

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Trombopriv 250 mikrogramov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 281 mikrogramov tirofibanijevega klorida monohidrata, kar ustreza 250 mikrogramom tirofibana.

50 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 14,05 mg tirofibanijevega klorida monohidrata, kar ustreza 12,5 mg tirofibana.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo (50 ml), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Za seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.
Prozorna, brezbarvna koncentrirana raztopina.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trombopriv je indicirano za preprečevanje zgodnjega miokardnega infarkta pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q, ki so imeli zadnji napad bolečine v prsnem košu v preteklih 12 urah ter imajo spremembe v EKG, zvišano koncentracijo srčnih encimov ali oboje.

Verjetnost, da bo zdravljenje z zdravilom Trombopriv koristilo bolniku, je največja pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pectoris. Mednje sodijo na primer tudi vsi bolniki, pri katerih bo verjetno opravljena zgodnja PTCA (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1)

Zdravilo Trombopriv je namenjeno za uporabo z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je namenjeno le bolnišnični uporabi. Dajati ga morajo specialisti z izkušnjami na področju zdravljenja akutnih koronarnih sindromov.

Trombopriv koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti.

Odmerjanje

Pri bolnikih, pri katerih se izvaja zgodnja invazivna strategija za NSTEMI-ACS in niso načrtovani za angiografijo najmanj 4 do 48 ur po diagnozi, se tirofiban daje intravensko z začetno hitrostjo

infuzije 0,4 mikrograma/kg/min, kar naj traja 30 minut. Ob koncu začetne infuzije je treba nadaljevati z infundiranjem tirofibana z vzdrževalno hitrostjo 0,1 mikrograma/kg/min. Tirofiban dajajte skupaj z nefrakcioniranim heparinom (ponavadi intravenski bolus v odmerku 5.000 enot [e.] hkrati z začetkom zdravljenja s tirofibanom, nato približno 1.000 e. na uro, titrirano na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa [APTT], ki mora biti približno dvakrat večji od običajne vrednosti) in s peroralnim antiagregacijskim zdravljenjem, vključno z, vendar ne omejeno na acetilsalicilno kislino (ASA) (glejte poglavje 5.1), razen če je kontraindicirana.

Pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena PCI (perkutana koronarna intervencija), so dokazali klinično učinkovitost s tirofibanom ob uporabi začetnega bolusa v odmerku 25 mikrogramov/kg v 3 minutah, ki mu je nato sledila kontinuirana infuzija v odmerku 0,15 mikrogramov/kg/min za obdobje 18-24 in do 48 ur. Tirofiban morate uporabiti skupaj z nefrakcioniranim heparinom in oralnim antiagregacijskim zdravljenjem, vključno z, vendar ne omejeno na acetilsalicilno kislino (ASA) (glejte poglavje 5.1), razen če je kontraindicirana.

Za starejše ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri hudi ledvični odpovedi (kreatininski očistek <30 ml/min) je treba odmerek zdravila Trombopriv zmanjšati za 50% (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Trombopriv pri otrocih še nista ugotovljeni. Na voljo ni nobenih podatkov.

Naslednja tabela je organizirana kot vodnik za prilagoditev odmerka glede na telesno maso.

Koncentrat Trombopriv je treba razredčiti, kot je navedeno v *Navodilih za uporabo*.

	0,4 mikrogramov/kg/min Udarni odmerek Večina bolnikov		0,4 mikrogramov/kg/min Udarni odmerek Huda ledvična odpoved		25 mikrogramov/kg Bolusni odmerek Večina bolnikov	
	Hitrost 30 min udarnega odmerka infuzije (ml/h)	Vzdrževaln a hitrost infuzije (ml/h)	Hitrost 30 min. udarnega odmerka infuzije (ml/h)	Vzdrževaln a hitrost infuzije (ml/h)	Bolus (ml)	Vzdrževaln a hitrost infuzije (ml/h)
30-37	16	4	8	2	17	6
38-45	20	5	10	3	21	7
46-54	24	6	12	3	25	9
55-62	28	7	14	4	29	11
63-70	32	8	16	4	33	12
71-79	36	9	18	5	38	14
80-87	40	10	20	5	42	15
88-95	44	11	22	6	46	16

96-104	48	12	24	6	50	18
105-112	52	13	26	7	54	20
113-120	56	14	28	7	58	21
121-128	60	15	30	8	62	22
129-137	64	16	32	8	67	24
138-145	68	17	34	9	71	25
146-153	72	18	36	9	75	27

25 mikrogramov/kg - Bolusni odmerek

Huda ledvična odpoved

<i>Bolus (ml)</i>	<i>Vzdrževalna hitrost infuzije (ml/h)</i>
8	3
10	4
13	5
15	5
17	6
19	7
21	8
23	8
25	9
27	10
29	10
31	11
33	12
35	13
37	13

Začetek in trajanje zdravljenja z zdravilom Trombopriv

Pri bolnikih, pri katerih se izvaja zgodnja invazivna strategija za NSTEMI-ACS in niso načrtovani za angiografijo najmanj 4 do 48 ur po diagnozi, je treba po diagnozi vpeljati zdravilo Trombopriv v udarnem odmerku 0,4 mikrogramov/kg/min. Priporočljivo je, da infundiranje traja vsaj 48 ur. Infundiranje zdravila Trombopriv in nefrakcioniranega heparina se lahko nadaljuje med koronarno angiografijo in ga je treba vzdrževati najmanj 12 ur, vendar ne dlje kot 24 ur po angioplastiki ali aterektomiji. Ko je bolnik klinično stabilen in lečeči zdravnik ne načrtuje koronarne intervencije, je treba prekiniti infundiranje. Skupno trajanje zdravljenja ne sme preseči 108 ur.

