

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜ ADI

AGRASEL 12.5mg/50 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tirofiban baz..... 0.25 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat..... 2.7 mg/ml

Sodyum klorür..... 8 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon solüsyonu

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AGRASEL kararsız anjina veya Q dalgası oluşturmeyan miyokard enfarktüsü ile başvuran ve göğüs ağrısı atağını son 12 saat içinde yaşamış, EKG değişiklikleri olan ve/veya kardiyak enzimleri yükselmiş hastalarda erken miyokard enfarktüsünü önlemek için endikedir.

AGRASEL tedavisinden en fazla yarar görebilecek hastalar akut anjina semptomları başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içinde miyokard enfarktüsü gelişme riski yüksek hastalardır. (örn., erken PTCA uygulaması ihtimali olan hastalar) (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

AGRASEL asetil salisilik asit (ASA) ve fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ürün yalnızca hastanede, akut koroner sendromların tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından uygulanmalıdır.

AGRASEL kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

Pozoloji:

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

AGRASEL Konsantresi, *Kullanım Talimatları* kısmında belirtildiği üzere, AGRASEL Çözeltisi ile aynı etkinlik görülene kadar seyreltilmelidir.

	0.4 mikrogram/kg/dakika Yükleme Dozu		0.4 mikrogram/kg/dakika Yükleme Dozu		25 mikrogram/kg		25 mikrogram/kg	
	Çoğu Hastalar		Ağır Böbrek Yetmezliği		Bolus Doz		Bolus Doz	
					Çoğu Hastalar		Ağır Böbrek Yetmezliği	
Hastanın Ağırlığı (Kg)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	Bolus (ml)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	Bolus (ml)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Uygulama sıklığı ve süresi:

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, AGRASEL 30 dakika süreyle 0.4 mikrogram (μ g)/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, AGRASEL'e 0.1 mikrogram(μ g)/kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. AGRASEL fraksiyonlanmamış heparin (Genellikle AGRASEL tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 5000 ünite (U), daha sonra normalin yaklaşık iki katı tutulması gerekli aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek, yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir.) ve kontrendike olmadıkça ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

Perkütan Koroner Girişim (PKG) yapılan hastalar: 3 dakikalık bir sürenin üzerinde 25 mikrogram/kg başlangıç bolusu kullanan sonrasında dakikada 0.15 mikrogram/kg bir hızda 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar kesintisiz infüzyon olacak şekilde verilen tirofiban tedavisi ile klinik etkinlik göstermiştir. AGRASEL fraksiyonlanmamış heparin ve kontrendike olmadığı sürece ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan (Bkz. Bölüm 5.1) oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

AGRASEL tedavisine başlama ve tedavi süresi

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, tanı konmasıyla beraber dakikada 0.4 mikrogram/kg AGRASEL yükleme dozu başlatılmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir. AGRASEL ve fraksiyonlanmamış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjioplasti/aterektomiden sonra en az 12 saat ve en fazla 24 saat idame ettirilmelidir. Hasta klinik yönden stabilize olduğunda ve tedavi eden hekim tarafından hiçbir koroner girişim prosedürü planlanmıyorsa, infüzyon kesilmelidir. Tüm tedavi süresi 108 saati aşmamalıdır.

NSTE-AKS tanısı konan ve invaziv bir yol ile tedavi edilen hastada tanıdan sonraki 4 saat içinde anjiyografi çekilirse, PKG'nin başlangıcında, 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar süren, 25 mikrogram/kg AGRASEL bolus dozu başlatılmalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmamış heparin, oral antiplatelet tedavisi)

Fraksiyonlanmamış heparin tedavisine 5000 U, İ.V. bolus ile başlanır ve daha sonra saatte 1000 U idame infüzyonuyla devam edilir. Heparin dozu normal değerlerin yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi sürdürmek için titre edilir.

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

Bu ilaca en azından AGRASEL infüzyonu süresince devam edilmelidir.

Anjiyoplasti (PTCA) gerekirse, heparin PTCA'dan sonra kesilmeli ve pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde kılıflar çıkarılmalıdır (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

Uygulama şekli:

AGRASEL konsantresi kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

1. 250 ml'lik steril %0.9'luk serum fizyolojik ya da %5 dekstroz şişesinden 50 ml dışarı çekiniz ve 50 mikrogram /ml konsantrasyonuna ulaşmak için bunun yerine 50 ml AGRASEL (50 ml'lik 1 flakon) ekleyiniz. Uygulamadan önce flakonu iyice çalkalayınız.
2. Yukarıdaki doz tablosuna uygun şekilde kullanınız.

Parenteral ilaçlar kullanımdan önce, solüsyon ve torba uygun olduğu takdirde, gözle görülür partiküller veya renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir.

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

AGRASEL'in steril ekipman kullanılarak kalibre edilmiş infüzyon setiyle uygulanması önerilir.

Başlangıç dozu infüzyon süresinin uzamamasına ve hastanın vücut ağırlığına dayalı idame dozu infüzyon hızları hesaplanırken hata yapılmamasına dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) AGRASEL dozu %50 azaltılmalıdır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tirofibanın plazma klerensinde klinik yönden anlamlı azalmaya dair kanıt yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

AGRASEL, etkin maddeye veya preparatta bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan veya bir GP IIb/IIIa reseptör antagonistinin daha önce kullanımı sırasında trombositopeni geçiren hastalarda kullanılmamalıdır.

Trombosit agresyonunun inhibisyonu kanama riskini artırdığından AGRASEL aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Son 30 gün içinde inme hikayesi ya da herhangi bir hemorajik inme hikayesi,
- Bilinen intrakraniyal hastalık hikayesi (örn., neoplazm, arteriyovenöz malformasyon, anevrizma),
- Aktif veya yakın tarihte geçirilmiş (tedaviden önceki 30 gün içinde), klinik yönden anlamlı kanama (örn., gastrointestinal kanama),
- Malign hipertansiyon,
- Son altı haftada önemli travma veya majör cerrahi müdahale,
- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100,000/mm³), trombosit fonksiyon bozuklukları,
- Pıhtılaşma bozuklukları (örn., protrombin zamanı normalin > 1.3 katı veya INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) > 1.5),
- Ağır karaciğer yetmezliği,

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AGRASEL'in fraksiyonlanmamış heparin olmaksızın tek başına uygulanması önerilmez.

Tirofiban'ın enoksaparin ile birlikte uygulanmasına ilişkin deneyim sınırlıdır (Bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Tirofiban'ın enoksaparin ile birlikte uygulanması, tirofiban ile fraksiyonlanmamış heparin ile birlikte uygulanmasına göre kutanöz ve oral kanama olaylarının (TIMI kanamaları hariç**) sıklığının artmasıyla ilişkilidir. Özellikle anjiyografi ve/veya PCI (Perkütan koroner girişim) ile birlikte ilave fraksiyonlanmamış heparin alan hastalarda

tirofiban ve enoksaparinin eş zamanlı uygulanmasıyla ciddi kanama olayları riskindeki artış gözardı edilemez. Tirofiban ile enoksaparin kombinasyonunun etkinliği belirlenmemiştir. Tirofiban'ın diğer düşük molekül ağırlıklı heparinlerle uygulanmasının güvenlik ve etkinliği araştırılmamıştır.

