

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АГГРАСТАТ, 0,25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тирофибан.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 0,250 мг тирофибана (в виде тирофибана гидрохлорида моногидрата).

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 12,5 мг тирофибана (в виде тирофибана гидрохлорида моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АГГРАСТАТ показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- профилактика раннего инфаркта миокарда (ИМ) у взрослых пациентов с признаками острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST-сегмента (ОКСбпST) не позднее 12 ч от последнего приступа стенокардии с изменениями электрокардиографии (ЭКГ) и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов;
- при высоком риске развития инфаркта миокарда в течение первых 3-4 дней после появления симптомов острой стенокардии, в том числе при показанном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) в ранние сроки;
- для уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента, для лечения которого показано ЧКВ.

АГГРАСТАТ применяют в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и

нефракционированным гепарином (НФГ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат предназначен только для применения в условиях стационара, под наблюдением врачей, имеющих опыт в лечении ОКС.

АГГРАСТАТ требует обязательного разведения перед применением.

Препарат следует применять вместе с НФГ и предварительным проведением пероральной антиагрегантной терапии, включая ацетилсалициловую кислоту

Режим дозирования

Пациентам, которые получают лечение с применением стратегии раннего инвазивного вмешательства по поводу ОКСбнST, но не планируется проведение ангиографии в течение периода от 4 ч до 48 ч после постановки диагноза, препарат АГГРАСТАТ вводят внутривенно с начальной скоростью инфузии 0,4 мкг/кг/мин. в течение 30 мин. По окончании начальной инфузии следует продолжить введение препарата АГГРАСТАТ в виде поддерживающей инфузии со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. АГГРАСТАТ назначают вместе с нефракционированным гепарином (НФГ) (обычно НФГ вводят внутривенно струйно по 50–60 ЕД/кг одновременно с началом терапии препаратом АГГРАСТАТ, затем примерно по 1000 ЕД/ч с титрацией по активированному тромбопластиновому времени (АЧТВ), которое должно примерно в 2 раза превышать нормальное значение) и препаратами пероральной антитромбоцитарной терапии, включая, в том числе, ацетилсалициловую кислоту, если отсутствуют противопоказания к ее применению (см. раздел 5.1).

Пациентам с ОКСбнST, которым планируется проведение ЧКВ в течение первых 4 ч после постановки диагноза или пациентам с острым ИМ

АГГРАСТАТ следует вводить в начальной болюсной дозе 25 мкг/кг в течение 3 мин, с последующей непрерывной инфузией препарата со скоростью 0,15 мкг/кг/мин в течение 12–24 ч или до 48 ч.

АГГРАСТАТ следует назначать вместе с НФГ (обычно НФГ вводят внутривенно болюсно в дозе 50–60 ЕД/кг одновременно с началом терапии препаратом АГГРАСТАТ, затем – в дозе примерно 1000 ЕД/ч под контролем АЧТВ, уровень которого не должен в 2 раза превышать норму). Одновременно перорально назначается ацетилсалициловая кислота при отсутствии противопоказаний (см. раздел 5.1). Применение этих препаратов должно быть продолжено, как минимум в течение всего времени проведения инфузии препарата АГГРАСТАТ.

Начало и продолжительность введения препарата АГГРАСТАТ

Пациентам, которые получают лечение с применением стратегии раннего инвазивного вмешательства по поводу ОКСбнST, но не планируется проведение ангиографии в течение

периода от 4 ч до 48 ч после постановки диагноза, препарат АГГРАСТАТ вводят внутривенно в нагрузочной дозе со скоростью инфузии 0,4 мкг/кг/мин сразу после постановки диагноза. Рекомендуемая длительность инфузии поддерживающей дозы должна составлять как минимум 48 ч. Инфузию препарата АГГРАСТАТ вместе с НФГ можно продолжать во время процедуры коронарной ангиографии, а также в течение как минимум 12 ч, но не более 24 ч после процедуры ангиопластики/артериоэктомии. Если пациент клинически стабилен, и его лечащий врач не планирует далее проведения процедуры коронарного вмешательства, инфузию препарата следует прекратить. Общая продолжительность лечения препаратом АГГРАСТАТ не должна превышать 108 ч.

Пациентам с ОКСбнST, которым планируется проведение ангиографии в течение первых 4 ч после постановки диагноза, введение препарата АГГРАСТАТ необходимо начинать в начале процедуры ЧКВ, с продолжением инфузии в течение 12-24 ч и до 48 ч.