Če je na bolniku z diagnozo NSTEMI-ACS, pri katerem se izvaja invazivna strategija, opravljena angiografija v roku 4 ur po diagnozi, je treba ob začetku PCI vpeljati zdravilo Trombopriv v

bolusnem odmerku 25 mikrogramov/kg, ki mu sledi neprekinjena infuzija v trajanju od 18-24 ur ter do 48 ur.

Hkratno zdravljenje (nefrakcionirani heparin, oralno antiagregacijsko zdravljenje)

Zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom se vpelje z intravenskim bolusom v odmerku 5.000 e. in se nato nadaljuje z vzdrževalno infuzijo v odmerku 1.000 e. na uro. Odmerek heparina se titrira tako, da se vzdržuje APTT, približno dvakrat večji od običajne vrednosti.

Razen če je kontraindicirano, morajo vsi bolniki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trombopriv peroralno prejeti zaviralce trombocitov, vključno z, vendar ne omejeno na ASA, (glejte poglavje 5.1). To zdravljenje je treba nadaljevati vsaj toliko časa, dokler traja infundiranje zdravila Trombopriv.

Če je potrebna angioplastika (PTCA), je po PTCA treba prenehati z dajanjem heparina, igle pa je treba odstraniti, ko koagulacija postane normalna, npr. ko je aktivirani čas strjevanja (ACT) manj kot 180 sekund (ponavadi 2-6 ur po prenehanju dajanja heparina).

Način uporabe

Navodila za uporabo

Koncentrat Trombopriv je treba pred uporabo razredčiti:

Za navodila o redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6

Če raztopina in vsebnik to omogočata, je treba parenteralno zdravilo pred uporabo pregledati, glede morebitne prisotnosti vidnih delcev ali spremembe barve.

Zdravilo Trombopriv se sme dajati samo intravensko in uporabljati z nefrakcioniranim heparinom prek iste infuzijske cevke.

Priporočljivo je, da zdravilo Trombopriv aplicirate z umerjenim kompletom za infundiranje in uporabljate sterilno opremo

Potrebno je paziti, da ne podaljšate časa infundiranja ob začetni hitrosti infuzije in da pravilno izračunate hitrost infuzije za vzdrževalni odmerek na osnovi mase bolnika.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Trombopriv je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno sestavino pripravka, navedeno v poglavju 6.1 ali pri katerih se je razvila trombocitopenija med predhodno uporabo antagonistov receptorja glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

Ker zaviranje agregacije trombocitov povečuje tveganje za krvavitev, je zdravilo Trombopriv kontraindicirano pri bolnikih z:

- anamnezo možganske kapi v zadnjih 30 dneh ali anamnezo hemoragične kapi kadar koli.
- znano anamnezo intrakranialne bolezni (npr. neoplazme, arteriovenske malformacije, anevrizme).
- aktivno ali nedavno (v zadnjih 30 dneh zdravljenja) klinično relevantno krvavitev (npr. krvavitev iz prebavil).
- maligno hipertenzijo.
- hujšo poškodbo ali večjo operacijo v zadnjih šestih tednih.
- trombocitopenijo (število trombocitov $<100.000/\text{mm}^3$), motnje delovanja trombocitov.

- motnjami strjevanja (npr. protrombinski čas >1,3-krat večji od normalne vrednosti ali INR [International Normalised Ratio]>1,5).
- hudo okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba samega zdravila Trombopriv brez nefrakcioniranega heparina ni priporočljiva. Malo je znanega o hkratni uporabi trombofobana in enoksaparina (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Hkratna uporaba zdravila trombofobana z enoksaparinom je povezana z večjo pogostostjo podkožnih in oralnih krvavitev, vendar ne pri krvavitvah po merilih TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)**; če primerjamo s hkratno uporabo zdravila Trombopriv in nefrakcioniranega heparina. Povečanega tveganja hudih krvavitev, povezanega s hkratno uporabo zdravila Trombopriv in enoksaparina, ni mogoče izključiti, še posebno pri bolnikih, ki so prejeli dodatni nefrakcionirani heparin v povezavi z angiografijo in/ali PCI. Učinkovitost zdravila Trombopriv v kombinaciji z enoksaparinom še ni bila ugotovljena. Varnost in učinkovitost zdravila Trombopriv z drugimi heparini z nizko molekulsko maso še ni bila raziskana.

Z uporabo tirofibanijevega klorida ob naslednjih boleznih in stanjih ni dovolj izkušenj, vseeno pa se pričakuje povečano tveganje za krvavitve. Zato uporaba tirofibanijevega klorida ni priporočljiva ob:

- travmatičnem ali dolgotrajnem kardiopulmonalnem oživljanju, biopsiji organa ali litotripsiji v zadnjih dveh tednih
- hudi poškodbi ali večji operaciji >6 tednov, vendar <3 mesece prej
- aktivnem peptičnem ulkusu v zadnjih treh mesecih
- nenadzorovani hipertenziji (>180/110 mm Hg)
- akutnem perikarditisu
- aktivnem vaskulitisu ali znano anamnezo zanj
- sumu na aortno disekcijo
- hemoragični retinopatiji
- okultni krvi v blatu ali hematurijo
- trombolitičnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5)
- hkratni uporabo zdravil, ki pomembno povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Pri zdravljenju s tirofibanijevim kloridom pri bolnikih, za katere je indicirano trombolitično zdravljenje (npr. tistih z akutnim transmuralnim miokardnim infarktom z novimi patološkimi zobci Q, zvišanjem spojnice ST ali levokračnim blokom v EKG), ni izkušenj. Posledično v takšnih okoliščinah uporaba tirofibanijevega klorida ni priporočljiva. .