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

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

Son 2 hafta içinde travmatik veya uzun süren kardiyopulmoner resüsitasyon, organ biyopsisi veya litotripsi

> 6 hafta ancak <3 ay öncesinde geçirilen şiddetli travma veya majör cerrahi müdahale Son 3 ayda aktif peptik ülser

Kontrol edilemeyen hipertansiyon (>180/110 mm

Hg) Akut perikardit

Aktif veya bilinen vaskülit hikayesi

Kuşkulanılan aort diseksiyonu

Hemorajik retinopati

Dışkıda gizli kan veya hematüri

Trombolitik tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)

Önemli derecede kanama riskini artıran ilaçların eş zamanlı kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5)

Trombolitik tedavinin endike olduğu hastalarda (örn. EKG'de yeni patolojik Q dalgaları veya yükselmiş ST segmentleri veya sol dal bloğu ile birlikte akut transmural miyokard enfarktüsü) AGRASEL ile tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla bu durumlarda AGRASEL kullanımı önerilmez.

Trombolitik tedaviyi gerektiren durumlar ortaya çıktığında (PTCA sırasında akut oklüzyon dahil) veya hastaya acil koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu yapılması gerekiyorsa veya hastanın intraaortik balon pompaya gereksinimi varsa AGRASEL infüzyonu derhal durdurulmalıdır. Acil PTCA yapılan hastalarda etkinlik verileri sınırlıdır.

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

Diğer dikkat edilecek hususlar ve ölçümler

AGRASEL'in tekrarlanan uygulamaları ile ilişkili veriler yetersizdir.

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

AGRASEL aşağıdaki durumlarda ve hasta gruplarında çok dikkatli kullanılmalıdır:

Yakın tarihte klinik olarak anlamlı kanama (1 yıldan az)

AGRASEL uygulamasından önceki 24 saat içinde kompres edilemeyen bir damara giriş Yakın tarihte epidural prosedür (lumbar ponksiyon ve spinal anestezi dahil)
Ağır akut veya kronik kalp yetmezliği

Kardiyojenik şok

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği

Trombosit sayısı $<150,000 \text{ mm}^3$, bilinen koagülopati, trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombositopeni hikayesi,

Hemoglobin konsantrasyonu $< 11 \text{ g/dl}$ veya hematokrit $< \%34$.

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

Doza bağlı etkinlik

Tirofibanın 10 mikrogram/kg bolus dozu uygulaması, absiksimab ile kıyaslandığında 30 günde klinik olarak ilgili sonlanım noktalarında daha kötü olmadığını göstermesi bakımından başarısız olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Yaşlı hastalar, kadın hastalar ve vücut ağırlığı düşük hastalar

Yaşlı ve/veya kadın hastalarda kanama komplikasyonlarının insidansı sırasıyla genç veya erkek hastalara göre daha yüksektir. Vücut ağırlığı düşük hastalarda kanama insidansı vücut ağırlığı daha fazla olan hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenlerle AGRASEL bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Klinik çalışma bulgularına göre kanama riski kreatinin klerensi azaldıkça ve dolayısıyla plazmadan tirofiban klerensi azaldıkça artmaktadır. Buna bağlı olarak böbrek fonksiyonu azalmış hastalar (kreatinin klerensi $< 60 \text{ ml/dak}$) AGRASEL tedavisi sırasında kanama için dikkatle takip edilmeli ve heparin etkisi dikkatle izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliğinde AGRASEL dozu düşürülmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2)

Femoral artere giriş

AGRASEL tedavisi sırasında kanama oranları anlamlı olarak artar; bu artış özellikle femoral arter bölgesinde kateter kılıfının girdiği yerde olmaktadır. Damara girerken sadece femoral arterin ön duvarının delinmesine dikkat edilmelidir. Arter kılıfları pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde çıkarılabilir (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

Giriş kılıfı çıkarıldıktan sonra hemostaz yakın gözetim altında, dikkatle

sağlanmalıdır. Genel hemşirelik bakım

AGRASEL tedavisi sırasında vasküler girişler ve kas içi enjeksiyonlar en aza indirilmelidir. İntravenöz giriş sadece vücudun kompres edilebilen bölgelerinde yapılmalıdır. Tüm damara giriş yerleri dokümanite edilmeli ve yakından takip edilmelidir. Üriner kateterler, nazotrakeal intübasyon ve nazogastrik tüplerin kullanımı dikkatle ele alınmalıdır.

Laboratuvar değerlerinin takibi

AGRASEL tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Daha sonra tedaviye başladıktan sonraki 2-6 saatte ve ardından tedavi boyunca en azından her gün bu kontroller yapılmalıdır (veya belirgin bir azalma kanıtı varsa daha sık aralıklarla). Daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri alan hastalarda (çapraz reaksiyon gelişebilir), trombosit sayısı derhal ölçülmelidir (örn., tekrar kullanımdan sonra uygulamanın ilk saatinde) (ayrıca Bkz. Bölüm 4.8). Trombosit sayısı $90.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse, psödotrombositopeniyi dışlamak için ek trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombositopeni doğrulanırsa AGRASEL ve heparin kesilmelidir. Hastalar kanama yönünden izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.9).

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

Bu tıbbi ürün her bir 50 ml'lik flakon içerisinde yaklaşık 189 mg sodyum içermektedir, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birçok trombosit agregasyon inhibitörünün kullanımı ve bunların heparin, varfarin ve trombolitik ajanlarla birlikte uygulanması kanama riskini artırır. Hemostazın klinik ve biyolojik parametreleri düzenli olarak izlenmelidir.

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

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

Tirofiban kanama zamanını uzatmış ancak tirofiban ile tiklopidin'in birlikte uygulanması kanama süresini ilave olarak etkilememiştir.

