

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тирофибан Дж, 250 мкг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тирофибан.

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

Каждый флакон содержит 12500 мкг тирофибана (в виде гидрохлорида моногидрата) в 50 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий.

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

- Профилактика раннего инфаркта миокарда у взрослых пациентов с признаками острого коронарного синдрома без подъема ST-сегмента (ОКСбпST) не позднее 12 ч от последнего приступа стенокардии с изменениями электрокардиограммы (ЭКГ) и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов.
- При высоком риске развития инфаркта миокарда в течение первых 3-4 дней после появления симптомов нестабильной стенокардии у взрослых пациентов, в том числе у тех, кому, вероятно, будет выполнено раннее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).
- Для уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента (ИМпST), для лечения которого показано первичное ЧКВ.

Тирофибан Дж применяют в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и нефракционированным гепарином.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Тирофибан Дж требует обязательного разведения перед применением.

Препарат следует применять вместе с нефракционированным гепарином и предварительным проведением пероральной антиагрегантной терапии, включая ацетилсалициловую кислоту.

Дозы

Пациентам, которые получают лечение с применением стратегии раннего инвазивного вмешательства по поводу ОКСбпST, но не планируется проведение ангиографии в течение периода от 4 ч до 48 ч после постановки диагноза, препарат Тирофибан Дж вводят внутривенно с начальной скоростью инфузии 0,4 мкг/кг/мин, в течение 30 мин. По окончании начальной инфузии следует продолжить введение препарата Тирофибан Дж в виде поддерживающей инфузии со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Тирофибан Дж назначают вместе с нефракционированным гепарином (НФГ) (обычно НФГ вводят внутривенно струйно по 50-60 ЕД/кг одновременно с началом терапии препаратом Тирофибан Дж, 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 антиагрегантной 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 инфарктом миокарда (ИМ)

Тирофибан Дж 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.

Тирофибан Дж следует назначать вместе с НФГ (обычно НФГ вводят внутривенно болюсно в дозе 50-60 ЕД/кг одновременно с началом терапии препаратом Тирофибан Дж, 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 Тирофибан Дж.

Пожилой возраст

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 Тирофибан Дж следует снизить на 50 % (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

В связи с отсутствием данных, безопасность и эффективность препарата Тирофибан Дж у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Начало и продолжительность введения препарата Тирофибан Дж

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 Тирофибан Дж 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 Тирофибан Дж 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 Тирофибан Дж не должна превышать 108 ч.

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

Пациентам с острым инфарктом миокарда (ИМ), которым показано первичное ЧКВ, необходимо начать введение препарата Тирофибан Дж 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 Тирофибан Дж

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 Тирофибан Дж 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 Тирофибан Дж.

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 для большинства пациентов		Схема введения нагрузочной дозы 0,4 мкг/кг/мин при тяжелой почечной недостаточности		Схема болюсного введения дозы 25 мкг/кг для 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 поддерживающей инфузии (мл/ч)	Болюс (мл)	Скорость поддерживающей инфузии (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

Способ применения

Внутривенно, капельно.

Применять в соответствии с приведенной выше таблицей с указанием по дозированию. Препарат Тирофибан Дж следует вводить с помощью откалиброванного набора для инфузий, с использованием стерильного оборудования. Тирофибан предназначен только для внутривенного введения и может вводиться с нефракционированным гепарином 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.

Тирофибан Дж, 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

- Повышенная чувствительность 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 Дж также противопоказан при:

- остром нарушении мозгового кровообращения в течение 30 дней, предшествующих предполагаемому назначению препарата или геморрагический инсульт в анамнезе;
- внутричерепном образовании в анамнезе (неоплазия, артериовенозная мальформация, аневризма);
- активном или недавно перенесенном клинически значимом кровотечении (в течение 30 дней, предшествующих предполагаемому назначению препарата Тирофибан Дж), например, желудочно-кишечном кровотечении;
- злокачественной артериальной гипертензии;
- тяжелой травме или серьезном хирургическом вмешательстве в течение 6 недель, предшествующих предполагаемому назначению препарата Тирофибан Дж;
- тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<100\ 000/\text{мм}^3$), 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 Дж отдельно, без нефракционированного гепарина. Опыт одновременного применения тирофибана с эноксапарином ограничен (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 нефракционированный гепарин при выполнении ангиографии и/или ЧКВ. Кроме того, эффективность тирофибана в сочетании с эноксапарином на данный момент 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. Таким образом тирофибан не рекомендуется при:

- травматической или длительной сердечно-легочной реанимации, биопсии органов или литотрипсии в течение последних двух недель, предшествующих предполагаемому назначению Тирофибана Дж;
- тяжелой травме или обширной операции в период более 6 недель, но менее 3 месяцев до предполагаемого назначения препарата Тирофибан Дж;
- обострении язвы желудка в течение последних 3 месяцев до предполагаемого назначения Тирофибана Дж;
- неконтролируемой гипертензии ($>180/110$ мм рт.ст.);

- остром перикардите;
- активном васкулите или васкулите в анамнезе;
- подозрении на расслоение аорты;
- геморрагической ретинопатии;
- скрытой крови в кале или гематурии;
- применении у пациента тромболитической терапии (см. раздел 4.5);
- одновременном применении других 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 проведения ЧКВ) или если пациент должен пройти экстренную операцию аортокоронарного шунтирования, или требуется внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Другие особые указания и меры предосторожности.

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

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

Тирофибан следует использовать с особой осторожностью при следующих состояниях и в группах пациентов:

- недавнее, менее одного года до предполагаемого применения препарата Тирофибан Дж, клинически значимое кровотечение;
- пункция не поддающегося прижатию сосуда в течение 24 часов до начала введения препарата;
- недавняя эпидуральная процедура (включая люмбальную пункцию и спинальную анестезию);
- тяжелая острая или хроническая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- легкая или умеренная печеночная недостаточность;
- количество тромбоцитов $<150\,000/\text{мм}^3$, коагулопатия в анамнезе, нарушение функции тромбоцитов или тромбоцитопения в анамнезе;
- концентрация гемоглобина менее 11 г/дл или гематокрит $<34\%$.

С особой осторожностью следует применять препарат Тирофибан Дж при одновременном применении с тиклопидином, клопидогрелом, аденозином, дипиридамолом, сульфинпиразоном и простацikliном.

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 Дж должен применяться с осторожностью, и эффекты применения гепарина должны тщательно контролироваться.

Нарушение функции почек

На данных 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 препаратом Тирофибан Дж, 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 препаратом Тирофибан Дж. Внутривенные введения должны проводиться только на поддающихся прижатию частях тела. Все места пункций сосудов должны быть зарегистрированы и находиться под пристальным наблюдением. При применении препарата Тирофибан Дж 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 применения препарата 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 препаратом Тирофибан Дж и гепарином должно быть прекращено. Пациенты должны наблюдаться на предмет развития кровотечения и получать, в случае необходимости, лечение (см. раздел 4.9).

Перед лечением должно быть определено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), следует тщательно контролировать антикоагулянтное действие гепарина путем повторных измерений АЧТВ, доза должна быть скорректирована соответствующим образом (см. раздел 4.2). Следует иметь в виду, при введении гепарина вместе с другими препаратами, влияющими на гемостаз, например, с антагонистами гликопротеиновых Pb/IIIa -рецепторов, может возникнуть потенциально угрожающее жизни кровотечение.

Дети

Отсутствует накопленный опыт терапевтического применения тирофибана у детей, поэтому применение препарата Тирофибан Дж у пациентов детского возраста не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Натрий

Тирофибан Дж содержит 189 мг натрия в одном флаконе 50 мл, что необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением содержания натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение нескольких ингибиторов агрегации тромбоцитов повышает риск кровотечений, как и комбинация с гепарином, варфарином и тромболитиками. Необходимо регулярно контролировать клинические и биологические показатели гемостаза.

Одновременное применение тирофибана и ацетилсалициловой кислоты увеличивает ингибирование агрегации тромбоцитов в большей степени, чем применение только ацетилсалициловой кислоты, о чем свидетельствуют результаты проведения тестов по ингибированию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *ex vivo*. Одновременное применение тирофибана и нефракционированного гепарина увеличивает длительность времени кровотечения в большей степени по сравнению с монотерапией нефракционированным гепарином.

Частота развития кровотечений при одновременном применении тирофибана, нефракционированного гепарина, 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.

