

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛП - 006316-060720

АГГРАСТАТ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АГГРАСТАТ®

Международное непатентованное наименование: тирофибан.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав на один мл:

действующее вещество: тирофибана гидрохлорид моногидрат 0,281 мг, эквивалентный тирофибану 0,250 мг;

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная 0,16 мг, натрия цитрат дигидрат 2,70 мг, натрия хлорид 8,0 мг, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота до pH 6,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа.

Антиагрегатное средство – ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин).

Код АТХ: B01AC17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тирофибана гидрохлорид (тирофибан) - это непептидный антагонист гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, является ингибитором агрегации тромбоцитов. Тирофибан обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, предотвращая связывание фибриногена с гликопротеиновыми IIb/IIIa-рецепторами, тем самым, блокируя коагуляцию тромбоцитов. Тирофибан подавляет функции тромбоцитов, о чем свидетельствует его способность ингибировать *ex vivo* индуцированный аденозиндифосфат (АДФ) и удлинять время кровотечения. Функция тромбоцитов возвращается к исходному уровню в течение восьми часов после прекращения введения препарата.

Степень ингибирования изменяется параллельно концентрации тирофибана в плазме крови. Введении инфузии тирофибана в дозе 0,4 мкг/кг/мин в присутствии нефракционированного гепарина и ацетилсалициловой кислоты, приводит к более, чем 70 % (в среднем 89 %) ингибированию агрегации тромбоцитов *ex vivo* индуцированной АДФ, у 93 % пациентов и

удлинению времени кровотечения в 2,9 раз во время инфузии. Ингибирование быстро достигается 30-минутной инфузией нагрузочной дозы и сохраняется во время инфузии.

Схема болюсного введения нагрузочной дозы тирофибана в дозе 25 мкг/кг (с последующей 18-24-часовой инфузией поддерживающей дозы 0,15 мкг/кг/мин) в присутствии нефракционированного гепарина и пероральной антиагрегантной терапии приводила к среднему АДФ-индуцированному ингибированию максимальной агрегации через 15-60 мин после начала лечения на 92 % - 95 % при измерении с помощью световой трансмиссионной агрегометрии.

Фармакокинетика

Распределение

Тирофибан не прочно связывается с белками плазмы крови, не наблюдается зависимости связывания тирофибана с белками плазмы крови от концентрации в диапазоне 0,01-25 мкг/мл. Концентрация несвязанной формы препарата в плазме крови человека составляет 35 %. Объем распределения тирофибана в равновесном состоянии составляет около 30 литров (22-42 л).

Метаболизм

Тирофибан ограничено метаболизируется в организме.

Введение тирофибана, меченого изотопом ^{14}C , показало, что тирофибан выделяется в основном в неизменном виде мочой и калом. Радиоактивность в циркулирующей плазме исходит, в основном, от неизмененного тирофибана (в период до 10 ч после введения).

Выведение

После внутривенного введения тирофибана, меченого изотопом ^{14}C , здоровым лицам, 66 % радиоизотопов выводилось мочой, 23 % – с калом. Общее количество выведенного препарата составило 91 %. Выделение мочой и желчью является основным способом выведения тирофибана.

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

Специфические группы пациентов

Различий в клиренсе тирофибана в плазме между пациентами разных этнических групп, возраста, пола или с печеночной недостаточностью (легкой и средней тяжести) выявлено не было.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с нестабильной стенокардией или с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q клиренс в плазме составлял около 200 мл/мин, почечный клиренс – 39 % от клиренса в плазме. Период полувыведения составляет около двух часов.

Нарушение функции почек

У пациентов с пониженной функцией почек клиренс тирофибана в плазме снижался в зависимости от степени ухудшения клиренса креатинина. У пациентов с клиренсом креатинина менее <60 мл / мин клиренс тирофибана в плазме снижен примерно на 40 %, у пациентов с клиренсом креатинина 30 мл/мин, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, клиренс тирофибана в плазме крови снижается до клинически значимой степени (более 50 %). Тирофибан удаляется гемодиализом.

Влияние других препаратов

Не наблюдалось существенного (>15 %) влияния этих препаратов на клиренс тирофибана в плазме: ацебутолол, алпрозолам, амлодипин, препараты аспирина, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, дигоксин, дилтиазем, натрия докузат, эналаприл, фуросемид, глибенкламид, нефракционированный гепарин, инсулин, изосорбид, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитропрепаратов, оксазепам, парацетамол, хлорид калия, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукральфат и темазепам.

