

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aggrastat 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Wirkstoff: Tirofibanhydrochlorid 1 H₂O

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 50 Mikrogramm Tirofibanhydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 50 Mikrogramm Tirofiban.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (250 ml Infusionsbeutel).

Die Infusionslösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aggrastat¹ ist angezeigt zur Prävention eines drohenden Myokardinfarkts bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS), bei denen die letzte Episode von Brustschmerzen während der letzten 12 Stunden auftrat und EKG-Veränderungen und/oder erhöhte Myokardenzyme vorliegen.

Von der Therapie mit Aggrastat profitieren insbesondere Patienten, die hoch gefährdet sind, innerhalb der ersten 3-4 Tage nach dem Auftreten der Symptome einer akuten Angina pectoris einen Myokardinfarkt zu entwickeln, einschließlich z. B. solcher Patienten, bei denen eine frühe perkutane Koronararterienintervention (PCI) wahrscheinlich ist. Aggrastat ist auch angezeigt zur Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI), bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Aggrastat soll zusammen mit Acetylsalicylsäure und unfractioniertem Heparin angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die Anwendung im Krankenhaus durch Ärzte, die ausreichend Erfahrung in der Behandlung akuter Koronarsyndrome haben, bestimmt.

Aggrastat soll zusammen mit unfractioniertem Heparin und oralen Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, angewendet werden.

Dosierung

Bei Patienten, die mit einer frühinvasiven Strategie bei NSTEMI-ACS behandelt werden, bei denen aber mindestens innerhalb der nächsten 4 Stunden und bis zu 48 Stunden nach der Diagnose keine Angiographie vorgesehen ist, wird Aggrastat intravenös mit einer initialen Infusionsrate von 0,4 Mikrogramm/kg/min für 30 Minuten gegeben. Nach Beendigung der

¹ Mit „Aggrastat“ oder „Tirofiban“ ist im Folgenden durchgängig Aggrastat 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung gemeint.

Initialinfusion sollte Aggrastat mit einer Erhaltungsinfusionsrate von 0,1 Mikrogramm/kg/min fortgesetzt werden. Aggrastat soll mit unfraktioniertem Heparin (in der Regel intravenöser Bolus von 50-60 Einheiten (IE)/kg gleichzeitig mit Beginn der Therapie mit Aggrastat, dann ca. 1.000 IE pro Stunde titriert anhand der aktivierten Thromboplastinzeit [aPTT], welche ca. das 2fache des Normalwertes betragen sollte) und, sofern nicht kontraindiziert, oralen Thrombozytenaggregationshemmern angewendet werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit NSTEMI-ACS, die innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Diagnose eine PCI erhalten sollen, sowie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist, sollte Aggrastat als Initialbolus von 25 Mikrogramm/kg über 3 Minuten verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Erhaltungsinfusion mit einer Rate von 0,15 Mikrogramm/kg/min über 12 bis 24, und bis zu 48 Stunden. Aggrastat soll mit unfraktioniertem Heparin (Dosierung wie oben beschrieben) und, sofern nicht kontraindiziert, oralen Thrombozytenaggregationshemmern angewendet werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Dosierung von Aggrastat um 50 % zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aggrastat bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht bewertet. Es sind keine Daten vorhanden.

Tabelle 1 dient zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung.

Tabelle 1: Dosierungstabelle

Patienten gewicht (kg)	Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min Normale Patienten		Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Normale Patienten		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
	30 min Initial- infusionsrate (ml/h)	Erhaltungs- infusionsrate (ml/h)	30 min Initial- infusionsrate (ml/h)	Erhaltungs- infusionsrate (ml/h)	Bolus (ml)	Erhaltungs- infusionsrate (ml/h)	Bolus (ml)	Erhaltungs- infusionsrate (ml/h)
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

	Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min Normale Patienten		Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Normale Patienten		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Beginn und Dauer der Therapie mit Aggrastat

Bei Patienten, die mit einer frühinvasiven Strategie bei NSTE-ACS behandelt werden, bei denen aber mindestens innerhalb der nächsten 4 Stunden und bis zu 48 Stunden nach der Diagnose keine Angiographie vorgesehen ist, sollte das Aggrastat-Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min nach der Diagnose eingeleitet werden. Die Behandlungsdauer der Erhaltungsinfusion sollte mindestens 48 Stunden betragen. Die Infusion von Aggrastat und unfractioniertem Heparin kann während einer Koronarangiographie fortgesetzt werden und sollte mindestens 12 und maximal 24 Stunden nach einer Angioplastie/Atherektomie beibehalten werden. Sobald der Patient klinisch stabil ist und vom behandelnden Arzt keine koronare Intervention geplant ist, sollte die Infusion abgesetzt werden. Die gesamte Behandlungsdauer sollte 108 Stunden nicht überschreiten.

Falls der mit NSTE-ACS diagnostizierte Patient mit einer invasiven Strategie behandelt wird und innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Diagnose eine Angiographie erhält, sollte das Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Aggrastat zu Beginn der PCI eingeleitet und mittels der Erhaltungsinfusion während der nächsten 12-24 Stunden bis höchstens 48 Stunden fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist, sollte das Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Aggrastat sobald wie möglich nach der Diagnose eingeleitet werden.

Begleittherapie (unfractioniertes Heparin, orale Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich Acetylsalicylsäure)

Die Therapie mit unfractioniertem Heparin wird mit einem intravenösen Bolus von 50-60 IE/kg begonnen und dann mit einer Erhaltungsinfusion von 1.000 IE pro Stunde fortgesetzt. Die Heparindosierung wird so titriert, dass eine aPTT vom Doppelten des Normalwertes aufrechterhalten wird.

Alle Patienten sollten - sofern nicht kontraindiziert - orale Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Acetylsalicylsäure, vor Beginn der Therapie mit Aggrastat erhalten (*siehe Abschnitt 5.1*). Diese Medikation sollte zumindest für die Dauer der Infusion von Aggrastat fortgesetzt werden.

In den meisten Studien, die die Verabreichung von Aggrastat als Ergänzung zur PCI untersuchten, bestand die Therapie mit oralen Thrombozytenaggregationshemmern aus einer Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Die Wirksamkeit der Kombination von Aggrastat entweder mit Prasugrel oder Ticagrelor wurde nicht in randomisierten kontrollierten Studien geprüft.

Wenn eine Angioplastie (PCI) durchgeführt werden muss, soll Heparin nach der PCI gestoppt werden; die Schleusen sollen gezogen werden, sobald sich die Gerinnung normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) weniger als 180 Sekunden beträgt (üblicherweise 2-6 Stunden nach Absetzen von Heparin).

