, psödotrombositopeniyi dışlamak için ek trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni doğrulanırsa TİROSTU ve heparin kesilmelidir. Hastalar kanama yönünden izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.9).

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

Bu tıbbi ürün 50 mL'lik flakonda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

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.

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

TİROSTU'nun fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidoğrel'in eşzamanlı kullanımıyla, sadece fraksiyonlanmamış heparin, ASA ve klopidoğrel'in beraber kullanılmasında benzer bir kanama insidansı vardır (bölüm 4.4 ve 4.8'e de bakınız).

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

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

TİROSTU, trombolitik tedavide [TİROSTU 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 TİROSTU kullanımıyla ilişkili yeterli deneyim yoktur, ancak kanama riskinde artıştan kuşulanılmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik Dönemi

TİROSTU 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 TİROSTU 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

TİROSTU'nun 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 üzerine etkiler

TİROSTU'nun araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tirofibanın heparin, aspirin ve diğer oral anti-trombosit ajanlarla birlikte kullanıldığında bildirilen en yaygın yan etki genellikle hafif mukokütanöz veya kateterizasyon yerinde kanamayı içeren kanama idi. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniyal, hemoroidal kanama, spinal bölgede epidural hematoma kanama, hemoperikardiyum, pulmoner (alveoler) hemoraji bildirilen istenmeyen etkilerdendir. Tirofibanın pivot çalışmalarında TIMI majör ve intrakraniyal kanama sırasıyla $\leq 2,2$ ve $< 0,1$ idi. En ciddi yan etki fatal kanama idi. TİROSTU'nun uygulandığı pivot çalışmalarda heparin ve Tirofiban ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde trombositopeni (trombosit sayısı $< 90.000 \text{ mm}^3$) gelişmiştir. şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $< 50.000 \text{ mm}^3$) insidansı % 0,3 olarak bildirilmiştir. Tirofiban ve heparin ile ilişkili olarak en sık görülen kanama dışındaki istenmeyen olaylar; ilaç reaksiyonları (insidans > 1), bulantı (%1,7), ateş (%1,5), ve baş ağrısıdır (%1,1).

Tablo 1, pazarlama sonrası deneyimler ile bildirilen yan etkilerin yanı sıra klinik çalışmalardan elde edilen deneyimlere dayalı yan etkileri listelemektedir. Organ sistemi sınıfları içerisinde, yan etkiler aşağıdaki kategorileri kullanan sıklık başlıkları altında listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ 'den $< 1/10$ 'a); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ 'den $< 1/100$ 'e); seyrek ($\geq 1/10.000$ 'den $< 1/1.000$ 'e); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası vakalar büyüklüğü belirli olmayan bir popölasyondan gelen spontan raporlardan elde edildiğinden, doğru insidansları belirlemek mümkün değildir. Bu yüzden, bu yan etkilerin sıklığı bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 1: Klinik çalışmalardaki ve pazarlaması sonrası elde edilen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıflaması	Çok Yaygın	Yaygın	Seyrek	Bilinmeyen
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Trombosit sayımında akut ve/veya ciddi azalma $< 20.000 \text{ mm}^3$
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı			İntrakraniyal kanama, Spinal epidural hematoma

Kardiyak hastalıklar				Hemoperikardiyum
Vasküler hastalıklar	Hematom			
Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Hemoptizi, epistaksis		Pulmoner (alveolar) hemoraji
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Oral hemoraji, gingival hemoraji	GI hemoraji, hematomez	Retroperitoniyal kanama
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ekimoz			
Böbrek ve idrar yolları hastalıkları		Hematüri		
Genel ve uygulama bölgesi ile ilgili bozukluklar		Ateş		
Hasar, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	Ameliyat sonrası hemoraji*	İntravasküler giriş bölgesinde hemoraji		
Araştırma bulguları	Dışkıda veya idrarda gizli kan	Hematokrit ve hemoglobinde azalma, TS <90.000 mm ³	TS <50.000mm ³	

Kanama

Tirofiban 0,4 mikrogram/kg 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 kullanıldığı PRISM-PLUS çalışmasında, TIMI kriterlerine göre majör kanama insidansı heparin ile beraber verilen Tirofiban için %1,4 ve tek başına heparin için %0,8 dir. TIMI minör kanama insidansı heparin ile beraber verilen Tirofiban için %10,5 ve tek başına heparin için %8,0 dir. Kan nakli yapılan hastaların yüzdeleri heparin ile beraber verilen Tirofiban için %4,0 ve tek başına heparin için %2,8 dir.

ADVANCE çalışmasından elde edilen veriler, Tirofibanın 25 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. Tirofibanın 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 kibunlar; üşüme, düşük dereceli ateş veya kanama

komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir.