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

AGRASEL, trombolitik tedavide [AGRASEL uygulamadan önceki <48 saat içinde veya aynı anda uygulama ya da kanama riskini önemli derecede artıran ilaçlarla birlikte kullanım (ör., oral antikoagülanlar, diğer parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleri, dekstran solüsyonları)] önerilmez. Bu durumlarda AGRASEL kullanımıyla ilişkili yeterli deneyim yoktur, ancak kanama riskinde artıştan kuşkulıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik Dönemi

AGRASEL için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlardaki çalışmalar gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum ve doğumdan sonra gelişme üzerine etkiler bakımından sınırlı bilgiler sağlamıştır. Kesin gerekli olmadıkça AGRASEL gebelikte kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (Bkz Bölüm 5.3)

Laktasyon dönemi

Tirofiban'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de, sıçan sütüne geçtiği bilinmektedir. Emzirilen bebekte yan etki potansiyeli olduğundan, ilacın anne için önemi göz önüne alınarak emzirme veya ilaç kullanımından hangisine son verileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Tirofiban farklı dozlarıyla tedavi edilen erkek ve dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda doğurganlık ve üretkenlik performansı etkilenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bununla birlikte, insanlardaki üreme toksisitesi ile ilgili bir sonuca varmak için hayvan çalışmaları yeterli değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

AGRASEL'in araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tirofibanın heparin, aspirin ve diğer oral anti-trombosit ajanlarla birlikte kullanıldığında bildirilen en yaygın yan etki genellikle hafif mukokütanöz veya kateterizasyon yerinde kanamayı içeren kanama idi. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniyal, hemoroidal kanama, spinal bölgede epidural hematoma kanama, hemoperikardiyum, pulmoner (alveoler) hemoraji bildirilen istenmeyen etkilerdendir. Tirofiban içeren enjektabl ürüne ait pivot çalışmalarında TIMI majör ve intrakraniyal kanama sırasıyla $\leq 2.2\%$ ve $< 0.1\%$ idi. En ciddi yan etki fatal kanama idi. Tirofibanın uygulandığı pivot çalışmalarda heparin ve tirofiban ile tedavi edilen hastaların 1.5% 'inde trombositopeni (trombosit sayısı $< 90.000 \text{ mm}^3$)

gelişmiştir. Şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $<50.000 \text{ mm}^3$) insidansı % 0.3 olarak bildirilmiştir. Tirofiban ve heparin ile ilişkili olarak en sık görülen kanama dışındaki istenmeyen olaylar; ilaç reaksiyonları (insidans >1), bulantı (%1.7), ateş (%1.5), ve baş ağrısıdır (%1.1).

Tablo 1, pazarlama sonrası deneyimler ile bildirilen yan etkilerin yanı sıra klinik çalışmalardan elde edilen deneyimlere dayalı yan etkileri listelemektedir. Organ sistemi sınıfları içerisinde, yan etkiler aşağıdaki kategorileri kullanan sıklık başlıkları altında listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ 'den $<1/10$ 'a); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ 'den $<1/100$ 'e); seyrek ($\geq 1/10,000$ 'den $<1/1,000$ 'e); çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Pazarlama sonrası vakalar büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gelen spontan raporlardan elde edildiğinden, doğru insidansları belirlemek mümkün değildir. Bu yüzden, bu yan etkilerin sıklığı bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır.

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

Sistem Organ Sınıflaması	Çok Yaygın	Yaygın	Seyrek	Bilinmeyen
Kan ve lenf sistemi Hastalıkları				Trombosit sayımında Akut ve/veya ciddi azalma $< 20.000\text{mm}^3$
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyonlar dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı			İntrakraniyal kanama, Spinal epidural hematoma
Kardiyak hastalıklar				Hemoperikardiyum
Vasküler hastalıklar	Hematoma			
Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Hemoptizi, epistaksis		Pulmoner (alveolar) hemoraji
Gastrointestinal Hastalıklar	Bulantı	Oral hemoraji, gingival hemoraji	GI hemoraji, hematomez	Retroperitoniyal kanama
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ekimoz			
Böbrek ve idrar yolları hastalıkları		Hematüri		
Genel ve uygulama bölgesi ile ilgili bozukluklar		Ateş		
Hasar, zehirlenme ve prosedürle ilgili komplikasyonlar	Ameliyat sonrası hemoraji*	İntravasküler giriş bölgesinde hemoraji		
Araştırma bulguları	Dışkıda veya idrarda gizli kan	Hematokrit ve hemoglobinde azalma, TS $< 90.000 \text{ mm}^3$	TS $< 50.000 \text{ mm}^3$	

Kanama

Tirofiban 0.4 mikrogram/kg infüzyon rejimi ve 25 mikrogram/kg doz bolus rejimi ile önemli kanama komplikasyonlarının oranı düşüktür ve belirgin olarak artmamıştır.

Tirofiban 0.4 mikrogram/kg infüzyon rejiminin kullanıldığı PRISM-PLUS çalışmasında, TIMI kriterlerine göre majör kanama insidansı heparin ile beraber verilen tirofiban için %1.4 ve tek başına heparin için %0.8'dir. TIMI minör kanama insidansı heparin ile beraber verilen tirofiban için %10.5 ve tek başına heparin için %8.0' dir. Kan nakli yapılan hastaların yüzdeleri heparin ile beraber verilen tirofiban için %4.0 ve tek başına heparin için %2.8'dir.

ADVANCE çalışmasından elde edilen veriler, tirofibanın 25 mikrogram/kg bolus dozu ile kanama vakaları sayısının düşük olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde artmadığını ileri sürmektedir. Her iki grupta da hiç TIMI majör kanaması ve kan nakli yoktur. Tirofibanın 25 mikrogram/kg bolus dozu ile görülen TIMI minör kanaması plasebo kolundaki %1'e nazaran %4 olarak bildirilmiştir (p=0.19).

Trombositopeni

Tirofiban tedavisi sırasında trombosit sayısında akut azalma veya trombositopeni plasebo grubuna göre daha sık görülmüştür. Bu düşüşler tirofiban kesildikten sonra normale dönmüştür. Trombositlerde akut ve şiddetli azalmalar (trombosit sayısı $< 20,000/\text{mm}^3$) daha önce GP IIb/IIIa reseptör antagonistlerini tekrar uyguladıktan sonra trombositopeni yaşamamış hastalarda gözlenmiştir kibunlar; üşüme, düşük dereceli ateş veya kanama komplikasyonlarıyla ilişkili olabilir.

Alerjik reaksiyonlar

Anaflaktik reaksiyonları içeren şiddetli alerjik reaksiyonlar (örn; bronkospazm, ürtiker) tirofiban tedavisinin başlangıcında (ilk günde de gözlenmiştir) ve tekrar uygulandığında ortaya çıkmıştır. Bazı olgularda şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $< 10,000/\text{mm}^3$) görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta; tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda tirofiban hidroklorür ile kasıtsız doz aşımı 3 dakikalık bolus şeklinde 50 mikrogram/kg'a kadar dozlarda veya başlangıç infüzyonu olarak 1.2 mikrogram /kg/dk dozu ile görülmüştür. 1.47 mikrogram/kg/dk'ya kadar idame infüzyon hızında da doz aşımı gözlenmiştir.

Semptomlar

En sık bildirilen doz aşımı semptomu kanamadır. Genellikle mukoza kanaması ve kardiyak kateterizasyon için girilen arter bölgesinde lokalize kanamalar görülmüştür. İntrakraniyal hemoraji ve retroperitoneal kanamalara ait tekil olgular da bildirilmiştir.