Совместное применение с эноксапарином (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) не оказывает влияния на клиренс тирофибана гидрохлорида. (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Показания к применению

Препарат Аггратат[®] показан для профилактики раннего инфаркта миокарда у взрослых пациентов с признаками острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) не позднее 12 часов от последнего приступа стенокардии, с изменениями ЭКГ и/или подъемом уровня сердечных ферментов.

Пациентами, которые наиболее вероятно получают пользу от лечения препаратом Аггратат[®], являются те, кто подвержен высокому риску развития инфаркта миокарда в течение первых 3-4 дней после появления острых симптомов стенокардии, в том числе, например, те, кто, вероятно, перенесет первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в ранние сроки, а также для уменьшения основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда, для лечения которого показано первичное ЧКВ.

Аггратат[®] применяют в комбинации с нефракционированным гепарином или ацетилсалициловой кислотой (если она не противопоказана).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тирофибану или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- предшествующее развитие тромбоцитопении у пациента в ответ на введение других ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов;
- острое нарушение мозгового кровообращения (в течение 30 дней до применения препарата) или гемморагический инсульт в анамнезе;
- внутричерепное заболевание в анамнезе (неоплазия, артериовенозная мальформация, аневризма);
- активное в настоящий момент или имевшее место в течение предыдущих 30 дней клинически значимое кровотечение (например, желудочно-кишечное кровотечение);
- злокачественная гипертензия;
- тяжелая травма или серьезное хирургическое вмешательство в предшествующие шесть недель;

- тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100000/\text{мм}^3$), нарушения функции тромбоцитов;
- нарушения свертываемости крови (например, протромбиновое время более чем в 1,3 раза выше нормы или значение МНО (международного нормализованного отношения) больше 1,5);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью

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

- недавно перенесенное клинически значимое кровотечение (менее одного года назад);
- пункция не поддающегося сжиманию сосуда в течение 24 ч до введения тирофибана;
- недавно перенесенная эпидуральная процедура (включая люмбальную пункцию и спинальную анестезию);
- тяжелая острая или хроническая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- неконтролируемая тяжелая гипертензия (систолическое давление выше 180 мм рт.ст., диастолическое выше 110 мм рт.ст.);
- легкая или умеренная степень печеночной недостаточности;
- число тромбоцитов $<150000/\text{мм}^3$, известная коагулопатия или нарушение функции тромбоцитов, или тромбоцитопения в анамнезе;
- концентрация гемоглобина менее 11 г/мл или гематокрит $<34\%$;
- геморрагическая ретинопатия;

Особые меры предосторожности следует соблюдать при одновременном сопутствующем применении препаратов, которые влияют на систему гемостаза и увеличивают риск кровотечения, например, тиклопидина, клопидогрела, аденозина, дипиридамола, сульфинпиразона и простациклина.

Нет достаточных клинических данных о повторном применении Арргастата.

Использование во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Результаты исследования на животных показали, что тирофибана гидрохлорид проникает через плацентарный барьер крыс и кроликов, но не оказывал влияния на плод, однако эти данные нельзя экстраполировать на людей, получающих препарат в рекомендованных дозах. Данные по применению тирофибана гидрохлорида у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Препарат не рекомендуется применять во время беременности за исключением случаев явной необходимости.

При назначении препарата следует учитывать соотношение ожидаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка.

Период грудного вскармливания

Результаты исследования на животных показали, что тирофибана гидрохлорид в значимых количествах присутствует в молоке у крыс. Исследований по применению тирофибана гидрохлорида у кормящих женщин не проводилось. Поскольку многие препараты обнаруживаются в материнском молоке, и из-за потенциального неблагоприятного

воздействия на грудного ребенка, необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекратить терапию, принимая во внимание важность препарата для матери.

Способ применения и дозы

Препарат следует вводить только внутривенно, с помощью откалиброванного набора для инфузии с использованием стерильного оборудования.

Тирофибана гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий, может применяться в условиях стационара и специалистами, имеющим опыт в лечении острых коронарных синдромов.

Тирофибана гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора инфузий, требует обязательного разведения перед применением.

Препарат следует вводить вместе с нефракционированным гепарином и предварительным проведением оральной антитромбоцитарной терапии, включая ацетилсалициловую кислоту.

Дозы

У пациентов, которые получают лечение по поводу ОКСбпST с использованием стратегии раннего инвазивного вмешательства, но у которых не планируется проведения ангиографии в течение периода от 4 ч и до 48 ч после постановки диагноза.