Пациентам с острым ИМ, которым планируется проведение первичного ЧКВ, необходимо начать введение препарата АГГРАСТАТ в начальной болюсной дозе 25 мкг/кг незамедлительно после постановки диагноза.

Применение сопутствующей терапии (НФГ, пероральная антиагрегантная терапия, в том числе ацетилсалициловая кислота) при введении препарата АГГРАСТАТ

Лечение НФГ начинают с внутривенного болюсного введения в дозе 50-60 ЕД/кг и затем продолжают в виде поддерживающей инфузии в дозе 1000 ЕД/ч. Дозу гепарина титруют для поддержания АЧТВ примерно в 2 раза выше нормального значения.

До начала введения препарата АГГРАСТАТ все пациенты должны получать пероральные антиагреганты, включая ацетилсалициловую кислоту, но не ограничиваясь ей, если нет противопоказаний к применению соответствующих препаратов. Прием пероральных антиагрегантов следует продолжать по крайней мере в течение всего периода инфузии препарата АГГРАСТАТ.

В большинстве исследований по изучению применения тирофибана в качестве дополнения к ЧКВ в качестве пероральной антиагрегантной терапии использовали ацетилсалициловую кислоту в сочетании с клопидогрелом. Эффективность комбинации тирофибана с прасугрелом или тикагрелором не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Если требуется ангиопластика (ЧКВ), введение гепарина следует прекратить после процедуры ЧКВ, а проводники стентов следует извлечь, как только коагуляция нормализуется, например, когда активированное время свертывания будет составлять менее 180 с (обычно через 2-6 ч после прекращения введения гепарина).

Таблица 1. Указание по дозированию в зависимости от массы тела пациента

Масса тела пациента (кг)	Схема введения нагрузочной дозы 0,4 мкг/кг/мин у большинства пациентов		Схема введения нагрузочной дозы 0,4 мкг/кг/мин у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью		Схема болюсного введения дозы 25 мкг/кг у большинства пациентов		Схема болюсного введения дозы 25 мкг/кг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью	
	Скорость 30-мин инфузии в нагрузочной дозе (мл/ч)	Скорость инфузии в поддерживающей дозе (мл/ч)	Скорость 30-мин инфузии в нагрузочной дозе (мл/ч)	Скорость инфузии в поддерживающей дозе (мл/ч)	Болюс (мл)	Скорость инфузии в поддерживающей дозе (мл/ч)	Болюс (мл)	Скорость инфузии в поддерживающей дозе (мл/ч)
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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин.) дозу препарата АГГРАСТАТ следует снизить на 50% (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно, капельно.

Применять в соответствии с приведенной выше таблицей с указанием по дозированию.

Препарат АГГРАСТАТ следует вводить с помощью откалиброванного набора для инфузий, с использованием стерильного оборудования. Тирофибан предназначен только для внутривенного введения и может вводиться с НФГ через ту же инфузионную трубку. Необходимо избегать продления начальной дозы инфузии и производить корректный расчет скоростей инфузии для поддерживающей дозы на основе массы тела пациента. АГГРАСТАТ, 250 мкг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий требует обязательного разведения перед использованием. Инструкция по разведению приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тирофибану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Развитие тромбоцитопении при применении других ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов в анамнезе;

В связи с тем, что ингибирование активации тромбоцитов увеличивает риск кровотечений, тирофибан также противопоказан при:

- остром нарушении мозгового кровообращения в течение 30 дней, предшествующих предполагаемому назначению тирофибана, или геморрагический инсульт в анамнезе;
- внутримозговом образовании в анамнезе (неоплазия, артериовенозная мальформация, аневризма);
- активном или недавно перенесенном клинически значимом кровотечении (в течение 30 дней, предшествующих предполагаемому назначению тирофибана), например, желудочно-кишечном кровотечении;
- злокачественной артериальной гипертензии;
- тяжелой травме или серьезном хирургическом вмешательстве в течение 6 недель, предшествующих предполагаемому назначению тирофибана;
- тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<100000/\text{мм}^3$), нарушении функции тромбоцитов;
- нарушении свертываемости крови (например, если протромбиновое время более чем в 1,3 раза выше нормы или международное нормализованное отношение (МНО) выше нормы в 1,5 раза);
- тяжелой печеночной недостаточности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Не рекомендуется вводить тирофибан отдельно без нефракционированного гепарина.