Tedavi

Tirofiban doz aşımı, hastanın durumuna ve hekimin değerlendirmesine göre tedavi edilmelidir. Hemoraji tedavisi gerekliyse, AGRASEL infüzyonu kesilmelidir. Kan ve/veya trombosit transfüzyonları da düşünülmelidir. AGRASEL hemodiyalizle uzaklaştırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar – antitrombotik ajanlar – Heparin hariç platelet agregasyon inhibitörleri

ATC Kodu: B01AC17

Tirofiban trombosit agregasyonunda rol oynayan majör trombosit yüzey reseptörü olan GP IIb/IIIa reseptörünün peptid yapıda olmayan bir antagonistidir. Tirofiban fibrinojenin GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasını engelleyerek trombositlerin agregasyonunu bloke eder.

Tirofiban trombosit fonksiyonunda inhibisyona yol açar; bu *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe etme ve kanama zamanını (BT) uzatma becerisiyle gösterilmiştir. Trombosit fonksiyonu ilaç kesildikten sonraki 8 saat içerisinde başlangıç düzeyine geri döner.

Bu inhibisyonun derecesi, tirofiban plazmadaki konsantrasyonuyla paraleldir.

Tirofiban; 0.4 mikrogram/kg/dk infüzyonuyla, fraksiyonlanmamış heparin ve ASA ile birlikte, hastaların %93'ünde *ex vivo* ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunda %70'den fazla (medyan %89) inhibisyon sağlamış ve kanama süresini infüzyon sırasında 2.9 kat uzatmıştır. İnhibisyon 30 dakikalık yükleme infüzyonuyla hızla sağlanmış ve infüzyon süresince devam etmiştir.

Tirofiban'ın 25 mikrogram/kg bolus dozu (sonrasında 18-24 saat boyunca 0.15 mikrogram/kg/dk verilen idame infüzyonu), fraksiyonlanmamış heparin ve oral antiplatelet tedavisinin varlığında, ışık transmisyon agregometri (LTA) ile ölçüldüğü üzere, tedavinin başlangıcından 15 ila 60 dakika sonra %92 ila %95 oranlarında ortalama bir azami agregasyonun ADP ile indüklenen inhibisyonunu sağlamıştır. PRISM-PLUS Çalışması

Çift kör, çok merkezli, kontrollü PRISM-PLUS çalışması; kararsız anjina (UA) veya yeni geçici veya kalıcı ST-T dalgası değişikliklerinin veya yükselmiş kardiyak enzimlerin eşlik ettiği, uzamış tekrarlayan anjinal ağrı veya infarktüs sonrası anjinası olan akut Q dalgası oluşturmeyen miyokard infarktüsü (NQWMI) hastalarında; tirofiban ve fraksiyonlanmamış heparinin (n=773) etkinliğini, fraksiyonlanmamış heparin (n=797) ile karşılaştırmıştır.

Hastalar aşağıdaki tedavilere randomize edilmiştir:

Tirofiban (30 dakika yükleme infüzyonu 0.4 mikrogram/kg/dk, ardından dakikada 0.10 mikrogram /kg/dk idame infüzyonu)
veya tek başına heparin

Kontrendike olmadığı sürece tüm hastalar ASA aldılar. Çalışma ilacına, son anjina atağından sonraki 12 saatte başlanmıştır. Hastalar 48 saat tedavi edildikten sonra anjiyografi ve endike ise anjioplasti/aterektomi yapılmış ve bu sırada tirofiban'a devam edilmiştir. Tirofiban ortalama 71.3 saat boyunca infüzyonla verilmiştir.

Kombine primer çalışma sonlanım noktası, tirofiban'a başlandıktan sonra 7. günde refrakter iskemi, miyokard enfarktüsü veya ölüm olayının gerçekleşmesidir.

7. günde, primer sonlanım noktası, tirofiban grubunda kombine sonlanım noktası için %32'lik bir risk azalmasıdır (RR) (%12.9'a karşı %17.9) (p=0.004). Bu tedavi edilen 1.000 hastada kaçınılan yaklaşık 50 vakayı temsil etmektedir. 30 gün sonra ölümün, MI'nin, refrakter iskemik durumların karma sonlanım noktasının veya UA için hastaneye yeniden yatışın RR'sı %22 idi (%18.5'e karşı %22.3; p=0.029). 6 ay sonra, ölümün, MI'nin, refrakter iskemik durumların karmasının veya UA için yeniden hastaneye yatışın göreceli riski %19 oranında azalmıştır (%27.7'ye karşı %32.1; p=0.024). Ölümün veya MI'nin karması ile ilgili olarak, 7.gün, 30.gün ve 6.aydaki sonuçlar aşağıdaki gibidir: 7. günde tirofiban grubu için %43'lük bir (RR) vardı (%4.9'a karşı %1.3; p=0.006); 30.günde (RR) %30 (%8.7'ye karşı %11.9; p=0.027) ve 6.ayda RR %23 (%12.3'e karşı %15.3; p= 0.063) idi. Tirofiban alan hastalarda MI'nin azalması tedavinin erken döneminde ortaya çıkmış (ilk 48 saat içerisinde) ve mortalite üzerine belirgin bir etkisi olmaksızın 6 ay boyunca devam etmiştir.

Hastaneye ilk yatışta anjiyoplasti/aterektomi uygulanan hastaların %30'unda, 30. günde primer karma sonlanım noktası için ölüm veya MI için %43'lük bir RR (%5.9' a karşı %10.2) yanı sıra %46'luk bir RR'dir (%8.8'e karşı %15.2).

Bir güvenlik çalışmasına dayanarak, UA (kararsız anjina) ve NQWMI (Q dalgası oluşturmeyen miyokard infarktüsü) hastalarında tirofiban'ın (0.4 mikrogram/kg/dk olacak şekilde 30 dakikalık yükleme dozunu takiben 108 saate kadar 0.1 mikrogram/kg/dk'lık bir idame dozu) enoksaparin ile eşzamanlı verilmesi (n=315); tirofiban'ın fraksiyonlanmamış heparin ile eşzamanlı verilmesiyle (n=210) karşılaştırılmıştır. Enoksaparin grubundaki hastalara en az 24 saatlik ve azami 96 saatlik bir süre boyunca 12 saatte bir 1.0 mg/kg cilt altı enjeksiyonu yapılmıştır. Fraksiyonlanmamış heparin grubuna randomize edilen hastalara 5000 ünitelik bir intravenöz bolus ve sonrasında en az 24 saat ve azami 108 saatlik bir süre boyunca saat başına 1000 ünitelik idame infüzyonu verilmiştir. Toplam TIMI kanama oranı, tirofiban/enoksaparin grubu için %3.5 ve tirofiban/ fraksiyonlanmamış heparin grubu için %4.8'dir.