Infuzijo zdravila Trombopriv morate nemudoma ustaviti, če nastopijo okoliščine, ki zahtevajo trombolitično zdravljenje (vključno z akutno okluzijo med PTCA), če mora bolnik na nujen koronarni premostitveni poseg (CABG) ali če potrebuje intraaortno balonsko črpalko.

Pediatrična populacija:

Terapevtskih izkušenj z uporabo zdravila Trombopriv pri otrocih ni, zato uporaba zdravila Trombopriv za te bolnike ni priporočljiva.

Ostale previdnostne opombe in ukrepi

V zvezi s ponovno uporabo zdravila Trombopriv ni dovolj podatkov.

Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Trombopriv skrbno nadzorovati glede krvavitev. Če je potrebno zdravljenje hemoragije, je treba razmisliti o prekinitvi dajanja zdravila Trombopriv (glejte poglavje 4.9). V primerih hude ali nenadzorovane krvavitve je treba takoj prekiniti z uporabo tirofibanijevega klorida.

Zdravilo Trombopriv morate uporabljati posebno previdno v naslednjih pogojih in skupinah bolnikov:

- nedavna klinično relevantna krvavitev (manj kot eno leto)
- punkcija nestisljive žile v zadnjih 24 urah pred uporabo zdravila Trombopriv
- nedaven epiduralni poseg (vključno z lumbalno punkcijo in spinalno anestezijo)
- hudo ali akutno srčno popuščanje
- kardiogeni šok
- blaga ali zmerna okvara jeter
- število trombocitov $<150,000/\text{mm}^3$, znana anamneza koagulopatije ali motnje v delovanju trombocitov ali trombocitopenija
- koncentracija hemoglobina nižja od 11 g/dl ali hematokrit $<34\%$.

Posebna pazljivost je potrebna med hkratno uporabo tiklopidina, klopidogrela, adenzina, dipiridamola, sulfinpirazona in prostaciklina.

Učinkovitost glede na odmerke

Uporaba 10 mikrogramov/kg tirofibana v bolusu ni pokazala neinferiornosti v klinično relevantnih ciljnih študijah po 30 dneh v primerjavi z abciaksimabom (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki, ženske in bolniki z nizko telesno maso

Pri starejših bolnikih in/ali bolnicah je bil zaznan večji obseg komplikacij s krvavitvami kot pri mlajših ali moških bolnikih. Pri bolnikih z nizko telesno maso je bil zaznana večja pojavnost krvavitev kot pri bolnikih z večjo telesno maso. Zaradi tega je treba zdravilo Trombopriv pri teh bolnikih uporabljati previdno, učinek heparina pa je treba skrbno nadzorovati.

Oslabljeno delovanje ledvic

V kliničnih študijah je bilo dokazano, da se tveganje za krvavitev povečuje z zmanjševanjem kreatininskega očistka, zaradi česar je zmanjšan tudi plazemski očistek tirofibana. Bolnike z oslabljenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek $<60\text{ml}/\text{min}$) je zato med zdravljenjem z zdravilom Trombopriv treba skrbno nadzorovati glede krvavitev, prav tako pa je treba nadzorovati tudi učinek heparina. Pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro je treba odmerke zdravila Trombopriv zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Femoralna arterija

Med zdravljenjem z zdravilom Trombopriv prihaja do znatnega povišanja pojavnosti krvavitev, še zlasti v predelu femoralne arterije, kjer se uvede igla katetra. Potrebna je pazljivost, da se prebode samo sprednja stena femoralne arterije. Arterijsko iglo smete odstraniti, ko se je koagulacija vrnila v normalno stanje, npr. ko je aktiviran čas strjevanja (ACT) krajši od 180 sekund (ponavadi 2–6 ur po prenehanju uporabe heparina).

Po odstranitvi uvedene igle je treba zagotoviti previdno hemostazo pod stalnim nadzorom.

Splošna zdravstvena nega

Število vaskularnih punkcij in intramuskularnih injekcij je treba med zdravljenjem z zdravilom Trombopriv zmanjšati na minimum. Intravenski dostop se sme izvesti samo na stisljivih delih telesa. Vsa vaskularna mesta punkcije je treba dokumentirati in skrbno nadzorovati. Uporabo urinskega katetra, nazotrahealne intubacije in nazogastričnih cevk je treba skrbno pretehtati.

Spremljanje laboratorijskih vrednosti

Pred zdravljenjem z zdravilom Trombopriv je treba določiti število trombocitov, nivoje hemoglobina in hematokrita, prav tako tudi v roku 2-6 ur po začetku zdravljenja z zdravilom Trombopriv in potem najmanj enkrat dnevno med zdravljenjem (ali večkrat, če je dokazano izrazito upadanje). Pri bolnikih, ki so pred tem prejeli antagonist receptorjev GP IIb/IIIa (lahko pride do navzkrižne reakcije), je treba takoj nadzorovati število trombocitov, npr. v prvi uri

uporabe po ponovni izpostavljenosti (glejte poglavje 4.8). Če število trombocitov pade pod $90,000/\text{mm}^3$, opravite dodatne določitve števila trombocitov, da izključite psevdotrombocitopenijo. Če je trombocitopenija potrjena, je treba prekiniti uporabo zdravila Trombopriv in heparina. Bolnike je treba nadzorovati glede krvavitev in jih po potrebi zdraviti (glejte poglavje 4.9).