Препарат Аггратат вводят внутривенно в два этапа. Первый этап начинают сразу, после постановки диагноза, вводя нагрузочную дозу с начальной скоростью инфузии 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин. По окончании введения нагрузочной дозы, тирофибан следует продолжать вводить, поддерживая скорость инфузии поддерживающей дозы 0,1 мкг/кг/мин. Длительность инфузии поддерживающей дозы должна быть не менее 48 ч. Проведение инфузии можно прекратить при стабилизации состояния пациента и отсутствия планов проведения коронарного вмешательства. Общая длительность лечения не должна превышать 108 ч.

У пациентов с ОКСбпST, у которых планируется проведение ЧКВ в течение первых 4 ч после постановки диагноза.

Препарат Аггратат следует вводить, используя начальную дозу 25 мкг/кг в виде болюсной инъекции в течение 3 мин, с последующей инфузией со скоростью 0,15 мкг/кг/мин в течение 12-24 ч (минимальная длительность 12 ч) и до 48 ч. Начало болюсного введения должно совпадать с началом проведения ЧКВ.

У пациентов с острым инфарктом миокарда, которым показано первичное ЧКВ, тирофибан следует вводить, используя начальную дозу 25 мкг/кг в виде болюсной инъекции в течение 3 минут, с последующей инфузией со скоростью 0,15 мкг/кг/мин в течение 12-24 ч и до 48 ч.

У пациентов с острым инфарктом миокарда болюсное введение должно быть начато в кратчайшие сроки после постановки диагноза.

Сопутствующая терапия (нефракционированный гепарин, пероральная антитромбоцитарная терапия, включая ацетилсалициловую кислоту.)

Одновременно с началом терапии препаратом тирофибана гидрохлорида следует вводить нефракционированный гепарин и проводить оральную антитромбоцитарную терапию, включающую, но не ограничивающуюся ацетилсалициловой кислотой (см. раздел «Фармакодинамика»), за исключением случаев наличия противопоказаний к этой терапии.

Прием этих препаратов должен быть продолжен, по крайней мере, все время проведения инфузии тирофибана.

Лечение нефракционированным гепарином начинают с внутривенного болюсного введения в дозе 50-60 ЕД/кг, а затем продолжают в виде инфузии в дозе 1000 ЕД в час. Дозу гепарина титруют для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) примерно в два раза выше нормального значения.

В большинстве исследований, изучающих применение тирофибана гидрохлорида в качестве дополнения к ЧКВ, используют ацетилсалициловую кислоту в комбинации с клопидогрелом в качестве с антиагреганта для приема внутрь. Эффективность комбинации тирофибана с прасугрелом или тикагрелором не была установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Если требуется проведение ЧКВ, введение гепарина должно быть остановлено после ЧКВ, проводники для катетеризации необходимо удалить после возвращения показателей свертываемости крови к нормальным значениям, например, когда активированное время свертывания составляет менее 180 сек (обычно 2-6 часов после прекращения приема гепарина).

Пожилый возраст

Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу препарата следует снизить на 50 % (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»). Таблица 1 приводится в качестве руководства по коррекции дозы в зависимости от массы тела.

Инструкция по разведению и дозирование

Препарат Аггратат, концентрат для приготовления раствора для инфузий, перед применением разводят в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % водного раствора декстрозы:

1. Перед приготовлением раствора следует проверить на наличие помутнения, посторонних частиц или изменение окраски, растворы можно вводить только при их отсутствии.
2. Из контейнера объемом 250 мл отбирают 50 мл стерильного 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % водного раствора декстрозы и вводят 50 мл препарата (из одного флакона для пункции объемом 50 мл) для достижения концентрации 50 мкг/мл. Хорошо перемешать перед применением.
3. Тирофибан можно вводить в одной инфузионной системе с нефракционированным гепарином, атропинсульфатом, добутамином, допамином, эпифефрина г/хл, инъекционным фамотидином, фуросемидом, лидокаином, мидазоламом г/хл, морфина сульфатом, нитроглицерином, калия хлоридом и пропранолола г/хл.

Не следует вводить тирофибан по той же инфузионной системе, что и диазепам или добавлять другие препараты, не указанные выше.

4. Применять в соответствии с данными в приведенной ниже таблице с указаниями по дозированию.

5. Следует позаботиться о том, чтобы не допустить увеличения длительности инфузии начальной дозы и избежать неправильного расчета скорости инфузии для поддерживающей дозы на основе массы тела пациента.