İki grup arasında cilt altı kanama oranları açısından belirgin bir fark olsa da (fraksiyonlanmamış heparine dönüşen enoksaparin grubunda %29.2 ve fraksiyonlanmamış heparin grubunda %15.2), her iki grupta da TIMI majör kanamaları yoktur (Bkz.Bölüm 4.4). Enoksaparin ile beraber verilen tirofiban'ın etkinliği belirlenmemiştir.

ADVANCE çalışması

ADVANCE çalışması, en az bir koroner damarda %70'den fazla daralmanın ve diyabetin, NSTE-AKS'nin varlığı, çok damarlı girişimin gerekliliği dahil yüksek risk özellikleri gösteren, isteğe bağlı veya acil PKG yapılan hastalarda plasebo ile karşılaştırarak tirofiban 25 mikrogram/kg bolus dozunun güvenlik ve etkililiğini belirlemiştir. Tüm hastalar

fraksiyonlanmamış heparin, asetil salisilik asit (ASA) ve tienopiridin'in, sonrasında idame dozunun verildiği bir yükleme dozunu almıştır. Toplam 202 hasta, PKG'nin hemen öncesinde verilen tirofiban (3 dakikanın üzerinde 25 mikrogram /kg bolus İ.V. sonrasında 24-48 saat boyunca 0.15 mikrogram /kg/dk sürekli İ.V. infüzyon) veya plasebo grubuna randomize edilmiştir.

Primer sonlanım noktası; ölüm, ölümcül olmayan MI, acil hedef damarın yeniden vaskülarizasyonunun (uTVR) bir karması veya indeks işlem sonrası ortalama 180 günlük bir takibi olan trombotik kurtarma GP IIb/IIIa inhibitörü tedavisidir. Büyük ve küçük kanamaların güvenlik sonlanım noktaları, TIMI kriterlerine göre tanımlanmıştır.

Tedavi amacına yönelik popülasyonda, primer sonlanım noktasının kümülatif insidansı plasebo ve Tirofiban gruplarında sırasıyla %35 ve %20'dir (risk oranı [HR] 0.51 [95% güven aralığı (CI), 0.29'dan 0.88'e]; $p=0.01$). Plasebo ile karşılaştırıldığında, Tirofiban grubunda ölüm, MI veya uTVR'nin karmasında belirgin bir azalma vardır (%31'e karşı, %20'HR, 0.57 %95 CI, 0.99–0.33]; $p=0.048$).

EVEREST çalışması

Randomize açık EVEREST çalışması koroner bakım ünitesinde başlatılan upstream 0.4 mikrogram /kg/dk dozu tirofiban 25 mikrogram /kg bolus doz ile veya PKG'den 10 dakika önce başlatılan 0.25 mg/kg absiksimab ile karşılaştırmıştır. Tüm hastalara ilave olarak ASA ve tienopiridin verilmiştir. Çalışmada kayıtlı $n=93$ NSTEMI-AKS hastasına, hastaneye başvurudan sonraki 24-28 saat içerisinde uygun görüldüğü şekilde anjiyografi ve PKG uygulanmıştır.

Doku seviyesinde perfüzyonun ve troponin I salımının primer sonlanım noktaları ile ilgili olarak, EVEREST'in sonuçları PKG TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesinin (TMPG) 0/1 sonrası belirgin bir şekilde daha düşük oranlar olduğunu (sırasıyla %6.2'ye karşı %20'ye karşı %35.5; $p=0.015$) ve PKG miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE) sonrası puan indeksini (sırasıyla 0.88 ± 0.18 'e karşı 0.77 ± 0.32 'ye karşı 0.71 ± 0.30 ; $p<0.05$) iyileştirdiğini göstermiştir.

İşlem sonrası kardiyak Troponin I (cTnI) yükselmesinin insidansı; PKG 25 mikrogram/kg bolus doz tirofiban veya absiksimab ile karşılaştırıldığında, upstream tirofiban rejimi ile tedavi edilen hastalarda belirgin bir şekilde azalmıştır (sırasıyla, %30'a karşı %38.8'e karşı %9.4; $p=0.018$). PKG, tirofiban (3.8 ± 4.1 'e karşı 7.2 ± 12 ; $p=0.015$) ve absiksimab (3.8 ± 4.1 'e karşı 9 ± 13.8 ; $p=0.0002$) ile karşılaştırıldığında; PKG sonrası cTnI seviyeleri de tirofiban'ın süregelen uygulaması ile belirgin bir şekilde azalmıştır. PKG, Tirofiban 25 mikrogram/kg bolus doz ve absiksimab rejimlerinin karşılaştırması PKG sonrası TMPG 0/1 oranında belirgin bir farklılık olmadığını göstermiştir (%20'ye karşı %35; $p=NS$).

Tirofiban'ın 25mg/kg bolus dozunu, absiksimab ile karşılaştıran çalışmalar yapılmış ve bunlardan $n=1100$ 'den fazla NTSC-ACE hastanın dahil olduğu çalışmada; 30. gün sonunda MACE'nin karma primer sonlanım noktalarının her iki ilaçta da farklı olmadığı (tirofiban için %5.8'den %6.9'a ve absiksimab için %7.1'den %8.8'e) görülmüştür.

Sonrasında 0.15 mikrogram/kg /dk bir infüzyonun verildiği 10 mikrogram/kg bolus tirofiban

kullanılan TARGET çalışması, tirofiban'ın absiksimab'a göre daha yetersiz olduğunu gösterememiştir. Ağırlıklı olarak 30. gündeki MI insidansında görülen belirgin bir artışa bağlı olarak tirofiban grubunda %7.6 ve absiksimab grubunda %6.0 ($p=0.038$) olan karma primer sonlanım noktasının insidansı (30. gündeki ölüm, MI veya uTVR), absiksimab'ın klinik açıdan ilgili sonlanım noktalarında belirgin bir şekilde daha etkili olduğunu göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Tirofiban plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmaz ve 0.01 – 25 mikrogram /ml sınırları içinde proteinlere bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır. İnsan plazmasında serbest fraksiyon % 35'tir. Tirofiban'ın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 30 litredir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

^{14}C ile işaretli tirofiban sağlıklı gönüllülere uygulandıktan sonra, radyoaktivitenin %66'sı idrarda, %23'ü ise feçeste saptanmıştır. Toplam radyoaktivite miktarı %91'dir. Böbrekler ve safrayla atılım tirofibanın eliminasyonuna anlamlı katkıda bulunur. Sağlıklı gönüllülerde tirofibanın plazma klerensi yaklaşık 250ml/dk'dır. Renal klerens plazma klerensinin %39-69'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 1.5 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

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

Yaşlı hastalar:

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

İrk:

Farklı etnik kökenlerden hastalarda plazma klerensinde fark saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda yürütülen klinik çalışmalar, kreatinin klerensindeki azalma derecesine bağlı olarak tirofibanın plazma klerensinde azalma olduğunu göstermiştir. Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olan hastalarda (hemodiyaliz hastaları dahil) tirofibanın plazma klerensi klinik yönden önemli derecede azalır (>%50) (Bkz. Bölüm 4.2). Tirofiban hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