Dodatno je pred zdravljenjem treba določiti aktivirani parcialni trombotoplastinski čas (APTT) in antikoagulacijske učinke heparina s ponavljanjem meritev APTT skrbno nadzorovati, odmerek pa je treba v skladu s tem prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Potencialno življenjsko nevarna krvavitev se lahko pojavi še zlasti, ko infundirate heparin z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo, kot so npr. antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo (50 ml), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

Uporaba več inhibitorjev agregacije trombocitov povečuje nevarnost krvavenja, prav tako tudi kombinacija s heparinom, varfarinom in trombolitiki. Klinične in biološke parametre hemostaze je treba redno nadzorovati.

Pri sočasni uporabi zdravila Trombopriv in ASA (acetilsalicilne kisline) se inhibicija agregacije trombocitov poveča v večjem obsegu kot samo z ASA, kot je bilo izmerjeno z *ex vivo* APD testom agregacije trombocitov. Sočasna uporaba zdravila Trombopriv in nefrakcioniranega heparina podaljša čas krvavitve v primerjavi s samim nefrakcioniranim heparinom.

Pri sočasni uporabi zdravila Trombopriv, nefrakcioniranega heparina, ASA in klopidogrela je bila incidenca krvavitev primerljiva kot takrat, ko so bili uporabljeni samo nefrakcioniran heparin, ASA in klopidogrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravilo Trombopriv je podaljšalo čas krvavitve; vseeno pa kombinacija dajanja zdravila Trombopriv in tiklopidina ni dodatno podaljšala trajanja krvavitve. Sočasna uporaba varfarina in zdravila Trombopriv ter heparina je povezana s povečanjem tveganja za krvavitve.

Zdravilo Trombopriv ni priporočljivo pri trombolitičnem zdravljenju – sočasno ali manj kot 48 ur pred infundiranjem tirofibanijevega klorida ali sočasno z uporabo zdravil, ki pomembno povečujejo tveganje za krvavitve (npr. peroralni antikoagulant, drugi parenteralni inhibitorji GP IIb/IIIa, raztopine dekstrana). Z uporabo tirofibanijevega klorida pri teh stanjih ni dovolj izkušenj, vseeno pa se pričakuje povečano tveganje za krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za tirofibanijev klorid ni kliničnih podatkov o uporabi v nosečnosti. Študije na živalih dajejo omejene podatke za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Zdravila Trombopriv ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno

Dojenje

Ni znano, ali se pri človeku zdravilo Trombopriv izloča v materino mleko, vendar je znano, da se izloča v mleko podgan. Zaradi možnosti neželenih učinkov na dojenčka, se je treba odločiti, ali prekiniti dojenje ali uporabo zdravila, upoštevajoč pomembnost zdravila za mater.

Plodnost

Plodnost in razmnoževalni uspeh v študijah na samcih in samicah podgan, ki so prejemale različne odmerke tirofibanijevega klorida, nista bili prizadeti (glejte poglavje 5.3).

Vseeno pa študije na živalih ne dajejo zadosti podatkov za sklepanje v zvezi z vplivom na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na voljo ni podatkov o tem, ali zdravilo Trombopriv vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Tabela 1 navaja neželene reakcije na osnovi izkušenj iz kliničnih študij ter neželene reakcije na podlagi izkušenj. Znotraj razredov organskih sistemov so neželeni učinki navedeni glede na pogostost z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Ker so podatki o dogodkih iz obdobja trženja pridobljeni iz spontanih poročil iz populacije neznane velikosti, ni mogoče določiti natančne incidence. Zato je pogostost teh reakcij uvrščena pod neznano.

Tabela 1: Neželeni učinki v kliničnih študijah in na podlagi izkušenj iz obdobja trženja

Vrste organskih sistemov	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				akutno in/ali hudo ($< 20.000/\text{mm}^3$) zmanjšanje števila trombocitov
Motnje imunskega sistema				hude alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami
Motnje živčnega sistema	glavobol			intrakranialne krvavitve, spinalni epiduralni hematomi
Srčne bolezni				hemoperikard
Žilne bolezni	hematom			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza, epistaksa		pljučna (alveolarna) hemoragija
Bolezni prebavil	slabost	oralna hemoragija, gingivalna hemoragija	gastrointestinalna hemoragija, hematemeza	retroperitonealna krvavitev

Bolezni kože in podkožja	ekhimoza			
Bolezni ledvic in urinskega trakta		Hematurija		
Splošne težave in motnje na mestu aplikacije		povišana telesna temperatura		
Poškodba, zastrupitev in zapleti pri posegih	postoperativna hemoragija	hemoragija na mestu vboda v žilo		
Preiskave	okultna kri v urinu ali blatu	zmanjšanje hematokrita in hemoglobina, PLC <90.000/mm ³	PLC <50.000/mm ³	

Klinične raziskave

Krvavitev:

Neželeni učinek, vzročno povezan z zdravljenjem s tirofibanom (uporabljenim sočasno z nefrakcioniranim heparinom, ASA in oralnim antiagregacijskim zdravljenjem), o katerem so največkrat poročali, je krvavitev, ki je bila običajno blaga.

Tirofiban skupaj z nefrakcioniranim heparinom in ASA je bilo povezan s krvavitvami iz prebavil, hemoroidnimi in postoperativnimi krvavitvami, epistakso, krvavenjem dlesni in površinsko dermatoragijo ter hematomom v predelu intravaskularne punkcije (npr. pri pregledih s srčnim katetrom) občutno bolj pogosto kot sam nefrakcioniran heparin in ASA.

Pri infuziji v odmerku 0,4 mikrogramov/kg/min je stopnja hudih zapletov zaradi krvavitve nizka in ni bistveno povišana.

V študiji PRISM-PLUS je bila incidenca hude krvavitve TIMI 1,4% za tirofiban v kombinaciji s heparinom in 0,8% za sam heparin. Incidenca manjše krvavitve TIMI je bila 10,5% za tirofiban v kombinaciji s heparinom in 8,0% za sam heparin. Odstotek bolnikov, ki so prejeli transfuzijo, je bil 4,0% za tirofiban v kombinaciji s heparinom in 2,8% za sam heparin.