Таблица 1: Таблица с указаниями по дозированию

Масса пациента (кг)	Схема введения нагрузочной дозы 0,4 мкг/кг/мин у большинства пациентов		Схема введения нагрузочной дозы 0,4 мкг/кг/мин при тяжелой почечной недостаточности		Схема болюсного введения дозы 25 мкг/кг у большинства пациентов		Схема болюсного введения дозы 25 мкг/кг при тяжелой почечной недостаточности	
	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

Побочное действие

В таблице 2 приведены нежелательные реакции на основании опыта шести двойных слепых, контролируемых клинических исследований (включая 1953 пациентов, получавших тирофибан в комбинации с гепарином), а также нежелательные реакции, зарегистрированные при пострегистрационном применении. Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); не часто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных). Поскольку информация о пострегистрационных явлениях 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: Побочные эффекты в клинических исследованиях и на основании пострегистрационного опыта.

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Острое и/или тяжелое (< 20 000/мм ³) снижение числа тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы				Тяжелые аллергические реакции, включая анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Внутричерепное кровоотечение, эпидуральная гематома спинного мозга
Нарушения со стороны сердца				Гемоперикард
Нарушения со стороны сосудов	Гематома			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кровохарканье, носовое кровоотечение		Легочное (альвеолярное) кровоотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Кровоотечение в полости рта, кровоотечение из десен	ЖК кровоотечение, рвота кровью	Забрюшинное кровоотечение
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	Экхимоз			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Лихорадка		
Травма, отравление и осложнений процедур	Послеоперационное кровоотечение*	Пункция сосуда и кровоотечение в этом месте		
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	

*В основном, связано с местами катетеризации.

Тромбоцитопения

Во время лечения тирофибаном острое снижение числа тромбоцитов или тромбоцитопения возникали чаще, чем в группе плацебо. Такое снижение было обратимым после отмены препарата. Острое и тяжелое снижение числа (число тромбоцитов $<20000/\text{мм}^3$) тромбоцитов наблюдалось у пациентов с отсутствием в анамнезе перенесенной ранее тромбоцитопении при повторном применении антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, и оно могло сопровождаться ознобом, субфебрильной температурой или осложнениями с кровотечением.

Анализ исследований, с которых сравнивали схему болюсного введения дозы 25 мкг/кг с абциксимабом, 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 начального лечения (тоже в первый день) и во время повторного применения тирофибана. Некоторые случаи были связаны с тяжелой тромбоцитопенией (число тромбоцитов $<10000/\text{мм}^3$).

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 передозировки

Наиболее часто регистрируемым симптомом 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. раздел «Особые указания»).

Лечение

Передозировку тирофибана гидрохлоридом следует лечить в соответствии с состоянием пациента и оценкой лечащего врача. Инфузия тирофибана гидрохлорида должна быть прекращена. Следует рассмотреть возможность трансфузии крови и/или тромбоцитов. Тирофибан удаляется гемодиализом.

Особые указания

Тирофибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, может применяться в условиях стационара, специалистами, имеющими опыт в лечении острых коронарных синдромов.

Тирофибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, требует обязательного разведения перед применением.

Не рекомендуется применение монотерапии тирофибаном без нефракционированного гепарина.

Препарат следует вводить вместе с нефракционированным гепарином и проведением оральной антитромбоцитарной терапии, включая ацетилсалициловую кислоту.

Не рекомендуется вводить тирофибана гидрохлорид отдельно без нефракционированного гепарина.

Имеется ограниченный опыт одновременного применения тирофибана с эноксапарином. Одновременное применение Аграстата с эноксапарином по сравнению с одновременным приемом тирофибана и нефракционированного гепарина связано с более высокой частотой кожных кровотечений и кровотечений в полости рта, но не при **кровотечениях TIMI****. Нельзя исключать повышенный риск серьезных кровотечений, связанных с сопутствующим введением Аграстата и эноксапарина, особенно у пациентов, которым вводят дополнительный нефракционированный гепарин при выполнении ангиографии и/или ЧКВ. Таким образом, эффективность тирофибана в сочетании с эноксапарином на данный момент не установлена однозначно. Безопасность и эффективность тирофибана при применении с другими низкомолекулярными гепаринами недостаточно исследована.