Существует ограниченный опыт одновременного применения тирофибана с эноксапарин

(см. разделы 5.1 и 5.2). Одновременное применение тирофибана с эноксапарином увеличивает частоту кожных кровотечений и кровотечений в полости рта по сравнению с одновременным введением тирофибана и нефракционированного гепарина, однако не приводит к увеличению частоты развития кровотечений по классификации TIMI*.

Нельзя исключать повышенный риск серьезных кровотечений, связанных с одновременным введением тирофибана и эноксапарина, особенно у пациентов, получавших дополнительный НФГ при выполнении ангиографии и/или ЧКВ. Следует также отметить, что эффективность тирофибана в комбинации с эноксапарином не установлена. Безопасность и эффективность тирофибана при применении с другими низкомолекулярными гепаринами не исследовалась. Существует ограниченный опыт применения тирофибана при определенных заболеваниях и состояниях, однако в некоторых случаях предполагается повышение риска развития кровотечений. Следовательно, тирофибан не рекомендуется при таких состояниях и заболеваниях как:

- травматическая или длительная сердечно-легочная реанимация, биопсия органов или литотрипсия в течение 2-х недель, предшествующих предполагаемому назначению тирофибана;
- тяжелая травма или обширное хирургическое вмешательство в период более 6 недель, но менее 3-х месяцев до предполагаемого применения тирофибана;
- обострении язвы желудка в течение предшествующих 3-х месяцев до предполагаемого назначения тирофибана;
- неконтролируемая гипертензия (>180/110 мм рт. ст.);
- острый перикардит;
- активный васкулит или васкулит в анамнезе;
- подозрение на расслоение аорты;
- геморрагическая ретинопатия;
- скрытая кровь в кале или гематурия;
- применение у пациента тромболитической терапии (см. раздел 4.5);
- одновременное применение препаратов, значительно повышающих риск кровотечений (см. раздел 4.5).

Отсутствует опыт применения тирофибана у пациентов, которым показана тромболитическая терапия. Следовательно, применение тирофибана не рекомендуется в комбинации с тромболитической терапией.

Инфузию препарата следует немедленно прекратить, если во время ее проведения возникают обстоятельства, требующие тромболитической терапии (включая острую окклюзию во время

ЧКВ) или если пациент должен пройти экстренную операцию аортокоронарного шунтирования, или требуется проведение внутриаортальной баллонной контрпульсации.

Другие особые указания и меры предосторожности

Следует отметить, что отсутствует достаточный клинический опыт повторного или многократного применения тирофибана.

Во время лечения тирофибаном пациенты должны находиться под пристальным наблюдением медицинского персонала для контроля кровотечений. Если требуется лечение кровотечения, следует принять решение о возможном прекращении введения тирофибана (см. раздел 4.9). В случаях большого или неконтролируемого кровотечения введение тирофибана должно быть прекращено немедленно.

Препарат следует применять с особой осторожностью при следующих состояниях и в следующих группах пациентов:

- перенесенное клинически значимое кровотечение в срок менее одного года до предполагаемого применения тирофибана;
- пункция не поддающегося прижатию сосуда в течение 24 ч до начала введения тирофибана;
- недавно перенесенное эпидуральное вмешательство (включая люмбальную пункцию и спинальную анестезию);
- тяжелая острая или хроническая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- легкая или умеренная печеночная недостаточность;
- количество тромбоцитов $<150000/\text{мм}^3$, коагулопатия в анамнезе, нарушение функции тромбоцитов или тромбоцитопения в анамнезе;
- концентрация гемоглобина менее 11 г/дл или гематокрит $<34\%$;

С особой осторожностью следует применять тирофибан при одновременном применении с тиклопидином, клопидогрелом, аденозином, дипиридамолом, сульфинпразоном и простагличлином.

Пациенты пожилого возраста, пациенты женского пола и пациенты с низкой массой тела

У пациентов пожилого возраста и/или пациентов женского пола отмечалась более высокая частота осложнений в виде кровотечений, чем у пациентов молодого возраста или пациентов мужского пола соответственно. У пациентов с низкой массой тела частота кровотечений была выше, чем у пациентов с большей массой тела. По этим причинам у вышеуказанных групп пациентов тирофибан должен применяться с осторожностью, и эффекты применения гепарина должны тщательно контролироваться.