Pri bolusnem odmerku tirofibana 25 mikrogramov/kg so podatki iz študije ADVANCE pokazali, da je število krvavitev nizko in se bistveno ne poveča v primerjavi s placebom. V nobeni skupini ni bilo hude krvavitve TIMI in nobene transfuzije. Manjša krvavitev TIMI pri bolusnem odmerku tirofibana 25 mikrogramov/kg je bila 4% v primerjavi z 1% pri kraku s placebom, p=0,19).

Primerov s hudo trombocitopenijo ni bilo, stopnja blage trombocitopenije pa je bila 1% pri bolusnem odmerku tirofibana 25 mikrogramov/kg ter 1% pri placebu.

V primerjavi z abciksamabom so različne študije, ki so zajele več kot 1200 bolnikov, pokazale primerljive incidence krvavitve med 0% do 0,5% pri tirofibanu napram 0% do 3,2% pri abciksamabu za hude krvavitve TIMI in nobene incidence trombocitopenije.

Neželene reakcije, ki niso povezane s krvavitvijo

Najpogostejše neželene reakcije na zdravilo (incidenca nad 1%), povezane s tirofibanom, uporabljenim sočasno s heparinom, so bile, poleg krvavitve, slabost (1,7%), povišana telesna temperatura (1,5%) in glavobol (1,1%). Slabost, povišana telesna temperatura in glavobol so se pri kontrolni skupini pojavljali z incidenco 1,4%, 1,1% in 1,2%.

Incidenca neželenih učinkov, ki niso povezani s krvavitvijo, je bila višja pri ženskah (v primerjavi z moškimi) in starejših bolnikih (v primerjavi z mlajšimi bolniki). Vseeno pa so bile incidence neželenih učinkov, ki niso povezani s krvavitvijo, pri teh bolnikih primerljivi med skupino »tirofiban in heparin« in skupino »samo heparin«.

Preiskave

Najpogostejše spremembe laboratorijskih parametrov, povezanih s tirofibanom, ki se nanašajo na krvavitve: zmanjšanje nivojev hemoglobina in hematokrita in povečano pojavljanje okultne krvi v urinu in blatu.

Med zdravljenjem s tirofibanom so se akutna zmanjšanja števila trombocitov pojavljala pogosteje kot v kontrolni skupini. Odstotek bolnikov, pri katerih je število trombocitov padlo pod $90.000/\text{mm}^3$ je bil 1,5%. Odstotek bolnikov, pri katerih je število trombocitov padlo pod $50.000/\text{mm}^3$ je bil 0,3%. Ta zmanjšanja so bila po prenehanju uporabe tirofibana reverzibilna. Akutna in huda znižanja števila trombocitov so bila opažena pri bolnikih brez anamneze trombocitopenije po ponovni uporabi antagonistov receptorjev GPIIb/IIIa.

Izkušnje v obdobju trženja

O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so občasno poročali v obdobju trženja; podatki so pridobljeni so iz spontanah poročil, za katere ni mogoče določiti natančne incidence:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev, hemoperikard, pljučna (alveolarna) hemoragija in epiduralni hematomi v predelu hrbtenice. O krvavitvah s smrtnim izidom so poročali redko.

Akutna in/ali huda ($<20.000/\text{mm}^3$) zmanjšanja števila trombocitov, ki jih lahko povežemo z mrzlico, zvišano telesno temperaturo ali zapleti pri krvavitvi (glejte »Preiskave« zgoraj).

Bolezni imunskega sistema:

Hude alergijske reakcije (npr. bronhospazem, urtikarija), vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Primeri, o katerih so poročali, so se pojavili med začetnim zdravljenjem (prav tako na prvi dan) in med ponovno uporabo tirofibana. Nekateri primeri so bili povezani s hudo trombocitopenijo (število trombocitov $<10.000/\text{mm}^3$).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do nenamerne prevelikega odmerjanja tirofibanijevega klorida je prišlo v kliničnih študijah, znašalo je do 50 mikrogramov/kg v obliki triminutnega bolusa ali 1,2 mikrograma/kg/min v začetni infuziji. Prav tako je prišlo do prevelikega odmerjanja z do 1,47 mikrogramov/kg/min kot vzdrževalno hitrostjo infuzije.

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Najpogosteje poročani simptomi prevelikega odmerjanja so bili krvavitev, ponavadi krvavitev iz sluznice, in lokalna krvavitev na mestu punkcije arterije za kateterizacijo srca, vendar so bili tudi posamezni primeri intrakranialne hemoragije in retroperitonealne krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

b) Ukrepi

Preveliko odmerjanje tirofibanijevega klorida je treba zdraviti v skladu s stanjem bolnika in oceno lečečega zdravnika. Če je potrebno zdravljenje hemoragije, je treba prekiniti infuzijo zdravila Trombopriv. Prav tako je treba razmisliti o transfuziji krvi in/ali trombocitov. Zdravilo Trombopriv se lahko odstrani s hemodializo.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina

ATC oznaka: B01A C17

Tirofibanijev klorid (tirofiban) je nepeptidni antagonist receptorja GP IIb/IIIa, ki je pomemben receptor na površini trombocitov, vključen v njihovo agregacijo. Tirofiban preprečuje, da bi se fibrinogen vezal na receptor GP IIb/IIIa, in s tem zavira agregacijo trombocitov.