Art der Anwendung

Hinweise für die Anwendung

Überprüfen Sie das Verfalldatum.

Lösung nicht mit einer Spritze direkt aus dem Beutel entnehmen.

Öffnen: Die Folienschutzhülle (250 ml Infusionslösung) ist an der Einkerbung aufzureißen und der innere Beutel zu entnehmen. Durch festes Drücken ist der innere Beutel auf kleine undichte Stellen zu prüfen. Wenn undichte Stellen gefunden werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Nur anwenden, wenn die Lösung klar und die Versiegelung der Folienschutzhülle unversehrt ist.

Keine weiteren Arzneimittel zusetzen und keine Lösung mit einer Spritze direkt aus dem Beutel entnehmen.

ACHTUNG: Infusionsbeutel nicht in Serienschaltung anwenden. Dieses Vorgehen könnte zu Luftembolie führen, da Restluft aus dem ersten Infusionsbeutel gezogen werden könnte, bevor der zweite Infusionsbeutel vollständig entleert ist.

Vorbereitung zur Anwendung

1. Identifizieren Sie den **blauen** Infusionsport.
2. Brechen Sie die **blaue** Originalitätsskappe vom Infusionsport ab. Die darunterliegende Membran ist steril – Eine Desinfektion der Membran ist nicht erforderlich!
3. Schließen Sie die Rollenklemme. Führen Sie den Spike ein, bis der **blaue** Kunststoffkragen des Portes auf den Spikehals trifft. Verwenden Sie einen nicht belüfteten Infusionssatz oder schließen Sie die Lufteintrittsöffnung.
4. Hängen Sie den Infusionsbeutel an den Infusionsständer. Drücken Sie die Tropfkammer um den Flüssigkeitsstand zu erzeugen. Bereiten Sie das Infusionsset vor. Verbinden dies und regulieren Sie die Fließgeschwindigkeit.

Anwenden nach der oben aufgeführten Dosierungstabelle.

Parenteral anzuwendende Arzneimittel sollten, sofern Lösung bzw. Behälter es zulassen, vor Gebrauch auf sichtbare Partikel oder Verfärbung geprüft werden.

Aggrastat ist nur intravenös anzuwenden und kann gemeinsam mit unfractioniertem Heparin durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Es wird empfohlen, Aggrastat mit einem kalibrierten Infusionsbesteck zu verabreichen, hierbei ist auf Sterilität der Geräte zu achten.

Es ist darauf zu achten, dass die Infusion mit der Initialdosis nicht verlängert wird und dass die Infusionsraten der Erhaltungsdosis bezogen auf das Patientengewicht richtig berechnet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Aggrastat ist kontraindiziert bei Patienten, die überempfindlich gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Präparates sind oder die bei einer früheren GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist-Anwendung eine Thrombozytopenie entwickelt haben.

Da eine Hemmung der Thrombozytenaggregation das Blutungsrisiko erhöht, ist Aggrastat kontraindiziert bei Patienten mit

- anamnestisch bekanntem Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage oder jeglichem anamnestisch bekannten hämorrhagischen Schlaganfall

- anamnestisch bekannter intrakranieller Erkrankung (z. B. Neoplasma, arteriovenöse Malformation, Aneurysma)
- aktiver oder kürzlich (innerhalb der letzten 30 Tage vor der Behandlung) zurückliegender klinisch relevanter Blutung (z. B. gastrointestinaler Blutung)
- maligner Hypertonie
- relevantem Trauma oder größerem operativen Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³), Störungen der Plättchenfunktion
- Gerinnungsstörungen (z. B. Prothrombinzeit > 1,3fache der Norm oder INR (International Normalized Ratio)>1,5)
- schwerer Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Aggrastat allein, ohne unfractioniertes Heparin, wird nicht empfohlen.

Für die Anwendung von Aggrastat mit Enoxaparin liegen begrenzte Erfahrungen vor (*siehe Abschnitt 5.1 und 5.2*). Die Kombination von Aggrastat mit Enoxaparin wurde im Vergleich zur Kombination von Aggrastat mit unfractioniertem Heparin häufiger mit Haut- und oralen Blutungen, nicht aber Blutungen nach TIMI-Kriterien² assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen kann für die Kombination von Aggrastat mit Enoxaparin nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich unfractioniertes Heparin im Rahmen einer Angiographie und/oder perkutanen koronaren Intervention erhalten. Die Wirksamkeit von Aggrastat in Kombination mit Enoxaparin wurde nicht geprüft. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Aggrastat in Kombination mit anderen niedermolekularen Heparinen wurde nicht untersucht.

Für die im Folgenden genannten Erkrankungen bzw. Umstände liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Tirofibanhydrochlorid vor, jedoch ist ein erhöhtes Blutungsrisiko zu vermuten. Deshalb wird Tirofibanhydrochlorid nicht empfohlen bei

- traumatischer oder verlängerter kardiopulmonaler Wiederbelebung, Organbiopsie oder Lithotripsie innerhalb der letzten 2 Wochen
- schwerem Trauma oder größerem operativen Eingriff vor mehr als 6 Wochen, aber weniger als 3 Monaten
- aktivem peptischen Ulkus innerhalb der letzten 3 Monate
- unkontrollierter Hypertonie (> 180/110 mmHg)
- akuter Perikarditis

² Starke Blutungen sind gemäß der TIMI-Kriterien definiert als Hämoglobinabfall > 50 g/l mit oder ohne identifizierte Blutungsstelle, intrakranielle Hämorrhagie oder Herztamponade. Schwache Blutungen sind definiert als Hämoglobinabfall > 30 g/l bzw. ≤ 50 g/l mit identifizierter Blutungsstelle oder spontane starke Hämaturie, Hämatemesis oder Hämoptyse. „Blutverlust ohne Blutungsstelle“ wird gemäß der TIMI-Kriterien definiert als Hämoglobinverlust > 40 g/l und < 50 g/l ohne identifizierte Blutungsstelle.

- aktiver oder anamnestisch bekannter Vaskulitis
- Verdacht auf Aortendissektion
- hämorrhagischer Retinopathie
- okkultem Blut im Stuhl oder Hämaturie
- Thrombolyse-Therapie (*siehe Abschnitt 4.5*)
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die relevant das Blutungsrisiko erhöhen (*siehe Abschnitt 4.5*)

Bei Patienten, für die eine Thrombolyse-Therapie angezeigt ist, existieren keine Therapieerfahrungen mit Tirofibanhydrochlorid. Demzufolge wird die Anwendung von Tirofibanhydrochlorid Kombination mit einer Thrombolyse-Therapie nicht empfohlen.