Почечная недостаточность

По данным проведенных клинических исследований, при снижении клиренса креатинина, а соответственно, при снижении клиренса тирофибана в плазме, риск развития кровотечений увеличивается. Поэтому пациенты с нарушением функции почек (клиренсом креатинина <60 мл/мин.) должны находиться под пристальным наблюдением специалистов на предмет риска развития кровотечений во время лечения тирофибаном, эффекты применения гепарина должны тщательно контролироваться. При тяжелой почечной недостаточности доза тирофибана должна быть снижена (см. раздел 4.2).

Катетер в бедренной артерии

Во время лечения тирофибаном отмечалось существенное повышение частоты кровотечений, особенно в области бедренной артерии, в которую вводится проводник для катетеризации. Следует убедиться в том, что была проколота только передняя стенка бедренной артерии. Проводники для катетеризации следует удалить из артерии при возвращении показателей свертываемости к нормальным значениям, например, когда активированное время свертывания менее 180 сек (как правило, через 2–6 ч после прекращения введения гепарина). После удаления проводника для катетеризации следует убедиться, что у пациента нормализовался гемостаз, пациент должен находиться под пристальным наблюдением специалистов.

Общий сестринский уход

Число проколов сосудов и внутримышечных инъекций должно быть уменьшено во время лечения тирофибаном. Внутривенные введения должны проводиться только на поддающихся прижатию частях тела. Все места пункций сосудов должны быть зарегистрированы и находиться под пристальным наблюдением. При применении тирофибана следует критически рассматривать необходимость использования у пациента мочевых катетеров, интубации носоглотки и применении назогастральных зондов (их количество должно быть сведено к минимуму) с учетом возможных рисков.

Контроль лабораторных показателей

Количество тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит должны измеряться до начала лечения тирофибаном, а также в течение 2–6 ч после начала терапии препаратом и как минимум один раз в сутки во время терапии (или чаще, если имеются данные о выраженном снижении указанных показателей). У пациентов, которые ранее получали антагонисты гликопротеиновых Pb/IIIa -рецепторов (может возникнуть перекрестная реактивность), следует немедленно провести контроль количества тромбоцитов, например, в течение первого часа введения препарата, в случае если препарат применяется у пациента повторно (см. раздел 4.8). Если количество тромбоцитов падает ниже $90000/\text{мм}^3$, дальнейшие подсчеты

числа тромбоцитов должны быть проведены для того, чтобы исключить псевдотромбоцитопению. В случае подтверждения тромбоцитопении, лечение тирофибаном и гепарином должно быть прекращено. Пациенты должны наблюдаться на предмет развития кровотечения и получать в случае необходимости соответствующее лечение (см. раздел 4.9). Перед лечением должно быть определено АЧТВ, следует тщательно контролировать антикоагулянтное действие гепарина путем повторных измерений АЧТВ, дозы должны быть скорректированы соответствующим образом (см. раздел 4.2). Следует иметь в виду, что при введении гепарина вместе с другими препаратами, влияющими на гемостаз, например, с антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, может возникнуть потенциально угрожающее жизни кровотечение.

Вспомогательные вещества

АГТРАСТАТ содержит примерно 189 мг натрия во флаконе объемом 50 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

** TIMI (классификация тяжести кровотечений)*

Большие кровотечения - внутричерепные кровотечения, любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина (Hb) на ≥ 5 г/дл или гематокрита (Ht) на $\geq 15\%$, тампонада сердца, смерть от кровотечения;

Умеренные кровотечения - большая спонтанная гематурия, спонтанная кровавая рвота, любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 3 г/дл или Ht на $\geq 10\%$, отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на ≥ 4 г/дл или Ht на $\geq 2\%$;

Незначительные кровотечения - любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb на < 3 г/дл или Ht на $< 9\%$.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Применение нескольких ингибиторов агрегации тромбоцитов повышает риск кровотечений, как и их комбинация с гепарином, варфарином и тромболитиками. Клинические и биологические показатели гемостаза должны регулярно контролироваться.

Одновременное применение тирофибана и ацетилсалициловой кислоты увеличивает ингибирование агрегации тромбоцитов в большей степени, чем монотерапия ацетилсалициловой кислотой, о чем свидетельствуют результаты тестов по ингибированию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *ex vivo*. Одновременное применение тирофибана и НФГ увеличивает длительность времени кровотечения в большей степени по сравнению с монотерапией НФГ.

Частота развития кровотечений при одновременном применении тирофибана, НФГ, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела сопоставима с частотой развития кровотечений при применении только нефракционированного гепарина, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (см. разделы 4.4 и 4.8).