Tirofiban povzroča inhibicijo funkcije trombocitov, kar je dokazano z njegovo sposobnostjo zaviranja z ADP-jem inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* in podaljšanja časa krvavitve (BT – *bleeding time*). Funkcija trombocitov se vrne v izhodiščno vrednost v osmih urah po prekinitvi uporabe.

Obseg te inhibicije je linearen s plazemsko koncentracijo tirofibana.

Pri 0,4 mikrogramov/kg/min odmerku infuzije tirofibana ob prisotnosti nefrakcioniranega heparina in ASA je tirofiban povzročil več kot 70% (mediana 89%) inhibicijo z ADP-jem inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri 93% bolnikih in podaljšanje časa krvavitve s faktorjem 2,9 med infuzijo. Inhibicija je bilo hitro dosežena s 30-minutno udarno infuzijo in se je ohranila ves čas trajanja infuzije.

Bolusni odmerek tirofibana 25 mikrogramov/kg (ki mu sledi 18-24-urna vzdrževalna infuzija 0,15 mikrogramov/kg/min) je ob prisotnosti nefrakcioniranega heparina in peroralnega antiagregacijskega zdravljenja povzročil povprečno 92% do 95% z ADP-jem inducirano zavrtje maksimalne agregacije 15 do 60 minut po začetku zdravljenja, kar je bilo izmerjeno s svetlobno agregometrijo (LTA – *light transmission aggregometry*).

Študija PRISM-PLUS

Dvojno slepa, multicentrična, kontrolirana študija PRISM-PLUS je primerjala učinkovitost tirofibana in nefrakcioniranega heparina (n=773) v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom (n=797) pri bolnikih z nestabilno angino pectoris (UA) ali akutnim miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG (NQWMI) z dolgotrajno, ponavljajočo se anginalno bolečino ali angino pectoris po infarktu, ki jo spremljajo nove prehodne ali trajne spremembe valov ST-T ali zvišana stopnja srčnih encimov.

Bolniki so bili randomizirani v dve skupini:

- Tirofiban (30 minut udarne infuzije 0,4 mikrogramov/kg/min, ki ji je sledila vzdrževalna infuzija 0,10 mikrogramov/kg/min) in heparin (bolus 5.000 enot (e.), ki mu je sledila infuzija 1.000 e./h, titriranega tako, da je vzdrževal aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTT) na približno dvakratni kontrolni vrednosti),
- ali samo heparin

Vsi bolniki so prejeli ASA, razen če je bila kontraindicirana. Raziskovano zdravilo je bilo vpeljeno v 12 urah po zadnjem anginalnem napadu. Bolniki so bili zdravljeni 48 ur, nakar so imeli angiografijo in eventualno angioplastiko/aterektomijo, če je bilo indicirano, medtem ko se je uporaba tirofibana nadaljevala. Tirofiban je bil infundiran povprečno 71,3 ur.

Kombinirani primarni opazovani dogodek je bil pojav refraktorne ishemije, miokardnega infarkta ali smrti v sedmih dneh po začetku uporabe tirofibanijevega klorida.

Po primarni končni točki študije (7 dni) je zmanjšano tveganje (RR – *risk reduction*) za primarni opazovani dogodek v skupini s tirofibanijevim kloridom znašalo 32% (12,9% v primerjavi s 17,9%) (p=0,004): to predstavlja približno 50 preprečenih napadov pri 1.000 bolnikih. Po 30 dneh je bilo RR za sestavljen opazovani dogodek, ki so ga sestavljali smrt, MI, refraktorno ishemično stanje ali ponovni sprejem zaradi nestabilne angine pectoris (UA), 22% (18,5% v primerjavi z 22,3%; p=0,029). Po šestih mesecih je bilo relativno tveganje za opazovani

dogodek, sestavljen iz smrti, MI, refrakторnega ishemičnega stanja ali ponovnega sprejema zaradi nestabilne angine pectoris zmanjšano za 19% (27,7% v primerjavi z 32,1%; $p=0,024$). Glede na opazovani dogodek, sestavljen iz smrti ali MI, je bilo po sedmih dneh zmanjšano tveganje (RR) pri skupini s tirofibanom 43% (4,9% v primerjavi z 8,3%; $p=0,006$); po 30 dneh je bilo RR 30% (8,7% v primerjavi z 11,9%; $p=0,027$) in po 6 mesecih 23% (12,3% v primerjavi s 15,3%; $p=0,063$).

Do zmanjšanja pojavnosti miokardnega infarkta (MI) pri bolnikih, ki so prejeli tirofiban, je prišlo v zgodnjem stadiju zdravljenja (v prvih 48 urah) in se je ohranilo vseh 6 mesecev. Pri 30% bolnikih, pri katerih so opravili angioplastiko ali aterektomijo v začetnem obdobju hospitalizacije, je bilo RR 46% (8,8% v primerjavi s 15,2%) za primarni sestavljeni opazovani dogodek po 30 dneh ter RR 43% (5,9% v primerjavi z 10,2%) za smrt ali MI.

Temelječ na varnostni študiji, so sočasno uporabo tirofibana (30-minutni udarni odmerek [0,4 mikrogramov/kg/min], ki mu je sledila vzdrževalna infuzija 0,1 mikrogramov/kg/min v trajanju do 108 ur) in enoksaparina ($n=315$) primerjali s hkratno uporabo tirofibana in nefrakcioniranega heparina ($n=210$) pri bolnikih z UA in NQWMI. Bolniki v skupini z enoksaparinom so prejeli subkutane injekcije v odmerku 1,0 miligram/kg vsakih 12 ur v obdobju najmanj 24 ur in največ 96 ur. Bolniki, randomizirani v skupino z nefrakcioniranim heparinom, so prejeli 5.000 enot v intravenskem bolusu, nato pa vzdrževalno infuzijo 1.000 enot na uro najmanj 24 ur in največ 108 ur. Skupni delež krvavitev TIMI je bil 3,5% za skupino tirofiban/enoksaparin in 4,8% za skupino tirofiban/nefrakcionirani heparin. Čeprav je bila občutna razlika v stopnjah podkožnih krvavitev med obema skupinama (29,2% v skupini z enoksaparinom, pretvorjeno v skupino z nefrakcioniranim heparinom, in 15,2% v skupini z nefrakcionirani heparinom), hude krvavitve TIMI (glejte poglavje 4.4) ni bilo v nobeni skupini. Učinkovitost tirofibana v kombinaciji z enoksaparinom še ni bila dokazana.