Препарат Тирофибан Дж не рекомендуется назначать одновременно с тромболитической терапией, если она начата менее чем за 48 ч до предполагаемого начала введения препарата Тирофибан Дж или при одновременном применении у пациента препаратов, существенно повышающих риск кровотечения (например, пероральных антикоагулянтов, других ингибиторов гликопротеиновых P_{2b}/P_{2a}-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. Результаты 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 препарата Тирофибан Дж грудное вскармливание следует прекратить. Принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка, и необходимость его

отмены в случае назначения препарата Тирофибан Дж, 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 во время терапии тирофибаном при одновременном применении с гепарином, ацетилсалициловой кислотой и другими пероральными антиагрегантными препаратами, являются кровотечения, в том числе незначительные кожные кровотечения и слизистых оболочек 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 тирофибана составляли $\leq 2,2\%$ и $\leq 0,1\%$, 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 тирофибан в комбинации с гепарином. Частота развития тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50\ 000\ \text{мм}^3$) составила 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 тирофибана. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных). Поскольку информация о пострегистрационных нежелательных реакциях

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	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Острое и/или выраженное снижение количества тромбоцитов до $<20\,000\text{ мм}^3$
Нарушения со стороны иммунной системы				Тяжелые аллергические реакции, включая анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			Внутричерепное кровоотечение, 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 кровоотечение		Легочное (альвеолярное) кровоотечение
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Кровоотечение из полости рта, кровооточивость десен	Желудочно-кишечное кровоотечение, рвота кровью	Забрюшинное кровоотечение
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экхимоз			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Гематурия		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Лихорадка		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Послеоперационное кровоотечение *	Кровоотечение в месте пункции сосудов		
Лабораторные и инструментальные данные	Скрытая кровь в стуле или в моче	Снижение гематокрита и гемоглобина, число тромбоцитов $<90\,000/\text{мм}^3$	Число тромбоцитов $<50\,000/\text{мм}^3$	

***в основном в месте 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%.

Данные, полученные 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 абиксимаба, 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 абиксимабом, индивидуальные данные, полученные в исследовании, не демонстрируют значительных различий в частоте больших кровотечений между группами лечения.

Тромбоцитопения

Во время лечения тирофибаном острое снижение числа 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 сравнивали схему болюсного введения дозы 25 мкг/кг с абиксимабом 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 повторном введении препарата. Некоторые случаи таких реакций были связаны с тяжелой тромбоцитопенией (число 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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":

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 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 брюшинного кровотечения (см. раздел 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 Тирофибан Дж 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 с мочой и калом. 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 мочой, 23 % - с калом. Общее количество выведенного препарата составило 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 клиренса в плазме. Период полувыведения составляет около 1,5 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты 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.

Пациенты с ишемической болезнью 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 значимо снижался (более чем на 50%) (см. раздел 4.2).

Тирофибан удаляется гемодиализом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.

Пол

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

Раса

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, алпрозолам, 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.

Фармакокинетика и фармакодинамика тирофибана изучались в клинических исследованиях, как в группе пациентов при его совместном применении с эноксапаринном (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 цитрата дигидрат

натрия хлорид

натрия гидроксид и/или хлороводородная кислота (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Несовместимость была выявлена с диазепамом. Тирофибан и диазепам не следует вводить через одну и ту же инфузионную систему.

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

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

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

Хранить при температуре ниже 25 °C в защищенном от света месте. Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл препарата в прозрачные стеклянные отлитые флаконы типа I вместимостью 50 мл, укупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками диаметром 20 мм и обкатанные алюминиевыми откидными колпачками с пластиковой пломбой диаметром 20 мм.

Один флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Перед применением раствор следует проверить на наличие помутнения, посторонних частиц или изменение цвета, раствор можно вводить только при отсутствии указанных изменений.

Инструкция по разведению

Препарат Тирофибан Дж, концентрат для приготовления раствора для инфузий, перед применением разводят в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % водного раствора декстрозы (глюкозы).

Из контейнера объемом 250 мл отбирают 50 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы и вводят 50 мл препарата Тирофибан Дж (из одного флакона 50 мл), чтобы получить концентрацию 50 мкг/мл. Перед использованием хорошо перемешать.

Препарат Тирофибан Дж можно вводить в одной инфузионной системе с нефракционированным гепарином, атропина сульфатом, добутамином, допамином, эpineфрина гидрохлоридом, инъекционным фамотидином, фуросемидом, лидокаином, мидазоламом, морфина сульфатом, нитроглицерином, калия хлоридом и пропранолола гидрохлоридом.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения:

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12673
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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