***Большие кровотечения TIMI* определяются как любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 5 г/дл или Ht на $\geq 15\%$, в том числе внутричерепные кровотечения, кровотечения, связанные с тампонадой сердца и другие угрожающие жизни кровотечения. *Умеренные кровотечения TIMI* определяются как любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 3 г/дл или Ht на $\geq 10\%$, и/или отсутствием видимой потери крови и снижением уровня Hb на ≥ 4 г/дл или Ht на $\geq 2\%$. *Минимальные кровотечения TIMI* - любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на 9%.

Существует недостаточный опыт применения тирофибана гидрохлорида при следующих заболеваниях и состояниях, при которых предполагается повышенный риск кровотечений. Таким образом ввиду недостаточности адекватных клинических данных препарат не может быть однозначно рекомендован при:

- травматической или длительной сердечно-легочной реанимации, биопсии органов или литотрипсии в течение последних двух недель;
- тяжелой травме или обширной операции в период более 6 недель, но менее 3 месяцев до предполагаемого назначения тирофибана, соответственно;
- обострение пептической язвы в период длительностью 3 месяца до предполагаемого назначения тирофибана;
- острым васкулите или васкулите в анамнезе;
- подозрении на расслоение аорты, а также расслоение аорты в анамнезе;
- скрытой крови в кале или гематурии;
- острый перикардит;
- сопутствующем применении других препаратов, которые могут увеличить риск кровотечения в значимой степени (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Ввиду отсутствия адекватного опыта применения тирофибана гидрохлорида у пациентов, у которых возникла необходимость сопутствующего применения тромболитической терапии, применение тирофибана гидрохлорида не может быть однозначно рекомендовано в комбинации с тромболитической терапией.

Инфузию тирофибана гидрохлорида следует немедленно прекратить, если во время ее проведения возникают обстоятельства, требующие начала введения тромболитической терапии (включая острую окклюзию во время выполнения ЧКВ) или если пациент должен

пройти экстренную операцию аортокоронарного шунтирования или требуется введение внутриаортального баллонного насоса.

Дети

Не существует опыта терапевтического применения препарата у детей, поэтому применение тирофибана не рекомендуется у этой группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста, женщины и пациенты с низкой массой тела

Пациенты пожилого возраста и/или женщины имели более высокий уровень осложнений кровотечения, чем пациенты молодого возраста или мужчины, соответственно. У пациентов с низкой массой тела частота кровотечений была выше, чем у пациентов с большей массой тела. По этим причинам тирофибан должен применяться с осторожностью у этих пациентов, воздействие гепарина должно тщательно контролироваться.

Нарушение функции почек

По данным, проведенных клинических исследований, при уменьшении клиренса креатинина риск кровотечения увеличивается, как и при снижении клиренса тирофибана в плазме. Поэтому пациенты с нарушением функции почек (клиренсом креатинина <60 мл/мин.) должны находиться под пристальным наблюдением на предмет кровотечений во время лечения препаратом, воздействие гепарина должно тщательно контролироваться. При тяжелой почечной недостаточности доза тирофибана должна быть уменьшена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Катетер в бедренной артерии

Во время лечения тирофибаном отмечается 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 обеспечить тщательный гемостаз под пристальным наблюдением. В то время как проводник для катетеризации находится в месте прокола, пациенты должны находиться на полном постельном режиме, при этом изголовье кровати должно быть поднято на 30°, а пораженная конечность ограничена в прямом положении. Гемостаз в месте проведения катетеризации должен быть достигнут, как минимум, за 4 ч до выписки из больницы.

Общий сестринский уход

Ввиду увеличения риска кровотечений, число проколов сосуда и внутримышечных введений должно быть уменьшено во время лечения препаратом. Внутривенные введения должны проводиться только на поддающихся прижатию частях тела. Все места пункции сосудов должны быть задокументированы и находиться под пристальным наблюдением. Следует критически рассмотреть вопрос использования мочевых катетеров, интубации носоглотки и назогастральных зондов (их количество должно быть сведено к минимуму).

Контроль лабораторных показателей

Количество тромбоцитов, гемоглобина и уровень гематокрита должны определяться до начала лечения тирофибаном, а также в течение 2–6 ч после начала терапии с применением препарата и как минимум один раз в сутки во время терапии (или чаще, если имеются

данные о выраженном снижении). У пациентов, которые ранее получали антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов (может возникнуть перекрестная реактивность), следует немедленно провести контроль числа тромбоцитов, например, в течение первого часа введения после повторной экспозиции (см. раздел «Побочное действие»). 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 препаратом и гепарином должно быть прекращено. Пациенты должны наблюдаться на предмет кровотечения и получать, в случае необходимости, лечение (см. раздел «Передозировка»).