Alerjik reaksiyonlar

Anafilaktik 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 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 mikrogram/kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1,2 mikrogram /kg/dk dozu ile görülmüştür. 1,47 mikrogram/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, TİROSTU infüzyonu kesilmelidir. Kan ve /veya trombosit transfüzyonları da düşünülmelidir. TİROSTU 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:B01AC17

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 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'den fazla (medyan %89) inhibisyon sağlamış ve kanama süresini infüzyon sırasında 2,9 kat uzatmıştır. İnhibisyon 30 dakikalık yükleme infüzyonuyla hızla sağlanmış ve infüzyon süresince devam etmiştir.

Tirofibanın 25 mikrogram/kg bolus dozu (sonrasında 18-24 saat boyunca 0,15 mikrogram/kg/dk verilen idame infüzyonu), fraksiyonlanmamış heparin ve oral antiplatelet tedavisinin varlığında, ışık transmisyon agregometri (LTA) ile ölçüldüğü üzere, tedavinin başlangıcından 15 ila 60 dakika sonra %92 ila %95 oranlarında ortalama bir azami agregasyonun ADP ile indüklenen inhibisyonunu sağlamıştır.

PRISM-PLUS Çalışması

Çift kör, çok merkezli, kontrollü PRISM-PLUS 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) etkinliğini, fraksiyonlanmamış heparin (n=797) ile karşılaştırmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavilere randomize edilmiştir:

- Tirofiban T (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 anjiyoplasti/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 iskemik, 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 1000 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 güvenlik çalışmasına dayanarak, UA (kararsız anjina) ve NQWMI (Q dalgası oluşturmayan miyokard infarktüsü) hastalarında Tirofibanın (0,4 mikrogram /kg/dk olacak şekilde 30 dakikalık yükleme dozunu takiben 108 saate kadar 0,1 mikrogram /kg/dk'lık bir idame dozu) enoksaparin ile eşzamanlı verilmesi (n=315); Tirofibanın fraksiyonlanmamış heparin ile eşzamanlı verilmesiyle (n=210) karşılaştırılmıştır. Enoksaparin grubundaki hastalara en az 24 saatlik ve azami 96 saatlik bir süre boyunca 12 saatte bir 1,0 mg/kg cilt altı enjeksiyonu yapılmıştır. Fraksiyonlanmamış heparin grubuna randomize edilen hastalara 5000 ünitelik bir intravenöz bolus ve sonrasında en az 24 saat ve azami 108 saatlik bir süre boyunca saat başına 1000 ünitelik idame infüzyonu verilmiştir. Toplam TIMI kanama oranı, tirofiban/enoksaparin grubu için %3,5 ve tirofiban/ fraksiyonlanmamış heparin grubu için %4,8 dir.

İki grup arasında cilt altı kanama oranları açısından belirgin bir fark olsa da (fraksiyonlanmamış heparine dönüşen enoksaparin 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 tirofibanın etkinliği belirlenmemiştir.

ADVANCE çalışması

ADVANCE çalışması, en az bir koroner damarda %70'den 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 güvenlik ve etkililiğini belirlemiştir. Tüm hastalar fraksiyonlanmamış heparin, asetil salisilik asit (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 güvenlik 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 Tirofibanın süregelen uygulaması ile belirgin bir şekilde azalmıştır. PKG, tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz ve absiksimab rejimlerinin karşılaştırması PKG sonrası TMPG 0/1 oranında belirgin bir farklılık olmadığını göstermiştir (%20'ye karşı %35; p=NS).

Tirofibanın 25 mg/kg bolus dozunu, absiksimab ile karşılaştıran çalışmalar yapılmış ve bunlardan n=1100 den fazla NTSC-ACE hastanın dahil olduğu çalışmada; 30. gün sonunda MACE'nin karma primer sonlanım 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, tirofibanın absiksimab'a göre daha yetersiz olduğunu gösterememiştir: Ağırlıklı olarak 30. günde 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), absiksimabın klinik açıdan ilgili sonlanım noktalarında belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Tirofiban plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmaz ve 0,01 – 25 mikrogram/ml sınırları içinde proteinlere bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır. İnsan plazmasında serbest fraksiyon % 35'tir. Tirofibanın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 30 litredir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

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

Yaşlı hastalar:

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

İrk:

Farklı etnik kökenlerden hastalarda plazma klerensinde fark saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda yürütülen klinik çalışmalar, kreatinin klerensindeki azalma derecesine bağlı olarak tirofibanın plazma klerensinde azalma olduğunu göstermiştir. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olan hastalarda (hemodiyaliz hastaları dahil)

tirofibanın plazma klerensi klinik yönden önemli derecede azalır (>%50) (Bkz. Bölüm 4.2). Tirofiban hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

Koronerarter 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 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.

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 yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksikite 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

Mannitol

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

36 aydır.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş infüzyon solüsyonu derhal kullanılmalıdır. Solüsyon hemen kullanılmayacaksa saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme

kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmış olması kaydıyla, normalde 2-8°C’de 24 saatten uzun süre saklanmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçsel İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Gebze OSB2 Mah. 1700.sok. No:1703/2 Çayırova Kocaeli

Tel: 0850 250 66 56

e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

2017/706

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