Die Infusion von Aggrastat soll sofort gestoppt werden, wenn Umstände eintreten, die eine thrombolytische Therapie notwendig werden lassen (inklusive eines akuten Verschlusses während der PCI), oder falls der Patient notfallmäßig mittels einer Bypass (CABG)-Operation versorgt werden muss oder eine intraaortale Ballonpumpe benötigt.

Kinder und Jugendliche

Es existieren keine Therapieerfahrungen mit Aggrastat bei Kindern, so dass die Anwendung von Aggrastat bei diesen nicht empfohlen wird.

Weitere Vorsichtshinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es existieren unzureichende klinische Erfahrungen hinsichtlich einer wiederholten Anwendung von Aggrastat.

Während der Therapie mit Aggrastat sind die Patienten sorgfältig hinsichtlich eventueller Blutung zu überwachen. Wird eine Blutungsbehandlung erforderlich, ist ein Absetzen von Aggrastat zu erwägen (*siehe Abschnitt 4.9*). Bei starken oder unkontrollierbaren Blutungen ist Tirofibanhydrochlorid sofort abzusetzen.

Aggrastat sollte unter besonderer Vorsicht bei den im Folgenden genannten Bedingungen und Patientenkollektiven angewendet werden:

- klinisch relevante Blutung vor kurzer Zeit (unter einem Jahr)
- Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes innerhalb 24 Stunden vor Gabe von Aggrastat
- kürzlich erfolgte Punktion des Epiduralraums (einschließlich Lumbalpunktion oder Spinalanästhesie)
- schwere akute oder chronische Herzinsuffizienz
- kardiogener Schock
- geringe bis mäßige Leberinsuffizienz
- Thrombozytenzahl unter $150.000/\text{mm}^3$, anamnestisch bekannte Koagulopathie bzw. Thrombozytenfunktionsstörung oder Thrombozytopenie
- Hämoglobin-Konzentration unter 11g/dl bzw. Hämatokrit <34 %.

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Ticlopidin, Clopidogrel, Adenosin, Dipyridamol, Sulfinpyrazon und Prostacyclin.

Wirksamkeit hinsichtlich der Dosis

Die Gabe einer 10 Mikrogramm/kg Bolus-Therapie konnte im Vergleich mit Abciximab bei klinisch relevanten Endpunkten nach 30 Tagen eine Nicht-Unterlegenheit (Non-Inferiority) nicht zeigen (*siehe Abschnitt 5.1*).

Ältere Patienten, weibliche Patienten und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Ältere und/oder weibliche Patienten hatten häufiger Blutungskomplikationen als jüngere bzw. männliche Patienten. Patienten mit niedrigem Körpergewicht hatten häufiger Blutungen als Patienten mit höherem Körpergewicht. Daher sollte Aggrastat bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und die Wirkung von Heparin sorgfältig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt Hinweise aus klinischen Studien, dass das Blutungsrisiko mit abfallender Kreatinin-Clearance, und demzufolge auch verminderter Plasma-Clearance von Tirofiban, ansteigt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sind deshalb während der Therapie mit Aggrastat sorgfältig hinsichtlich Blutungen und bezüglich der Wirkung von Heparin zu überwachen. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist die Dosis von Aggrastat zu vermindern (*siehe Abschnitt 4.2*).

Femoralarterienzugang

Unter der Behandlung mit Aggrastat kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Blutungsraten, besonders im Punktionsbereich der Femoralarterie für die Einführschleuse. Es sollte darauf geachtet werden, nur die Vorderwand der Femoralarterie zu punktieren. Arterielle Schleusen können entfernt werden, wenn sich die Blutgerinnung normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT = activated clotting time) unter 180 Sekunden liegt (üblicherweise 2-6 Stunden nach Absetzen von Heparin).

Nach Entfernen der Einführschleuse ist für eine sorgfältige Blutstillung unter engmaschiger Nachbeobachtung zu sorgen.

Generelle Behandlungs- und Pflegeanweisungen

Die Zahl von Gefäßpunktionen und intramuskulären Injektionen soll während der Therapie mit Aggrastat so gering wie möglich gehalten werden. Intravenöse Zugänge sollten nur an komprimierbaren Stellen des Körpers angelegt werden. Alle Gefäßpunktionsstellen sind sorgsam zu dokumentieren und zu kontrollieren. Die Anwendung von Blasenkathetern, nasotrachealer Intubation oder nasogastralen Sonden muss kritisch erwogen werden.

Überwachung von Laborwerten

Thrombozytenzahl, Hämoglobin sowie Hämatokrit sind vor Behandlung mit Aggrastat zu bestimmen sowie innerhalb von 2-6 Stunden nach Beginn der Therapie mit Aggrastat und danach mindestens täglich für die Dauer der Therapie (oder häufiger, wenn Hinweise auf eine deutliche Abnahme bestehen).

Bei Patienten, die bereits zuvor mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt wurden (Kreuzreaktionen sind möglich), ist die Thrombozytenzahl im Fall einer Re-exposition sofort, d. h. bereits innerhalb der ersten Stunde der Anwendung zu überwachen (*siehe Abschnitt 4.8*). Bei einer Verringerung der Thrombozyten unter 90.000/mm³ sollten weitere Thrombozytenzählungen durchgeführt werden, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Bestätigt sich die Thrombozytopenie, sind Aggrastat und Heparin abzusetzen. Die Patienten sind hinsichtlich Blutungen zu überwachen und gegebenenfalls zu behandeln (*siehe Abschnitt 4.9*).

Zusätzlich ist vor Behandlungsbeginn die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) zu bestimmen. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin sollte sorgfältig durch wiederholte Bestimmungen der aPTT überwacht und die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (*siehe Abschnitt 4.2*). Es kann zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen,

insbesondere wenn Heparin gemeinsam mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die -wie z. B. GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten- die Hämostase beeinflussen.