Тирофибан увеличивает время кровотечения, однако, сочетанное применение тирофибана и тиклопидина не оказывало дополнительного влияния на время кровотечения. Одновременное применение тирофибана с варфарином и гепарином повышает риск развития кровотечения.

Тирофибан не рекомендуется назначать одновременно с тромболитической терапией или, если она начата менее чем за 48 ч до предполагаемого начала введения тирофибана, или при одновременном применении у пациента препаратов, существенно повышающих риск кровотечения (например, пероральных антикоагулянтов, других ингибиторов гликопротеиновых P_{2b}/P_{3a}-рецепторов для парентерального применения, растворов декстрана). Имеется недостаточный опыт применения тирофибана в вышеуказанных условиях, однако предполагается, что применение препарата в таких случаях может привести к повышению риска развития кровотечений.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению тирофибана у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Результатов исследований у животных недостаточно для формулировки заключений о репродуктивной токсичности тирофибана для человека. В исследованиях у животных установлено, что тирофибана гидрохлорид проникает через плаценту у крыс и кроликов.

Препарат не рекомендуется применять во время беременности за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Исследований по применению тирофибана гидрохлорида у пациенток в период грудного вскармливания не проводилось, поэтому неизвестно, выделяется ли тирофибан с грудным молоком у человека. Результаты исследований фармакодинамики и токсикологических свойств препарата у животных показали, что тирофибана гидрохлорид выделяется с грудным молоком. В связи с этим при принятии решения о назначении тирофибана пациенткам в период грудного вскармливания нельзя исключать риска для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании.

В случае назначения тирофибана грудное вскармливание следует прекратить. Принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка, и необходимость его отмены в случае назначения тирофибана, препарат следует назначать только, если риск неназначения препарата для матери превышает пользу грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

Исследований влияния тирофибана гидрохлорида на фертильность у животных недостаточно, чтобы сделать заключение в отношении репродуктивной токсичности препарата для человека. Данные доклинических исследований позволяют предполагать отсутствие особой опасности для человека на основании стандартного исследования фармакологической безопасности, токсического действия с многократным введением препарата и генотоксичности.

В доклинических исследованиях не отмечалось влияния тирофибана гидрохлорида на фертильность и репродуктивную функцию как у самцов, так и у самок крыс при внутривенном введении доз тирофибана гидрохлорида до 5 мг/кг/день. Указанные изученные дозы примерно в 22 раза превышают максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные отсутствуют в связи с применением препарата исключительно в условиях стационара.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными при терапии тирофибаном при его одновременном применении с гепарином, ацетилсалициловой кислотой и другими пероральными антитромбоцитарными препаратами, являются кровотечения, в том числе незначительные кровоизлияния под кожу и слизистые оболочки или незначительные кровотечения в месте катетеризации.

Также сообщалось о желудочно-кишечных, забрюшинных, внутричерепных, геморроидальных, послеоперационных кровотечениях, об эпидуральных гематомах в области позвоночника, гемоперикарде и легочном (альвеолярном) кровотечениях. Частота тяжелых кровотечений по классификации TIMI и внутричерепных кровотечений в основных клинических исследованиях препарата АГГРАСТАТ составляли $\leq 2,2\%$ и $< 0,1\%$ соответственно. Наиболее серьезной нежелательной реакцией было кровотечение с летальным исходом.

В большинстве клинических исследований применение тирофибана приводило к тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 90\ 000/\text{мм}^3$), которая наблюдалась у 1,5% пациентов, получавших лечение тирофибаном в комбинации с гепарином. Частота развития тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50\ 000/\text{мм}^3$) составляла 0,3%. Другими наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении тирофибана в комбинации с гепарином (не относящиеся к кровотечениям) были тошнота (1,7%), лихорадка (1,5%) и головная боль (1,1%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 2 приведены нежелательные реакции на основании опыта шести двойных слепых контролируемых клинических исследований (включавших 1953 пациента, получавших тирофибан в комбинации с гепарином), а также нежелательные реакции, зарегистрированные при пострегистрационном применении препарата АГГРАСТАТ. Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); очень редко ($<1/10\,000$), неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных). Поскольку информация о нежелательных реакциях в пострегистрационный период получена из спонтанных сообщений из популяции неуточненного размера, невозможно определить их точную частоту встречаемости. Таким образом, частота этих нежелательных реакций классифицируется как «неизвестно».