Koroner arter hastalığı:

Kararsız anjina pectoris veya Q dalgalı olmayan miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda plazma klerensi yaklaşık 200 ml/dak'dır ve renal klerens plazma klerensinin %39'udur. Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Diğer ilaçların etkileri:

Aşağıdaki ilaçlardan birini alan hastalarda tirofibanın plazma klerensi PRISM çalışmasında o ilacı almayan bir hasta alt grubuyla (n=762) karşılaştırılmıştır. Bu ilaçların tirofibanın plazma klerensi üzerinde belirgin etkileri (>%15) görülmemiştir. Bu ilaçlar; asebutolol, parasetamol, alprazolam, amlodipin, aspirin preparatları, atenolol, bromozepam, kaptopril, diazepam, digoksin, diltiazem, dokusat sodyum, enalapril, furosemid, glibenklamid, fraksiyonlanmamış heparin, insulin, izosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrat preparatları, oksazepam, potasyum klorür, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat ve temazepamdır.

Tirofiban'ın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri enoksaparin (1 mg/kg; 12 saatte bir subkutan yolla) ile birlikte uygulanmasında incelenmiş ve tirofiban ile fraksiyonlanmamış heparin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında tirofibanın klerensi bakımından hiçbir fark yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klasik güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksikite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Tirofiban tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum sitrat dihidrat

Sitrik asit monohidrat

Enjeksiyonluk su

Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Diazepam ile geçimsizlik saptanmıştır. Dolayısıyla AGRASEL ve diazepam aynı

intravenöz hat içinde uygulanmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş infüzyon solüsyonu derhal kullanılmalıdır. Solüsyon hemen kullanılmayacaksa saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmış olması kaydıyla, normalde 2-8°C’de 24 saatten uzun süre saklanmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. Işıktan korumak için flakonun dış kartonu içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Alüminyum kapak ve bromobütil kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz, 50 ml’lik Tip I cam flakon.

Her bir kutu 1 adet flakon içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAYER FARMA İlaç A.Ş.

Acarlar Mah. 74. Sok. Acarkent

Sitesi B742 No.:17/1 Beykoz /

İstanbul Tel: 0216 324 3838

Faks: 0216 317 0498

8. RUHSAT

NUMARASI 2017/110

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

KULLANMA TALİMATI

AGRASEL 12.5 mg/ 50 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren

flakon Steril, Apirojen

Damar içine infüzyon yoluyla uygulanır.

Etkin madde: Her bir ml’de 0.25 mg tirofiban içerir.

Yardımcı maddeler: Sodyum klorür, sodyum sitrat dihidrat, sitrik asit monohidrat, enjeksiyonluk su, hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarlamak için).

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.

Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.

Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.

*Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

AGRASEL nedir ve ne için kullanılır?

AGRASEL’i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

AGRASEL nasıl kullanılır?

Olası yan etkiler nelerdir?

AGRASEL’in saklanması

Başlıkları yer almaktadır.

AGRASEL nedir ve ne için kullanılır?

AGRASEL seyreltilmek üzere, konsantre, steril, renksiz bir çözelti olup 50 ml’lik küçük cam şişelerde (flakonlarda) kullanıma sunulmuştur. AGRASEL yalnızca doktorunuz tarafından hazırlanması ve uygulanması gereken bir ilaçtır.

AGRASEL kan akımının kalbinize doğru gitmesine yardımcı olmak ve göğüs ağrısı ve kalp krizlerini önlemeye yardımcı olmak için kullanılır.

Kanda bulunan hücreler olan trombositlerin pıhtı oluşturmalarını engellemek suretiyle etkisini gösterir.

Bu ilaç aynı zamanda kalp damarları balon (perkütan koroner girişim veya PKG) ile genişletilmiş hastalarda da kullanılmaktadır. Bu, kan akımının kalbe doğru gidişini artırmak üzere, genellikle küçük bir tüpün (stent) yerleştirilmesiyle yapılan bir işlemdir.

AGRASEL diğer kan inceltici ilaçlar ile beraber kullanılma özelliğindedir.

AGRASEL'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

AGRASEL'i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer;

İlacın etkin maddesi (tirofiban) veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığınız varsa

İç kanamanız varsa veya son 30 gün içinde iç kanama yaşadığınız

İntrakraniyal (kafatası içerisinde) kanama, intrakraniyal (kafatası içerisinde) tümör, bir kan damarında bozukluk (malformasyon) veya damar genişlemesi (anevrizma) yaşadığınız

Kontrol altına alınamayan ciddi yüksek tansiyonunuz varsa (malign hipertansiyon)

Kan trombosit sayınız düşükse (trombositopeni) veya kanınızın pıhtılaşmasıyla ilgili sorunlarınız varsa

Daha önce AGRASEL veya aynı gruptan başka bir ilaç tedavisi alırken trombositopeni (trombosit sayısının azalması) geliştirse

Son 30 gün içinde inme yaşadığınız veya herhangi bir hemorajik (kanamalı) inme geçmişiniz varsa,

Son 6 hafta içinde ciddi bir yaralanma veya önemli bir cerrahi operasyon geçirdiyseniz Şiddetli karaciğer yetmezliğiniz varsa

Doktorunuz bu ilacın verilmesi ile ilişkili herhangi bir artan yan etki riski altında olup olmadığını görmek için tıbbi geçmişinizi inceleyecektir.

AGRASEL'i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ

KULLANINIZ Eğer;

Mevcut bir kronik hastalığınız varsa

Alerjik bünyeliyseniz

Kalp masajı (kardiyopulmoner resüsitasyon), son 2 hafta içinde böbrek taşlarını kırma veya biyopsi alınması işlemi geçirdiyseniz

Son 3 ay içinde ciddi yaralanma veya önemli bir ameliyat geçirdiyseniz

Son 3 ay içinde mide veya duodenum (ince barsak) ülseri olduysanız

Yakın tarihte kanama bozukluğu (son 1 yılda); örneğin (gastrointestinal) mide-barsak kanaması veya idrarda ya da dışkıda kan görülmüşse

Yakın tarihte omurga veya kuyruk sokumunuza bir prosedür uygulandıysa (spinal/epidural prosedür)

Kalbe giden ana damar olan aortun açılması (diseksiyonu) öyküsü veya belirtileriniz varsa

Kontrol altında olmayan yüksek tansiyonunuz (hipertansiyon) varsa

Kalbinizi saran dokuda iltihap (perikardit) varsa

Kan damarlarında iltihap varsa (vaskülit)

Gözün retinasındaki kan damarlarında problemleriniz varsa (retinopati)

Kan pıhtılarını önlemeye veya çözmeye yardımcı olan ilaçlarla tedavi alıyorsanız Böbrek sorunlarınız varsa

Son 24 saatte köprücük kemiğinizin altına özel bir intravenöz kateter yerleştirildiyse Kalp yetmezliğiniz varsa
Kalp yetmezliğine bağlı çok düşük kan basıncınız (kardiyojenik şok) varsa
Karaciğer bozukluğunuz varsa
Kan hücre sayısı düşüklüğü veya aneminiz varsa

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

AGRASEL'in yiyecek ve içecek ile kullanılması

AGRASEL ile aç ya da tok karnına uygulama yapılabilir. Yiyecek ve içeceklerin bu ilaca hiçbir etkisi yoktur.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Kesin gereklilik olmadıkça AGRASEL hamilelikte kullanılmamalıdır.