Перед лечением должно быть определено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), следует тщательно контролировать антикоагулянтное действие гепарина путем повторных измерений АЧТВ, дозы должны быть скорректированы соответствующим образом (см. раздел «Способ применения и дозы»). Потенциально угрожающее жизни кровотечение может возникнуть, в частности, при введении гепарина вместе с другими препаратами, влияющими на гемостаз, например, с антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов.

Содержание натрия

Тирофибан, концентрат для приготовления раствора для инфузии, содержит 189 мг натрия во флаконе объемом 50 мл, что должно быть принято во внимание у пациентов, соблюдающих диету с ограничением содержания натрия.

Другие особые указания

Нет достаточных клинических данных о повторном применении тирофибана.

Во время лечения тирофибана гидрохлоридом пациенты должны находиться под пристальным наблюдением специалистов на предмет кровотечений. Если требуется лечение кровотечения, то следует рассмотреть возможность прекращения проведения терапии препаратом (см. раздел «Передозировка»). В случаях обильного или неконтролируемого кровотечения лечение тирофибана гидрохлоридом должно быть немедленно прекращено.

Разведенный препарат следует использовать сразу, после приготовления. В случае невозможности использования, раствор может храниться при температуре $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ не более 24 ч.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Применение нескольких ингибиторов агрегации тромбоцитов повышает риск кровотечений, как и комбинация с гепарином, варфарином и тромболитиками. Клинические и биологические показатели гемостаза должны регулярно контролироваться. Совместное применение тирофибана и ацетилсалициловой кислоты увеличивает ингибирование тромбоцитов в большей степени, чем ацетилсалициловая кислота отдельно, на что указывают результаты проведения *ex vivo* теста на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Одновременное применение тирофибана и нефракционированного гепарина увеличивает длительность времени кровотечения в большей степени по сравнению с монотерапией нефракционированным гепарином.

При одновременном применении тирофибана гидрохлорида, нефракционированного гепарина, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела отмечалась сопоставимая частота встречаемости кровотечений, в сравнении с совместным применением только нефракционированного гепарина, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Тирофибан удлинял время кровотечения; однако, комбинированное применение тирофибана и тиклопидина дополнительно не влияет на время кровотечения.

Одновременное применение тирофибана гидрохлорида с варфарином и гепарином связано с повышенным риском кровотечения.

Из-за предположительно повышенного риска развития кровотечений, препарат нельзя рекомендовать однозначно при тромболитической терапии – начатой одновременно или менее чем за 48 ч до начала введения тирофибана гидрохлорида, или при одновременном применении других препаратов, повышающих риск кровотечения (например, пероральных антикоагулянтов, других ингибиторов гликопротеиновых P_{2b}/P_{3a}-рецепторов для парентерального применения, растворов декстрана).

Не наблюдалось существенного (> 15 %) влияния следующих препаратов на клиренс тирофибана: ацебутолол, ацетаминофен, алпрозолам, амлодипин, препараты аспирина, атенолол, бромазепам, каптоприл, диазепам, дигоксин, дилтиазем, натрия докузат, эналаприл, фуросемид, глибенкламид, нефракционированный гепарин, инсулин, изосорбид, лоразепам, ловастатин, метоклопрамид, метопролол, морфин, нифедипин, нитропрепараты, оксазепам, парацетамол, хлорид калия, пропранолол, ранитидин, симвастатин, сукральфат и темазепам.

При применении левотироксина и омепразола совместно с терапией тирофибаном, уровень клиренса тирофибана увеличивался.

Совместное применение с эноксапарином (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) не оказывает влияния на клиренс тирофибана гидрохлорида.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

Не применимо.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 0,25 мг/мл.

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 в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Произведено:

Зигфрид Хамельн ГмбХ.

Лангес Фельд, 13, 31789, Хамельн, Германия

Упаковано (вторичная упаковка):

ПАО «Брынцалов-А»

Россия, 142530, Московская область, г. Электрогорск, проезд Мечникова, д. 1.

Владелец регистрационного удостоверения/

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

142717, Московская область, Ленинский район, пос. Развилка, квартал 1, владение 7.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Аспектус Фарма»

142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, сельское поселение

Развилковское, пос. Развилка, тер. Квартал 1, владение 9

<https://aspectus-pharma.ru>

Тел.: +7 495 274 06 19, +7 916 205 06 04

Владелец торговой марки

Корревио Интенешнл Сарл., Швейцария

Уполномоченный представитель
ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»



Сизова Л.Ф.