Таблица 2. Нежелательные реакции в клинических исследованиях и на основании пострегистрационного опыта применения тирофибана

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Острое и/или выраженное ($< 20\,000/\text{мм}^3$) снижение количества тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы				Тяжелые аллергические реакции, включая анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Внутричерепное кровоизлияние, спинальная эпидуральная гематома
Нарушения со стороны сердца				Гемоперикард
Нарушения со стороны сосудов	Гематома			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кровохарканье, носовое кровотечение		Легочное (альвеолярное) кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Кровотечение полости рта, кровотечение десен	Желудочно-кишечное кровотечение, рвота кровью	Забрюшинное кровотечение

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экхимоз			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Лихорадка		
Лабораторные и инструментальные данные	Скрытая кровь в стуле или в моче	Снижение гематокрита и гемоглобина, число тромбоцитов < 90 000/мм ³	Число тромбоцитов < 50 000/мм ³	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Послеоперационное кровотечение*	Кровотечение в месте пункции сосудов		

**В основном, в местах катетеризации.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

Как при введении тирофибана в виде инфузии 0,4 мкг/кг/мин, так и при болюсном введении тирофибана в дозе 25 мкг/кг, риски осложнений в виде большого кровотечения остаются низкими и повышаются незначительно.

В исследовании PRISM-PLUS при введении тирофибана в виде инфузии 0,4 мкг/кг/мин, частота встречаемости больших кровотечений по классификации TIMI составляла 1,4% при применении тирофибана в комбинации с гепарином и 0,8% - при монотерапии гепарином. Частота встречаемости умеренных кровотечений по классификации TIMI составляла 10,5% для тирофибана в комбинации с гепарином и 8,0% - при монотерапии гепарином. В группе пациентов, получавших терапию тирофибаном в комбинации с гепарином процент пациентов, которым была выполнена гемотрансфузия, составил 4,0%, в группе, получавшей монотерапию гепарином - 2,8%.

Полученные данные в клиническом исследовании ADVANCE показали, что число кровотечений при болюсном введении тирофибана в дозе 25 мкг/кг было низким, существенно не возрастало относительно применения плацебо. В обеих группах отсутствовали большие кровотечения по классификации TIMI и случаи гемотрансфузии. Умеренные кровотечения по классификации TIMI при болюсном введении тирофибана в дозе 25 мкг/кг составляли 4% по сравнению с 1% в группе пациентов, получавшей плацебо (p=0,19).

В исследовании On-TIME 2 отсутствовала существенная разница в частоте встречаемости больших кровотечений по классификации TIMI (3,4% против 2,9%, p=0,58) и умеренных

кровотечений по классификации TIMI (5,9% против 4,4%; $p=0,206$) между группой с болюсным введением тирофибана в дозе 25 мкг/кг и контрольной группой.

Частота возникновения больших кровотечений (2,4% против 1,6%; $p=0,44$) или умеренных кровотечений (4,8% против 6,2%; $p=0,4$) по классификации TIMI также не отличалась существенно между группой с применением тирофибана в дозе 25 мкг/кг и группой с применением стандартных доз абциксимаба, которые сравнивались в исследовании MULTISTRATEGY.

На основании проведенного мета-анализа для оценки геморрагических осложнений, (пациенты с ОКС $n=4076$) можно сделать вывод, что болюсное введение тирофибана в дозе 25 мкг/кг не приводит к существенному увеличению количества больших кровотечений или тромбоцитопении по сравнению с плацебо. При изучении полученных данных по опыту болюсного введения тирофибана в дозе 25 мкг/кг по сравнению с абциксимабом, индивидуальные данные, полученные в исследовании, не демонстрируют значительных различий в частоте больших кровотечений между группами лечения.

Тромбоцитопения

Во время лечения тирофибаном острое снижение количества тромбоцитов, или тромбоцитопения возникали чаще, чем в группе плацебо. Снижение было обратимым, и количество тромбоцитов возвращалось к исходному уровню после отмены препарата. Острое и тяжелое снижение количества тромбоцитов ($<20\ 000/\text{мм}^3$) наблюдалось у пациентов с отсутствием в анамнезе перенесенной ранее тромбоцитопении в ответ на повторное применение антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, что могло сопровождаться ознобом, субфебрильной лихорадкой или кровотечениями.