Hamile iseniz veya hamilelikten şüpheleniyorsanız doktorunuz AGRASEL'i alıp almamanız konusunda karar verecektir.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Eğer çocuğunuzu emziriyorsanız lütfen doktorunuza bildiriniz. Doktorunuz bu ilacı kullanmanızın sizin için uygun olup olmayacağını size söyleyecektir.

Araç ve makine kullanımı

AGRASEL kullanılırken hastalığınızın durumuna bağlı olarak makine veya araç kullanamayabilirsiniz.

AGRASEL'in içeriğinde bulunan bazı yabancı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bu tıbbi ürün, her bir 50 ml'lik flakon içerisinde yaklaşık 189 mg sodyum içermektedir, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

Genel olarak AGRASEL diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Ancak bazı ilaçlar birbirlerinin etkisini değiştirebileceğinden, reçetesiz satılan ilaçlar dahil aldığınız diğer ilaçları doktorunuza söylemeniz önemlidir. Kanınızın pıhtılaşmasını önleyen başka ilaçlar (varfarin gibi) alıyorsanız bunu doktorunuza söylemeniz özellikle önemlidir.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

AGRASEL nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

Kalp sağlığında uzman bir hekim tarafından size AGRASEL verilmiştir veya verilmesi planlanmaktadır. Doktorunuz hastalığınızın durumuna ve kilonuza bağlı olarak ilacınızın dozunu belirleyecek ve size uygulayacaktır.

Uygulama yolu ve metodu:

AGRASEL size yavaş enjeksiyon (damar içine uygulama) yoluyla uygulanacaktır.

Değişik yaş grupları:

Çocuklarda kullanım:

Çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Yaşlılarda kullanım:

Yaşlılarda dozaj ayarlaması gerekmez.

Özel kullanım durumları: Böbrek yetmezliği

Ağır böbrek yetmezliğiniz varsa (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) AGRASEL dozunuz doktorunuz tarafından %50 azaltılacaktır.

Karaciğer yetmezliği

Ağır karaciğer yetmezliğinde AGRASEL kullanmayınız.

Eğer AGRASEL'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla AGRASEL kullandıysanız:

Dozaj programı durumunuza ve tedaviye verdiğiniz yanıtı göre doktorunuz tarafından ayarlanacaktır. Doz aşımı durumunda en sık bildirilen belirti kanamadır. Kanama olduğunu fark ederseniz, sağlık çalışanınızı hemen bilgilendirmelisiniz.

AGRASEL'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

AGRASEL'i kullanmayı unutursanız:

Dozaj programı durumunuza ve tedaviye verdiğiniz yanıtı göre doktorunuz tarafından ayarlanacaktır.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız. AGRASEL

ile tedavi sonlandırıldığındaki oluşabilecek etkiler

Tedavinizi doktorunuza danışmadan sonlandırmayınız. Tedavinizin ne zaman sonlandırılacağına doktorunuz karar verecektir. Yine de tedavinizi erken bitirmek isterseniz, doktorunuz ile diğer olasılıkları tartışmalısınız.

8. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi AGRASEL'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

AGRASEL tedavisi sonrasında bazı kişilerde oluşan yan etkilerin bir listesi aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır. Bu liste yan etkilerin oluşma sıklığına göre aza doğru sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın	: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir
Yaygın	: 10 hastanın 1'inden az, fakat 100 hastanın 1'inden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan	: 100 hastanın 1'inden az, fakat 1.000 hastanın 1'inden fazla görülebilir.
Seyrek	: 1.000 hastanın 1'inden az, fakat 10.000 hastanın 1'inden fazla görülebilir
Çok seyrek	: 10.000 hastanın 1'inden az görülebilir.
Bilinmiyor	: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Çok yaygın:

- Ameliyat sonrası kanama
- Enjeksiyon bölgesinde veya kas içine doğru, şişmeye sebep olan cilt altı kanaması
- Ciltte küçük kırmızı çürükler
- İdrarda veya dışkıda gizli kan
- Mide bulantısı
- Baş ağrısı

Yaygın:

- İdrarda kan
- Öksürürken kan gelmesi
- Burun kanamaları
- Dişeti kanaması ve ağız içinde kanama
- Damarın delindiği bölgelerden kanama olması
- Alyuvarlarda azalma (azalmış hematokrit ve hemoglobini)
- Trombosit sayımının $90.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi
- Ateş

Yaygın olmayan:

- Mide veya barsaklarda kanama
- Kan kusma
- Trombosit sayımının $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi

Bilinmiyor:

- Kafatasının içinde kanama
- Omurga bölgesinde hematoma
- İç organların karın boşluğunda kanama
- Kalbin etrafında kanın toplanması

Akciğerlerde kanama

Trombosit sayımında $20.000/\text{mm}^3$ 'ten az olacak şekilde akut ve/veya ciddi azalma
Nefes almada güçlük ve baş dönmesi dahil, göğsün sıkışması, kurdeşen yani ürtiker halinde görülen ciddi alerjik reaksiyonlar

AGRASEL tedavisinin en yaygın yan etkisi vücutta herhangi bir yerde meydana gelebilen kanamadır. Bu durum ciddi bir hale dönüşebilir ve nadiren ölümcül olabilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz.

Kanama

Bunlar ciddi yan etkilerdir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, doktorunuza söyleyiniz:

Baş ağrısı, duyu bozuklukları (görsel veya işitsel), konuşmada zorluk, uyuşma veya hareket veya denge ile ilgili sorunlar gibi kafatasında kanama olduğunu gösteren belirtiler,

Öksürürken kan gelmesi veya idrarınızda veya dışkıınızda kan görülmesi gibi iç kanama olduğunu gösteren belirtiler

Nefes almada güçlük veya baş dönmesi gibi ciddi alerjik reaksiyon belirtileri

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuza veya eczacınıza bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması

Herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca, yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak doğrudan Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’e bildirebileceğiniz gibi, 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını da kullanabilirsiniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. AGRASEL’in saklanması

AGRASEL’i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. 25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalı, ışıktan korunmalıdır.

Son kullanma tarihi ile uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra AGRASEL’i kullanmayınız.

Ruhsat sahibi:

HAVER FARMA İlaç A.Ş.