Natriumgehalt

Aggrastat Infusionslösung enthält etwa 917 mg Natrium pro 250 ml Beutel. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumarmer/kochsalzarmer Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer erhöht das Blutungsrisiko, ebenso ihre Kombination mit Heparin, Warfarin und Thrombolytika. Klinische und biologische Parameter der Hämostase sollten regelmäßig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Aggrastat und Acetylsalicylsäure führt zu einer stärkeren Hemmung der Plättchenaggregation als Acetylsalicylsäure allein, wie Messungen mit dem *ex vivo* Adenosindiphosphat (ADP)-induzierten Plättchenaggregationstest zeigen. Die gleichzeitige Anwendung von Aggrastat und unfractioniertem Heparin führt zu einer stärkeren Verlängerung der Blutungszeit als die alleinige Gabe von unfractioniertem Heparin.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Aggrastat, unfractioniertem Heparin, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel kam es zu vergleichbaren Blutungsraten wie bei der gemeinsamen Anwendung von nur unfractioniertem Heparin, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Aggrastat verlängerte die Blutungszeit, jedoch beeinflusste die gemeinsame Anwendung von Aggrastat und Ticlopidin die Blutungszeit nicht zusätzlich.

Der gemeinsame Gebrauch von Warfarin und Aggrastat plus Heparin war mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Aggrastat wird nicht gleichzeitig zu einer Thrombolyse-Therapie empfohlen; die Gabe von Tirofibanhydrochlorid wird auch nicht in einem geringeren Abstand als 48 Stunden zur Thrombolyse-Therapie empfohlen. Die Kombination mit Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko relevant erhöhen (z. B. orale Antikoagulanzen, andere parenterale GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dextranlösungen). wird ebenfalls nicht empfohlen. Die Erfahrungen zur Anwendung von Tirofibanhydrochlorid unter diesen Bedingungen sind unzureichend, jedoch ist ein erhöhtes Blutungsrisiko zu vermuten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tirofibanhydrochlorid bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Aggrastat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirofibanhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tirofibanhydrochlorid in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3) Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aggrastat verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit wurden in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten, welche mit verschiedenen Dosen von Tirofibanhydrochlorid behandelt wurden, nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

Tierstudien sind jedoch nicht ausreichend, um Rückschlüsse auf die Reproduktionstoxizität beim Menschen zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei gleichzeitiger Gabe von Aggrastat und Heparin, Acetylsalicylsäure und anderen oralen Thrombozytenaggregationshemmern auftraten, waren Blutungen; meist handelte es sich um geringgradige Schleimhautblutungen oder geringgradige Blutungen an Kathetereinführstellen.

Ebenfalls berichtet wurden gastrointestinale, retroperitoneale und intrakranielle Blutungen, Hämorrhoidalblutungen und postoperative Blutungen, epidurale Hämatoeme im Bereich der Wirbelsäule, Hämoperikard und pulmonale (alveoläre) Blutungen. Die Rate starker und intrakranieller Blutungen gemäß TIMI-Kriterien lag in den zulassungsrelevanten Aggrastat-Studien bei $\leq 2,2\%$ bzw. $< 0,1\%$. Die schwerste Nebenwirkung waren tödliche Blutungen.

In den zulassungsrelevanten Studien war die Gabe von Aggrastat mit Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 90.000/\text{mm}^3$) assoziiert; diese trat bei 1,5% der mit Aggrastat und Heparin behandelten Patienten auf. Die Inzidenz schwerer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$) betrug 0,3%. Die häufigsten nicht blutungsbezogenen Nebenwirkungen von Aggrastat bei gleichzeitiger Gabe von Heparin waren Übelkeit (1,7%), Fieber (1,5%) und Kopfschmerzen (1,1%).

b. Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 2 führt alle Nebenwirkungen auf, die auf Erfahrungen aus sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien (mit 1953 Patienten, die Aggrastat und Heparin erhielten) beruhen, sowie zusätzlich auch die Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung berichtet wurde. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Da Nebenwirkungen nach Markteinführung auf freiwilliger Basis aus einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht möglich, deren Häufigkeit abzuschätzen. Daher wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ eingestuft.

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und von Berichten nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Akuter und/oder schwerer Abfall der Thrombozytenzahl ($< 20.000/\text{mm}^3$)
Erkrankungen des Immunsystems				Schwere allergische Reaktion, einschließlich anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz			Intrakranielle Blutung, spinal-epidurales Hämatom

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Herzerkrankungen				Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Hämatom			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse, Epistaxis		Lungen (Alveolar) Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Zahnfleischbluten, Blutung im Mundraum	Gastrointestinale Blutung, Hämatemese	Retroperitoneale Blutung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber		
Verletzung, Vergiftung und Beschwerden am Verabreichungsort	Post-operative Blutung*	Blutung an der Punktionsstelle		
Untersuchungen	Okkultes Blut in Urin und Fäzes	Hämatokrit-/Hämoglobin-Abnahme, Thrombozytenzahl <90.000 /mm ³	Thrombozytenzahl <50,000/mm ³	

*Hauptsächlich an der Katheterschleuse.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Sowohl bei der 0,4 Mikrogramm/kg/min Infusionsbehandlung mit Aggrastat als auch beim 25 Mikrogramm/kg Bolusdosis-Regime ist die Rate starker Blutungskomplikationen niedrig und nicht signifikant erhöht.

In der PRISM-PLUS-Studie, in der das 0,4 Mikrogramm/kg/min Infusions-Regime mit Aggrastat angewendet wurde, war die Inzidenz starker Blutungen gemäß TIMI-Kriterien 1,4 % bei Aggrastat in Kombination mit Heparin und 0,8 % bei Gabe von Heparin allein. Die Inzidenz schwacher Blutungen gemäß TIMI-Kriterien war 10,5 % bei Aggrastat in Kombination mit Heparin und 8,0 % bei Gabe von Heparin allein. Der Prozentsatz der Patienten, mit Transfusionen, war 4,0 % bei Aggrastat in Kombination mit Heparin und 2,8 % bei Gabe von Heparin allein.

Für das Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Aggrastat legen die Daten der ADVANCE-Studie nahe, dass die Anzahl der Blutungsereignisse gering und im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht ist. In beiden Gruppen gab es weder starke Blutungen gemäß TIMI-Kriterien noch Transfusionen. Schwache Blutungen gemäß TIMI-Kriterien traten bei der Anwendung des 25 Mikrogramm/kg Aggrastat-Bolus-Regime bei 4 % der Patienten verglichen mit 1 % in der Placebo-Gruppe auf (p=0,19).

In der On-TIME 2 Studie wurden keine signifikanten Unterschiede der Inzidenz von starken TIMI Blutungen (3,4% vs 2,9% p=0,58) und schwachen TIMI Blutungen (5,9% vs 4,4%; p=0,206) zwischen dem Aggrastat Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg und der Kontrollgruppe beobachtet.

Die Inzidenz schwerer (2,4% vs 1,6%; p=0,44) oder leichter Blutungen (4,8% vs 6,2%; p=0,4) gemäß TIMI-Kriterien waren auch zwischen dem Aggrastat 25 Mikrogramm/kg Bolusdosis-Regime und einer Standarddosis von Abciximab, die in der MULTISTRATEGY Studie verglichen wurden, nicht signifikant unterschiedlich.