Študija PRISM PLUS je bila izvedena v času, ko je bil standard za zdravljenje akutnega koronarnega sindroma drugačen od današnjega v smislu uporabe peroralnih antagonistov ADP receptorjev (P2Y12) trombocitov in rutinske uporabe intrakoronarnih stentov.

Študija ADVANCE

Študija ADVANCE je dokazala varnost in učinkovitost tirofibana v bolusnem odmerku 25 mikrogramov/kg v primerjavi s placebom pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena izbirna ali nujna PCI in ki izkazujejo značilnosti visokega tveganja, vključno s prisotnostjo vsaj ene koronarne zožitve $\geq 70\%$ in diabetesa, potrebo po več-žilni intervenciji ali NSTEMI-ACS. Vsi bolniki so prejeli nefrakcioniran heparin, acetylsalicilno kislino (ASA) in tienopiridin kot udarni odmerek, ki mu je sledilo vzdrževalno zdravljenje. Skupno 202 bolnika sta bila randomizirana v skupino s tirofibanom (25 mikrogramov/kg i.v. bolusni odmerek za 3 minute, ki mu je sledila neprekinjena i.v. infuzija 0,15 mikrogramov/kg/minuto 24-48 ur) ali placebo, ki je bil dan takoj po PCI. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz smrti, nesmrtnega MI, nujne revaskularizacije ciljne žile (uTVR – *urgent target vessel revascularisation*) ali zdravljenja s trombotičnim zaviralcem GP IIb/IIIa, mediano trajanje spremljanja je bilo 180 dni po začetnem postopku. Opazovani dogodki kar se tiče varnosti - hude ali manjše krvavitve - so bili določeni glede na kriterije TIMI.

V vključeni (ITT – *intent-to treat*) populaciji je bila kumulativna incidenca primarnega opazovanega dogodka 35% pri tirofibanu in 20% pri placebu (razmerje ogroženosti [HR] 0,51 [95% interval zaupanja (CI), 0,29 do 0,88]; $p=0,01$). V primerjavi s placebom je prišlo v skupini s tirofibanom do občutnega zmanjšanja v kompozitu smrti, MI ali uTVR (31% v primerjavi z 20%, HR, 0,57 95% CI, 0,99–0,33]; $p=0,048$).

Študija EVEREST

Randomizirana odprta študija EVEREST je primerjala udarni odmerek tirofibana 0,4 mikrogramov/kg/min, vpeljan v oddelku za koronarne bolezni (režim »upstream«), s tirofibanom v bolusnem odmerku 25 mikrogramov/kg ali abciximabom 0,25 miligramov/kg,

vpeljanima 10 minut pred PCI. Vsi bolniki so dodatno prejeli ASA in tienopiridin. Pri 93 vključenih bolnikih z NSTEMI je bila izvedena angiografija in ustrezna PCI v 24-48 urah po sprejemu v bolnišnico.

Glede na primarne opazovane dogodke perfuzije tkiva in sprostitve troponina I so rezultati študije EVEREST dokazali občutno nižje vrednosti perkutane TMPG 0/1 po opravljeni TCI (6,2% v primerjavi z 20% v primerjavi s 35,5%; $p=0,015$), in izboljšan indeks izida MCE po TCI ($0,88 \pm 0,18$ v primerjavi z $0,77 \pm 0,32$ v primerjavi z $0,71 \pm 0,30$; $p<0,05$).

Incidenca zvišanja srčnega troponina I (cTnI) po posegu je bila občutno zmanjšana pri bolnikih, zdravljenih z režimom »upstream« v primerjavi z bolusnim odmerkom tirofibana 25 mikrogramov/kg ali abciksimaba, danima hkrati s PCI (9,4% v primerjavi s 30% v primerjavi z 38,7%; $p=0,018$). Vrednosti cTnI p PCI so se prav tako občutno znižale s tirofibana v režimu »upstream« v primerjavi s tirofibanom ($3,8 \pm 4,1$ v primerjavi s $7,2 \pm 12$; $p=0,015$) in abciksimabom, danima hkrati s PCI ($3,8 \pm 4,1$ v primerjavi z $9 \pm 13,8$; $p=0,0002$). Primerjava med PCI hkrati z bolusnim odmerkom tirofibana 25 mikrogramov/kg in odmerkom abciksimaba ni dokazala občutnih razlik v stopnji TMPG 0/1 po PCI (20% v primerjavi s 35%; $p=NS$).

Izvedenih je bilo še nekaj drugih študij, ki so primerjale bolusne odmerke 25 mikrogramov/kg z abciksimabom in vključevale več kot 1100 bolnikov z NSTEMI, vendar niso dokazale občutne razlike glede sestavljenih primarnih opazovanih dogodkov MACE po 30 dneh, pojavnosti teh so bile v razponu 5,8% do 6,9% za tirofiban in 7,1% do 8,8% za abciksimab.