Acarlar Mah. 74. Sok. Acarkent Sitesi

B742 No.:17/1 Beykoz / İstanbul

Tel: 0216 324 3838

Faks: 0216 317 0498

Üretim yeri:

MEFAR İLAÇ San. AŞ.
Ramazanoğlu Mah., Ensar Cad. No: 20,
Kurtköy-Pendik TR 34906 İstanbul

Bu kullanma talimatı 16/02/2017 tarihinde onaylanmıştır.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ

İÇİNDİR Uygulama talimatları:

AGRASEL yalnızca doktor tarafından hazırlanması ve uygulanması gereken bir ilaçtır.

Geçimsizlikler:

Diazepamla geçimsizliği bildirilmiştir. Bu nedenle AGRASEL diazepamla aynı intravenöz yoldan kullanılmamalıdır.

Bu ürün yalnızca hastanede, akut koroner sendromların tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından uygulanmalıdır.

AGRASEL konsantre infüzyon solüsyonu kullanılmadan önce seyreltilmelidir. Aşağıdaki tablo vücut ağırlığına göre doz ayarlaması için kılavuz olarak verilmiştir.

AGRASEL konsantresi, AGRASEL çözeltisi ile aynı etkinlik görülene kadar seyreltilmelidir.

	0.4 mikrogram/kg/dakika Yükleme Dozu		0.4 mikrogram/kg/dakika Yükleme Dozu		25 mikrogram/kg		25 mikrogram/kg	
	Çoğu Hastalar		Ağır Böbrek Yetmezliği		Bolus Doz		Bolus Doz	
					Çoğu Hastalar		Ağır Böbrek Yetmezliği	
Hastanın Ağırlığı (Kg)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	30 dakika Yükleme İnfüzyon Hızı (ml/saat)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	Bolus (ml)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)	Bolus (ml)	İdame İnfüzyon Hızı (ml/saat)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Uygulama sıklığı ve süresi:

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, AGRASEL 30 dakika süreyle 0.4 mikrogram (μ g)/kg/dk başlangıç infüzyon hızıyla intravenöz yolla verilir. Başlangıç infüzyonunun sonunda, AGRASEL'e 0.1 mikrogram(μ g)/kg/dk idame infüzyon hızıyla devam edilmelidir. AGRASEL fraksiyonlanmamış heparin (Genellikle AGRASEL tedavisinin başlaması ile birlikte intravenöz bolus olarak 5000 ünite (U), daha sonra normalin yaklaşık iki katı tutulması gerekli aktivite tromboplastin zamanına (APTT) göre titre edilerek, yaklaşık 1000 U/saat olarak devam edilir.) ve kontrendike olmadıkça ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

Perkütan Koroner Girişim (PKG) yapılan hastalar: 3 dakikalık bir sürenin üzerinde 25 mikrogram/kg başlangıç bolusu kullanan sonrasında dakikada 0.15 mikrogram/kg bir hızda 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar kesintisiz infüzyon olacak şekilde verilen tirofiban tedavisi ile klinik etkinlik göstermiştir. AGRASEL fraksiyonlanmamış heparin ve kontrendike olmadığı sürece ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan oral antiplatelet tedavisi ile beraber verilmelidir.

AGRASEL tedavisine başlama ve tedavi süresi

NSTE-AKS için erken invaziv bir yol ile tedavi edilen ve tanı sonrası en az 4 saatten 48 saate kadar anjiyografi çekilmesi planlanmayan hastalarda, tanı konmasıyla beraber dakikada 0.4 mikrogram/kg AGRASEL yükleme dozu başlatılmalıdır. Önerilen süre en az 48 saattir. AGRASEL ve fraksiyonlanmamış heparin infüzyonuna koroner anjiyografi sırasında devam edilebilir ve anjioplasti/aterektomiden sonra en az 12 saat ve en fazla 24 saat idame ettirilmelidir. Hasta klinik yönden stabilize olduğunda ve tedavi eden hekim tarafından hiçbir koroner girişim prosedürü planlanmıyorsa, infüzyon kesilmelidir. Tüm tedavi süresi 108 saati aşmamalıdır.

NSTE-AKS tanısı konan ve invaziv. bir yol ile tedavi edilen hastada tanıdan sonraki 4 saat içinde anjiyografi çekilirse, PKG'nin başlangıcında, 18-24 saat boyunca ve 48 saate kadar süren, 25 mikrogram/kg AGRASEL bolus dozu başlatılmalıdır.

Eş zamanlı tedavi (fraksiyonlanmamış heparin oral antiplatelet tedavisi)

Fraksiyonlanmamış heparin tedavisine 5000 U, İ.V. bolus ile başlanır ve daha sonra saatte 1000 U idame infüzyonuyla devam edilir. Heparin dozu normal değer in yaklaşık iki katı düzeyinde APTT'yi sürdürmek için titre edilir.

Kontrendike olmadıkça, tüm hastalar AGRASEL'e başlamadan önce ASA'yı içeren ama bununla sınırlı olmayan, oral antiplatelet ilaçları almalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu ilaca en azından AGRASEL infüzyonu süresince devam edilmelidir.

Anjiyoplasti (PTCA) gerekirse, heparin PTCA'dan sonra kesilmeli ve pıhtılaşma normale döndüğü anda yani aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 180 saniyenin altına düştüğünde kılıflar çıkarılmalıdır (genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra).

Yaşlılar için doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Ağır böbrek yetmezliği durumunda (Kreatinin klerensi < 30 ml/dk) doz %50 oranında azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

AGRASEL konsantresi kullanılmadan önce seyreltilmelidir.

1. 250 ml'lik steril %0.9'luk serum fizyolojik ya da %5 dekstroz şişesinden 50 ml dışarı çekiniz ve 50 mikrogram /ml konsantrasyonuna ulaşmak için bunun yerine 50 ml AGRASEL (50 ml'lik 1 flakon) ekleyiniz. Uygulamadan önce iyice çalkalayınız.
2. Yukarıdaki doz tablosuna uygun şekilde kullanınız.

Parenteral ilaçlar kullanımdan önce, solüsyon ve torba uygun olduğu takdirde, gözle görülür partiküller veya renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir.

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

AGRASEL'in steril ekipman kullanılarak kalibre edilmiş infüzyon setiyle uygulanması önerilir.

Başlangıç dozu infüzyon süresinin uzamamasına ve hastanın vücut ağırlığına dayalı idame dozu infüzyon hızları hesaplanırken hata yapılmamasına dikkat edilmelidir.

Saklamaya yönelik özel tedbirler

AGRASEL'i etiket ve kutu üzerinde bulunan son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

Son kullanma tarihi ilgili ayın son gününü ifade eder.

Dondurmayınız. Işıktan korumak için kabı dış kartonu içerisinde saklayınız.

Seyreltme sonrasında ilaç hemen kullanılmalıdır, kullanılmadığı koşulda buzdolabında (2-8°C) 24 saatin üzerinde bekletilmemelidir.