Blutungskomplikationen mit Aggrastat wurden im Rahmen einer Meta-Analyse (N=4076 ACS Patienten) bewertet. Die Inzidenz schwerer Blutungen oder von Thrombozytopenie war mit dem Aggrastat 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht. Bezüglich des Vergleiches des Aggrastat 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regimes mit Abciximab deuten individuelle Studien auf keinen signifikanten Unterschied starker Blutungskomplikationen zwischen beiden Therapien hin.

Thrombozytopenie

Bei einer Therapie mit Aggrastat traten akute Abfälle der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytopenie häufiger als unter Placebo auf. Diese Verminderungen waren nach Absetzen von Aggrastat reversibel. Bei wiederholter Gabe von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wurden, auch bei Patienten ohne vorherige Thrombozytopenie in der Anamnese, akute und starke Verminderungen der Thrombozytenzahl (Thrombozytenzahl $< 20.000/\text{mm}^3$) beobachtet; diese können von Schüttelfrost, leichtem Fieber oder Blutungskomplikationen begleitet sein.

Eine Analyse von Studien, die das Aggrastat 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime mit Abciximab verglichen, zeigte signifikant weniger Thrombozytopenien mit Aggrastat (0,45% vs 1,7%; OR=0,31; $p=0,004$).

Allergische Reaktionen

Schwere allergische Reaktionen (z. B. Bronchospasmus, Urtikaria) einschließlich anaphylaktische Reaktionen traten sowohl während der Initialinfusion (auch schon am ersten Tag) als auch während einer wiederholten Anwendung von Aggrastat auf. Einige Fälle waren mit schweren Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl $< 10.000/\text{mm}^3$) assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien kam es zu versehentlicher Überdosierung von Tirofibanhydrochlorid bis zu 50 Mikrogramm/kg als 3-Minuten-Bolus beziehungsweise 1,2 Mikrogramm/kg/min als Initialinfusion.

Eine Überdosierung bis zu einer Erhaltungsinfusionsrate von 1,47 Mikrogramm/kg/min kam ebenfalls vor.

a) Symptome einer Überdosierung

Das am häufigsten berichtete Symptom einer Überdosierung waren Blutungen, zumeist Schleimhautblutungen und lokalisierte Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle für die Herzkatheterisierung, aber auch Einzelfälle von intrakraniellen und retroperitonealen Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

b) Maßnahmen

Eine Überdosierung von Tirofibanhydrochlorid ist entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten sowie gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes zu therapieren. Ist eine Blutungsbehandlung erforderlich, sollte Aggrastat abgesetzt werden. Transfusionen von Blut und/oder Thrombozyten sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Aggrastat kann durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blut und blutbildende Organe – Antithrombotische Mittel – Antithrombotische Mittel – Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin
ATC-Code: B01A C17

Wirkmechanismus

Tirofibanhydrochlorid (Tirofiban) ist ein nicht peptidischer Antagonist des GPIIb/IIIa-Rezeptors, welcher ein wichtiger an der Thrombozytenaggregation beteiligter Thrombozytenoberflächenrezeptor ist. Tirofiban hindert Fibrinogen an der Bindung an den GPIIb/IIIa-Rezeptor und blockiert so die Thrombozytenaggregation.

Tirofiban führt zu einer Hemmung der Thrombozytenfunktion, erkennbar an seiner Fähigkeit, die *ex vivo* ADP-induzierte Thrombozytenaggregation zu hemmen und die Blutungszeit (Bleeding Time, BT) zu verlängern. Die Plättchenfunktion kehrt innerhalb von 8 Stunden nach dem Absetzen auf den Ausgangswert zurück.

Das Ausmaß dieser Hemmung verläuft parallel zur Tirofiban-Plasmakonzentration.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Anwendung des Initialdosis-Regimes mit 0,4 Mikrogramm/kg/min führte Tirofiban bei gleichzeitiger Anwendung von unfraktioniertem Heparin und Acetylsalicylsäure zu einer mehr als 70%igen (im Median 89%igen) Hemmung der *ex vivo* ADP-induzierten Plättchenaggregation bei 93 % der Patienten und einer 2,9fachen Verlängerung der Blutungszeit während der Infusion. Die Hemmwirkung wurde mit der 30-minütigen Initialinfusion schnell erreicht und über die Dauer der Infusion aufrechterhalten.

Das 25 Mikrogramm/kg Tirofiban-Bolus-Regime (gefolgt von einer 18-24stündigen Erhaltungsinfusion von 0,15 Mikrogramm/kg/min) bei gleichzeitiger Anwendung von unfraktioniertem Heparin und oralen Thrombozytenaggregationshemmern erzielte 15 - 60 Minuten nach Behandlungsbeginn eine durchschnittliche Inhibition der ADP-induzierten maximalen Aggregation von 92 – 95 % gemessen mit Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

PRISM-PLUS-Studie

Die doppelblinde, multizentrische, kontrollierte PRISM-PLUS-Studie verglich die Wirksamkeit von Aggrastat und unfraktioniertem Heparin (n = 773) mit unfraktioniertem Heparin (n = 797) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI), mit anhaltenden, wiederholten Angina-pectoris-Schmerzen oder Postinfarktangina, begleitet von neuen, vorübergehenden oder anhaltenden Veränderungen der ST-Strecke oder von erhöhten Myokardenzymen.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder Aggrastat (30 Minuten lang eine initiale Infusionsrate von 0,4 Mikrogramm/kg/min gefolgt von einer Erhaltungsinfusionsrate von 0,1 Mikrogramm/kg/min) und Heparin (Bolus von 5.000 Einheiten (IE) gefolgt von einer Infusion von 1.000 IE/Stunde titriert, so dass eine aPTT von der ca. zweifachen Höhe des Kontrollwertes aufrechterhalten wurde) oder nur Heparin.

Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, sofern nicht kontraindiziert. Die Studienmedikation wurde innerhalb von 12 Stunden nach der letzten Angina-pectoris-Episode begonnen. Die Patienten wurden 48 Stunden therapiert, danach wurden sie einer Angiographie und gegebenenfalls, wenn indiziert, einer Angioplastie/Atherektomie unterzogen, während Aggrastat weiter infundiert wurde. Im Durchschnitt wurde Aggrastat 71,3 Stunden verabreicht.

Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von refraktärer Ischämie, Myokardinfarkt oder Tod 7 Tage nach Beginn der Therapie mit Aggrastat.