Анализ исследований, в которых сравнивались схемы болюсного введения тирофибана в дозе 25 мкг/кг с введением абциксимаба в стандартных дозах, показал существенно более низкую частоту тромбоцитопении при применении тирофибана (0,45 % и 1,7 %; ОШ = 0,31; $p = 0,004$).

Аллергические реакции

Тяжелые аллергические реакции (например, бронхоспазм, крапивница), включая анафилактические реакции, возникали во время начала введения тирофибана (также в течение первого дня введения) и при повторном введении препарата. Некоторые случаи таких реакций были связаны с тяжелой тромбоцитопенией (количество тромбоцитов $<10\ 000/\text{мм}^3$).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов
Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях отмечалась непреднамеренная передозировка тирофибана гидрохлорида до 50 мкг/кг в виде трехминутной болюсной инъекции или 1,2 мкг/кг/мин в качестве инфузии нагрузочной дозы. Также отмечались симптомы передозировки при применении препарата в дозе свыше 1,47 мкг/кг/мин в качестве инфузии поддерживающей дозы.

Симптомы

Наиболее часто регистрируемыми симптомами передозировки было кровотечение, как правило, кровоточивость слизистой и локальные кровотечения в месте пункции артерии при катетеризации сердца, а также единичные случаи внутричерепных кровоизлияний и забрюшинного кровотечения (см. разделы 4.4 и 5.1).

Лечение

Передозировку тирофибана гидрохлоридом следует лечить в соответствии с состоянием пациента и на основе оценки необходимых мер лечащим врачом. Если необходимо лечение геморрагических симптомов, инфузию тирофибана следует прекратить. Следует также рассмотреть переливание крови и/или переливание тромбоцитарной массы. Тирофибан удаляется гемодиализом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC17

Механизм действия

Тирофибана гидрохлорид (тирофибан) – это непептидный антагонист гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, которые являются важными поверхностными рецепторами тромбоцитов,

имеющими большое значение в процессе агрегации тромбоцитов. Тирофибан предотвращает связывание фибриногена с гликопротеиновыми IIb/IIIa-рецепторами, тем самым блокируя агрегацию тромбоцитов

Тирофибан угнетает функцию тромбоцитов, о чем свидетельствует его способность ингибировать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и удлинять время кровотечения в экспериментах *ex vivo*. Степень ингибирования меняется пропорционально концентрации тирофибана в плазме крови.

Фармакодинамические эффекты

Введение тирофибана в виде инфузии со скоростью 0,4 мкг/кг/мин в комбинации с нефракционированным гепарином и ацетилсалициловой кислотой приводило к более чем 70%-ному (медиана – 89%) ингибированию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в экспериментах *ex vivo* у 93% пациентов, а также к удлинению времени кровотечения во время введения препарата в 2,9 раза относительно исходного уровня.

Ингибирование быстро достигалось при инфузии нагрузочной дозы препарата в течение 30 мин и сохранялось в течение всего времени последующей инфузии.

Клиническая эффективность и безопасность

Схема болюсного введения тирофибана в дозе 25 мкг/кг (с последующей инфузией поддерживающей дозы препарата 0,15 мкг/кг/мин в течение 18-24 ч) в комбинации с нефракционированным гепарином и пероральной антиагрегантной терапией приводило к максимальному ингибированию агрегации тромбоцитов в среднем через 15-60 мин от начала введения, эффективность ингибирования составляла 92-95% при измерении с помощью световой трансмиссионной агрегометрии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Тирофибан прочно связывается с белками плазмы крови, связывание не является дозозависимым при введении препарата в диапазоне концентраций 0,01-25 мкг/мл. Фракция несвязанной формы препарата в плазме крови человека составляет 35 %. Объем распределения тирофибана в равновесном состоянии составляет около 30 л.

Биотрансформация

В результате исследований по введению тирофибана, меченного изотопом ^{14}C , было установлено, что тирофибан выделяется в основном в неизменном виде почками через кишечник.

Радиоактивность в циркулирующей плазме исходит в основном от неизмененного тирофибана (в период до 10 ч после введения).

На основании вышеуказанных данных, полученных в ходе исследований, предполагается, что

тирофибан ограничено метаболизируется в организме.

Элиминация

После внутривенного введения тирофибана, меченного изотопом ^{14}C , здоровым добровольцам, 66 % радиоизотопов выводилось почками, 23 % – через кишечник. Общее выведение меченного препарата составляло 91 %. Таким образом, основными путями выведения тирофибана являются почечная и печеночная экскреция.