Pri eni študiji z uporabo bolusa 10 mikrogramov/kg, ki mu je sledila infuzija tirofibana 0,15 mikrogramov/kg/min (študija TARGET), za tirofiban ni bila dokazana neinferiornost napram abciksimabu: incidenca sestavljenega primarnega opazovanega dogodka (smrt, MI ali uTVR po 30 dneh) je dokazala, da je bil abciksimab občutno učinkovitejši glede klinično relevantnih opazovanih dogodkov, s 7,6% pri skupini s tirofibanom in 6,0% pri skupini z abciksimabom ($p=0,038$), kar je bilo večinoma zaradi občutnega povišanja incidence MI po 30 dneh (6,9% z tirofiban v primerjavi s 5,4% za abciksimab; $p=0,04$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Tirofiban ni močno vezan na plazemske beljakovine in vezava na beljakovine ni odvisna od koncentracije v razponu koncentracij 0,01–25 mikrogramov/ml. Nevezan delež v človeški plazmi je 35%.

Volumen porazdelitve tirofibana v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 30 litrov.

Biotransformacija

Poizkusi s tirofibanom, označenega s ^{14}C , so dokazali, da radioaktivnost v urinu in blatu povzroča predvsem nespremenjeni tirofiban. Radioaktivnost v krožeči plazmi izhaja večinoma iz nespremenjenega tirofibana (do 10 ur po uporabi). Ti podatki nakazujejo na omejen metabolizem tirofibana.

Izločanje

Po i.v. dajanju tirofibana, označenega s ^{14}C , zdravim subjektom, je bilo 66% radioaktivnosti odkrite v urinu, 23% v fekalijah. Skupaj je bilo odkritih 91% radioaktivnosti. Izločanje preko ledvic in žolča občutno prispeva k izločanju tirofibana.

Pri zdravih subjektih je plazemski očistek tirofibana približno 250 ml/min. Ledvični očistek je 39–69% plazemskega očistka. Razpolovni čas je približno 1,5 ur.

Spol

Plazemski očistek tirofibana pri bolnikih s koronarnim srčnim obolenjem je podoben pri moških in ženskah.

Starejši bolniki

Plazemski očistek tirofibana je pri starejših (>65 let) bolnikih s koronarnim srčnim obolenjem v primerjavi z mlajšimi (≤ 65 let) bolniki približno za 25% manjši.

Etnične skupine

Pri plazemskem očistku niso zasledili razlik med bolniki različnih etničnih skupin.

Bolezen koronarnih arterij

Pri bolnikih z nestabilno angino pektoris ali NQWMI je bil plazemski očistek približno 200 ml/min, ledvični očistek pa 39% plazma očistka. Razpolovna doba je približno dve uri.

Oslabljeno delovanje ledvic

V kliničnih študijah je bil pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic dokazan zmanjšan plazemski očistek tirofibana, odvisno od stopnje oslabitve očistka kreatinina. Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi, je plazemski očistek tirofibana zmanjšan v klinično relevantnem obsegu (nad 50%) (glejte poglavje 4.2). Tirofiban se izloči s hemodializo.

Okvara jeter

Ni dokazov za klinično občutno zmanjšanje plazemskega očistka tirofibana pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Za bolnike s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov.

Učinki drugih zdravil

V podskupini bolnikov (n=762) v študiji PRISM so plazemski očistek tirofibana pri bolnikih, ki prejemajo enega izmed naslednjih zdravil primerjali s očistkom tistih bolnikov, ki tega zdravila ne prejemajo. Na plazemski očistek tirofibana ni bilo bistvenih (>15%) vplivov naslednjih zdravil: acebutolol, alprazolam, amlodipin, pripravki ASA, atenolol, bromazepam, kaptopril, diazepam, digoksin, diltiazem, natrijev dokusat, enalapril, furosemid, glibenklamid, nefrakcioniran heparin, inzulin, izosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, pripravki nitratov, oksazepam, paracetamol, kalijev klorid, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat in temazepam.

Farmakokinetiko in farmakodinamiko tirofibana so raziskali ob sočasni uporabi z enoksaparinom (1 milligram/kg subkutano vsakih 12 ur) ju in primerjali s podatki za kombinacijo tirofibana in nefrakcioniranega heparina. Pri očistku tirofibana ni bilo nobene razlike med obema skupinama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost in razmnoževalni uspeh v študijah na samcih in samicah podgan, ki so prejele intravenski odmerek tirofibanijevega klorida do 5mg/kg/dan, nista bili prizadeti. Ti odmerki so približno 22-krat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka pri ljudeh.

Vseeno pa študije na živalih ne dajejo zadosti podatkov za sklepanje o vplivih na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh.

Tirofiban prehaja skozi placento pri podganah in kuncih.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

manitol (E421)

voda za injekcije

klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (za prilagoditev pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Trombopriv ni združljivo z diazepamom. Zato zdravila Trombopriv in diazepam ne smete dajati v isto intravensko kanilo.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino za infuzijo porabiti takoj. Če je ne uporabite takoj, so pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika, čas shranjevanja običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri 2-8°C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in odobrenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte. Vialo hranite v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

50 ml viala iz stekla tipa I..

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom (če je primerno)

Koncentrat Trombopriv za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti:

1. Izvlecite 50 ml iz 250 ml vsebnika sterilne 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ali 5% (50 mg/ml) glukoze v vodi in nadomestite s 50 ml zdravila Trombopriv (ki ste ga z injekcijsko iglo izvlekli iz ene 50 ml viala), da naredite koncentracijo 50 mikrogramov/ml. Pred uporabo dobro premešajte.
2. Uporabite v skladu s tabelo odmerkov iz poglavja 4.2.

Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

UAB „Via pharma“
J. Galvydzio str. 5/ Zygio str. 96, Vilnius
Litva

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-59/13

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10.1.2013

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.5.2012