Nach 7 Tagen, dem Zeitpunkt des primären Endpunkts, ergab sich bei der Gruppe, die Aggrastat erhielt, eine 32%ige Risikoreduktion (RR) (12,9 % vs. 17,9 %) für den kombinierten Endpunkt ($p = 0,004$): Dies bedeutet ungefähr 50 Ereignisse, die bei 1.000 behandelten Patienten verhindert wurden. Nach 30 Tagen betrug die RR für den kombinierten Endpunkt aus Tod/Myokardinfarkt/refraktärer ischämischer Zustand/Wiedereinweisung aufgrund von instabiler Angina pectoris 22 % (18,5 % vs. 22,3 %; $p = 0,029$).

Nach 6 Monaten war das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod/Myokardinfarkt/refraktärer ischämischer Zustand/Wiedereinweisung aufgrund von instabiler Angina pectoris um 19 % reduziert (27,7 % vs. 32,1 %; $p = 0,024$).

Bezogen auf den kombinierten Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt, ergab sich nach 7 Tagen für die Tirofiban-Gruppe eine RR von 43 % (4,9 % vs. 8,3 %; $p = 0,006$), nach 30 Tagen eine RR von 30 % (8,7 % vs. 11,9 %; $p = 0,027$) und nach 6 Monaten eine RR von 23 % (12,3 % vs. 15,3 %; $p = 0,063$).

Die Reduzierung der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die Aggrastat erhielten, trat bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auf (innerhalb der ersten 48 Stunden) und konnte über 6 Monate aufrechterhalten werden. Bei den 30 % der Patienten, die einer Angioplastie/Athrektomie während der Ersteinweisung unterzogen worden waren, gab es eine RR von 46 % (8,8 % vs. 15,2 %) für den primären kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen sowie eine RR von 43 % (5,9 % vs. 10,2 %) für Tod oder Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Aggrastat (30 Minuten Initialinfusion mit 0,4 Mikrogramm/kg/min gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,1 Mikrogramm/kg/min bis zu 108 Stunden) mit Enoxaparin ($n=315$) und die gleichzeitige Anwendung von Aggrastat mit unfraktioniertem Heparin ($n=210$) wurden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt in einer Verträglichkeitsstudie verglichen. Die Patienten der Enoxaparin-Gruppe erhielten eine subkutane Injektion von 1,0 Milligramm/kg Enoxaparin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bis zu einer Höchstdauer von 96 Stunden. Die Therapie der Patienten der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin wurde mit einem intravenösen Bolus von 5.000 IE begonnen und mit einer Erhaltungsinfusion von 1.000 IE pro Stunde über mindestens 24 Stunden bis zu einer Höchstdauer von 108 Stunden fortgesetzt. Die Gesamtinzidenz von Blutungen gemäß TIMI-Kriterien betrug 3,5 % für die Aggrastat/Enoxaparin-Gruppe und 4,8 % für die Gruppe die mit Aggrastat in Kombination mit unfraktioniertem Heparin behandelt wurde. Obwohl ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Hautblutungen zwischen beiden Gruppen (29,2 % bei den Patienten, die von Enoxaparin auf unfraktioniertes Heparin umgestellt wurden und 15,2 % bei den mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten) zu verzeichnen war, kam es in keiner Gruppe zu starken Blutungen gemäß TIMI-Kriterien (*siehe Abschnitt 4.4*). Die Wirksamkeit von Aggrastat in Kombination mit Enoxaparin wurde nicht geprüft.

Die PRISM PLUS Studie wurde zu einer Zeit durchgeführt, als der Behandlungsstandard für das akute Koronarsyndrom hinsichtlich der Verwendung von oralen ADP-Rezeptor (P2Y₁₂)-Antagonisten und dem Routinegebrauch von intrakoronaren Stents noch anders als in der heutigen klinischen Praxis war.

ADVANCE-Studie

Die ADVANCE-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit des Bolus-Regimes mit 25 Mikrogramm/kg Aggrastat im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die eine elektive oder akute PCI erhielten und die Hochrisikofaktoren aufwiesen, einschließlich einer Verengung mindestens eines Koronargefäßes von $\geq 70\%$ und Diabetes, der Notwendigkeit einer Mehrgefäß-Intervention oder NSTEMI-ACS. Alle Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin, Acetylsalicylsäure sowie eine Auf sättigungs-dosis und die anschließende Erhaltungstherapie

eines Thienopyridins. Insgesamt wurden 202 Patienten randomisiert entweder zu Aggrastat (25 Mikrogramm/kg Bolus intravenös über 3 Minuten gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 0,15 Mikrogramm/kg/Minute für 24-48 Stunden) oder zu Placebo. Beides wurde unmittelbar vor der PCI appliziert.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt, akuter Revaskularisierung des Zielgefäßes (uTVR) oder einer thrombotischen Notfallbehandlung mit GP IIb/IIIa-Blockern innerhalb eines medianen Nachverfolgungszeitraums von 180 Tagen nach dem initialen Eingriff. Die Sicherheitsendpunkte hinsichtlich starker und leichter Blutungen wurden entsprechend der TIMI-Kriterien definiert.

In der Intent-to-treat-Population war die kumulative Inzidenz des primären Endpunkts 35 % in der Placebo-Gruppe und 20 % in der Aggrastat-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,51 [95 % Konfidenzintervall (CI), 0,29 bis 0,88]; $p=0,01$). Verglichen mit der Placebo-Gruppe gab es eine signifikante Verringerung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt oder uTVR in der Aggrastat-Gruppe (31 % vs. 20 %, HR, 0,57 95 % CI, 0,99–0,33; $p=0,048$).

EVEREST-Studie

Die randomisierte, open-label EVEREST-Studie verglich das *Upstream*-Initialdosis-Regime von 0,4 Mikrogramm/kg/min, das in der kardiologischen Intensivstation begonnen wurde, mit dem Bolus-Regime von 25 Mikrogramm/kg Aggrastat oder 0,25 Milligramm/kg Abciximab, das 10 Minuten vor der PCI eingeleitet wurde. Alle Patienten erhielten außerdem Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin. Die 93 eingeschlossenen NSTEMI-ACS-Patienten erhielten eine Angiographie und falls angezeigt eine PCI innerhalb von 24-48 Stunden nach der Aufnahme ins Krankenhaus.