У здоровых людей клиренс тирофибана в плазме крови составляет около 250 мл/мин. Почечный клиренс составляет 39-69 % от общего плазменного клиренса. Период полувыведения составляет около 1,5 ч.

Лица пожилого возраста

Плазменный клиренс тирофибана у более пожилых пациентов (старше 65 лет) с ишемической болезнью сердца примерно на 25 % ниже, чем у пациентов в возрасте 65 лет и моложе.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с нестабильной стенокардией или с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q плазменный клиренс тирофибана составлял около 200 мл/мин, почечный клиренс – 39 % от плазменного клиренса. Период полувыведения составляет около 2 ч.

Почечная недостаточность

В клинических исследованиях отмечалось, что у пациентов со сниженной функцией почек плазменный клиренс тирофибана снижался в зависимости от степени снижения клиренса креатинина. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, плазменный клиренс тирофибана клинически значительно снижался (более чем на 50 %) (см. раздел 4.2).

Тирофибан удаляется гемодиализом.

Печеночная недостаточность

Существенного снижения плазменного клиренса тирофибана у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью выявлено не было. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Влияние пола пациента на метаболизм препарата

Плазменный клиренс тирофибана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не зависит от пола пациента и аналогичен у пациентов мужского и у женского пола.

Влияние этнических отличий пациентов на метаболизм препарата

Различий в плазменном клиренсе тирофибана у пациентов разных этнических групп выявлено не было.

Влияние других лекарственных препаратов

Не наблюдалось существенного (>15 %) влияния следующих лекарственных препаратов на

плазменный клиренс тирофибана: ацебутолол, алпразолам, амлодипин, препараты ацетилсалициловой кислоты, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, дигоксин, дилтиазем, натрия докузат, эналаприл, фуросемид, глибенкламид, нефракционированный гепарин, инсулин, изосорбид, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитраты, оксазепам, парацетамол, калия хлорид, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукральфат и темазепам.

Фармакоконетика и фармакодинамика тирофибана изучались в клинических исследованиях, как в группе пациентов при его совместном применении с эноксапарином (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч), так и в группе пациентов при применении тирофибана в комбинации с нефракционированным гепарином, различий во влиянии на плазменный клиренс тирофибана между двумя группами выявлено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонная кислота безводная

Натрия цитрат дигидрат

Натрия хлорид

Натрия гидроксид (для коррекции до pH = 6,0)

Хлористоводородная кислота (для коррекции до pH = 6,0)

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Установлена несовместимость с диазепамом, поэтому не следует вводить тирофибан с использованием той же инфузионной системы, что и при введении препарата диазепам.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

5 лет.

Приготовленный раствор

Разведенный препарат следует использовать сразу после приготовления. В случае невозможности использования, раствор может храниться при температуре +2 °C – +8 °C не более 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл препарата во флаконы из бесцветного нейтрального стекла класса I, укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Для разведения тирофибана из стерильного инфузионного контейнера/инфузионного пакета объемом 250 мл 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % водного раствора глюкозы (декстрозы) отбирают 50 мл раствора и вводят вместо отобранного раствора в инфузионный контейнер/инфузионный пакет 50 мл тирофибана (один полный флакон) для получения раствора тирофибана в концентрации 50 мкг/мл. Тщательно перемешивают перед применением.

Тирофибан следует вводить с помощью откалиброванной инфузионной системы с использованием стерильного оборудования.

Перед приготовлением все применяемые растворы следует проверить на наличие помутнения, посторонних частиц или изменение окраски, растворы можно использовать только при отсутствии указанных изменений.

Разведенный препарат следует использовать сразу после приготовления. В случае невозможности использования, раствор может храниться при температуре 2–8 °С не более 24 часов.

Следует соблюдать осторожность, чтобы не допустить продления инфузии начальной дозы и не допустить неправильного расчета скорости инфузии поддерживающей дозы в зависимости от массы тела пациента.

Тирофибан можно вводить в одной инфузионной системе с НФГ, атропина сульфатом, добутамином, допамином, эпинефрина гидрохлоридом, фуросемидом, лидокаином, мидазолама гидрохлоридом, морфина сульфатом, нитроглицерином, калия хлоридом, пропранолола гидрохлоридом и фамотидином для инъекций.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 7,

помещ. кабинет 160

Телефон: +7 (495) 789 46 19

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Адрес: 142717, Московская область, г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9

Тел./факс: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

Электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АГТРАСТАТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.