Hinsichtlich der primären Endpunkte für Gewebepfusion und Troponin I-Freisetzung zeigten die Ergebnisse der EVEREST-Studie signifikant niedrigere Raten für das *Upstream*-Regime für post-PCI-TMPG 0/1 verglichen mit der PCI-Bolus-Behandlung von 25 Mikrogramm/kg Aggrastat oder Abciximab (6,2 % vs. 20 % vs. 35,5 %; $p=0,015$) sowie verbesserte MCE-Werte nach PCI ($0,88 \pm 0,18$ vs. $0,77 \pm 0,32$ vs. $0,71 \pm 0,30$; $p<0,05$).

Die Inzidenz von erhöhtem kardialen Troponin I (cTnI) nach Intervention war bei Patienten mit der *Upstream*-Aggrastat-Behandlung signifikant reduziert verglichen mit der PCI-Bolus-Behandlung von 25 Mikrogramm/kg Aggrastat oder Abciximab (9,4 % vs. 30 % vs. 38,7 %; $p=0,018$). Die cTnI-Werte nach PCI waren ebenfalls signifikant niedriger mit der *Upstream*-Aggrastat-Behandlung verglichen mit Aggrastat bei PCI ($3,8 \pm 4,1$ vs. $7,2 \pm 12$; $p=0,015$) und Abciximab bei PCI ($3,8 \pm 4,1$ vs. $9 \pm 13,8$; $p=0,0002$). Der Vergleich zwischen der Bolus-Behandlung mit 25 Mikrogramm/kg Aggrastat und Abciximab bei PCI zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der post-PCI-TMPG 0/1-Rate (20 % vs. 35 %; $p=NS$).

On-TIME 2-Studie

Die multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte On-TIME 2 Studie untersuchte die Wirkung einer frühen Aggrastat Vorbehandlung mit dem 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime bei STEMI Patienten mit geplanter primärer PCI. Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, eine 600 mg Clopidogrel Aufsattdosis und unfractioniertes Heparin. Eine Notfallbehandlung mit Aggrastat war entsprechend vorbestimmter Kriterien möglich. Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt: eine Pilot, *open-label* Phase ($n=414$) gefolgt von einer größeren, doppelblinden Phase ($n=984$).

Eine Gesamtanalyse der Daten aus beiden Studienphasen war prospektiv festgelegt worden, um die Wirkung des frühen 25 Mikrogramm/kg Aggrastat Bolus-Regimes im Vergleich zur Kontrollgruppe auf den primären Endpunkt, MACE (schwere unerwünschte kardiale Ereignisse: Tod, erneuter Myokardinfarkt oder notwendige Gefäß-Revaskularisation [uTVR]) nach 30 Tagen zu untersuchen.

In dieser Gesamtanalyse reduzierte die Aggrastat Vorbehandlung signifikant die MACE Inzidenz nach 30 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,8% vs 8,6%; $p=0,043$). Zusätzlich war ein starker Trend zu geringerer Mortalität jeglicher Ursache mit Aggrastat (2,2% mit Aggrastat vs 4,1% in der Kontrollgruppe; $p=0,051$) zu verzeichnen. Dieser Mortalitätsbenefit war hauptsächlich auf eine Reduktion kardialer Mortalität zurückzuführen (2,1% vs 3,6%; $p=0,086$). Die Mortalitätsdifferenz wurde bis zu einem Jahr, dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt, aufrechterhalten (Tod jeglicher Ursache: 3,7% vs 5,8%; $p=0,078$ und kardiale Mortalität: 2,5% vs 4,4%; $p=0,061$).

Patienten, die eine primäre PCI erhielten (86% der Studienpopulation der Gesamtanalyse), hatten mit Aggrastat im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Mortalitätsreduktion sowohl nach 30 Tagen (1,0% vs 3,9%, $p=0,001$) als auch nach einem Jahr (2,4% vs 5,5%; $p=0,007$).

MULTISTRATEGY-Studie

Die *open-label*, multinationale MULTISTRATEGY Studie verglich bei STEMI Patienten mittels eines 2X2 faktoriellen Studiendesigns Aggrastat ($n=372$) mit Abciximab ($n=372$) in Verbindung mit entweder einem Sirolimus-freisetzenden (SES) oder *Bare-Metal* Stent (BMS). Die Therapie mit Aggrastat (25 Mikrogramm/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 0,15 Mikrogramm/kg/min für 18-48 Stunden) oder Abciximab (0,25 Milligramm/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 0,125 Mikrogramm/kg/min für 12 Stunden) wurde vor der Einführung der arteriellen Einführschleuse während der Angiographie begonnen. Alle Patienten erhielten unfractioniertes Heparin, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt des Arzneimittelvergleiches war die kumulative Auflösung der ST-Strecken-Hebung, ausgedrückt als der Anteil der Patienten, der innerhalb von 90 Minuten nach dem letzten Aufblasen des Ballons eine mindestens 50%ige Auflösung erreichten. Dieser Endpunkt wurde entsprechend der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese von Aggrastat gegenüber Abciximab untersucht.

In der Intent-to-treat-Population war der Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Auflösung der ST-Strecken-Hebung nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Aggrastat-Gruppe (85,3%) und der Abciximab-Gruppe (83,6%), was die Nicht-Unterlegenheit von Aggrastat gegenüber Abciximab zeigte (RR für Aggrastat vs Abciximab, 1,020; 97,5% CI, 0,958-1,086; $p<0,001$ für Nicht-Unterlegenheit).

Nach 30 Tagen waren die Inzidenzraten schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) von Abciximab und Aggrastat ähnlich (4,3% vs 4,0%, $p=0,85$); dieses Ergebnis wurde auch nach 8 Monaten aufrechterhalten (12,4% vs 9,9%, $p=0,30$).

In den On-TIME 2 und MULTISTRATEGY Studien wurden die Patienten mit einer zweifachen oralen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie behandelt, bestehend aus Acetylsalicylsäure und hochdosiertem Clopidogrel. Die Wirksamkeit von AGGRASTAT in Kombination mit entweder Prasugrel oder Ticagrelor wurde nicht in randomisierten kontrollierten Studien geprüft.

Meta-Analyse randomisierter Studien mit dem Aggrastat 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse, die die Wirksamkeit des Aggrastat 25 Mikrogramm/kg Bolus Regimes im Vergleich zu Abciximab bei 2213 ACS-Patienten über das ACS-Spektrum (sowohl NSTEMI-ACS als auch STEMI-Patienten) untersuchte, ergaben keinen signifikanten Unterschied in der OR für Tod oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen zwischen den beiden Arzneimitteln (OR 0,87 [0,56-1,35], $p=0,54$). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tages-Mortalität zwischen Aggrastat und Abciximab (OR 0,73 [0,36-1,47], $p=0,38$). Darüber hinaus war die Inzidenz des Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt bei dem längsten *Follow-up* nicht signifikant unterschiedlich zwischen Aggrastat und Abciximab (OR 0,84 [0,59-1,21], $p=0,35$).

TARGET-Studie

In einer Studie mit einem Aggrastat-Bolus von 10 Mikrogramm/kg gefolgt von einer Infusion mit 0,15 Mikrogramm/kg/min Aggrastat, konnte Aggrastat keine Non-Inferiority verglichen mit Abciximab zeigen: Die Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts (Tod, Myokardinfarkt oder akute uTVR des Zielgefäßes nach 30 Tagen) zeigte mit 7,6 % in der Aggrastat-Gruppe und 6,0 % in der Abciximab-Gruppe ($p=0,038$), dass Abciximab hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte signifikant wirksamer war, was hauptsächlich auf einem signifikanten Anstieg der Inzidenz von Myokardinfarkten innerhalb von 30 Tagen beruhte (6,9 % vs. 5,4 %; $p=0,04$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Tirofiban ist nicht stark plasmaeiweißgebunden und die Proteinbindung ist konzentrationsunabhängig im Bereich von 0,01-25 Mikrogramm/ml. Die nicht gebundene Fraktion im Plasma beim Menschen beträgt 35 %.

Das Verteilungsvolumen von Tirofiban im *Steady State* beträgt ungefähr 30 Liter.

Biotransformation

Untersuchungen mit ^{14}C -markiertem Tirofiban zeigen, dass die Radioaktivität in Urin und Fäzes hauptsächlich von unverändertem Tirofiban herrührte. Die Radioaktivität im zirkulierenden Plasma stammt hauptsächlich von unverändertem Tirofiban (bis zu 10 Stunden nach Verabreichung). Diese Daten lassen einen begrenzten Metabolismus von Tirofiban annehmen.

Elimination

Nach einer intravenösen Verabreichung von ^{14}C -markiertem Tirofiban bei gesunden Probanden wurden 66 % Radioaktivität im Urin wiedergewonnen, 23 % in den Fäzes. Die gesamte Wiedergewinnung von Radioaktivität betrug 91 %. Renale und biliäre Exkretion tragen signifikant zur Ausscheidung von Tirofiban bei.

Bei gesunden Probanden liegt die Plasma-Clearance von Tirofiban bei ungefähr 250 ml/min. Die renale Clearance beträgt 39-69 % der Plasma-Clearance. Die Halbwertszeit beträgt etwa 1,5 Stunden.

Geschlecht

Die Plasma-Clearance von Tirofiban bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bei Männern und Frauen ähnlich.

Ältere Patienten

Die Plasma-Clearance von Tirofiban ist bei älteren (>65 Jahre) Patienten mit koronarer Herzerkrankung etwa 25 % geringer, verglichen mit jüngeren (≤ 65 Jahre) Patienten.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Plasma-Clearance bei Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit festgestellt.

Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NQWMI beträgt die Plasma-Clearance ca. 200 ml/min, die renale Clearance 39 % der Plasma-Clearance. Die Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wiesen Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Ausmaß der Einschränkung der Kreatinin-Clearance eine verminderte Plasma-Clearance von Tirofiban auf. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min einschließlich

Hämodialysepatienten ist die Plasma-Clearance von Tirofiban in klinisch relevantem Ausmaß (über 50 %) geringer (*siehe Abschnitt 4.2*). Tirofiban wird durch Hämodialyse entfernt.

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichten/mäßigen Leberfunktionsstörungen gibt es keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Verminderung der Plasma-Clearance von Tirofiban. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Einfluss anderer Arzneimittel

In einer Patientenuntergruppe (n = 762) in der PRISM-Studie wurde die Plasma-Clearance von Tirofiban bei Patienten, die eines der nachfolgend genannten Arzneimittel erhielten, mit der bei Patienten, die dieses Arzneimittel nicht erhielten, verglichen. Es gab keine wesentlichen (>15 %) Auswirkungen der nachfolgend genannten Substanzen auf die Plasma-Clearance von Tirofiban: Acebutolol, Alprazolam, Amlodipin, Acetylsalicylsäure-Zubereitungen, Atenolol, Bromazepam, Captopril, Diazepam, Digoxin, Diltiazem, Docusat-Natrium, Enalapril, Furosemid, Glibenclamid, unfraktioniertes Heparin, Insulin, Isosorbid, Lorazepam, Lovastatin, Metoclopramid, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Nitratzubereitungen, Oxazepam, Paracetamol, Kaliumchlorid, Propranolol, Ranitidin, Simvastatin, Sucralfat und Temazepam.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Aggrastat bei gleichzeitiger Anwendung mit Enoxaparin (1 Milligramm/kg subkutan alle 12 Stunden) wurden mit denen von Aggrastat bei gleichzeitiger Anwendung mit unfraktioniertem Heparin verglichen. Diese Untersuchung ergab keinen Unterschied in der Plasma-Clearance von Aggrastat zwischen beiden Behandlungsgruppen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen auf Grundlage herkömmlicher Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit war in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten, welche intravenöse Dosen von Tirofibanhydrochlorid bis zu 5 mg/kg/Tag verabreicht bekamen, nicht beeinträchtigt. Diese Dosen waren etwa 22mal größer als die empfohlene maximale Tagesdosis beim Menschen.

Tierstudien sind jedoch nicht ausreichend, um Rückschlüsse auf die Reproduktionstoxizität beim Menschen zu ziehen.

Tirofiban überschreitet bei Ratten und Kaninchen die Plazenta.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumcitrat 2 H₂O, Citronensäure (wasserfrei), Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Mit Diazepam wurde eine Inkompatibilität festgestellt. Deshalb sollten Aggrastat und Diazepam nicht durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Zwischen Aggrastat und den folgenden intravenösen Zubereitungen wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt: Atropinsulfat, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin HCl

(Adrenalin), Furosemid, Heparin, Lidocain, Midazolam HCl, Morphinsulfat, Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), Kaliumchlorid, Propranolol HCl und Famotidin-Injektionslösung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren. 250-ml-Infusionsbeutel in Folienschutzhülle aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Freeflex Infusionsbeutel (Nicht-PVC Kunststoff), farblose mehrlagige Polyolefin-Folie mit Polyolefin Spritzgussanschlüssen. Verpackt in einer Folienschutzhülle mit Aufdruck.

Packungsgröße:

1 oder 3 Infusionsbeutel mit 250 ml Infusionslösung.

6.6 Besondere Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Eine geringe Trübung des Plastikmaterials durch Aufnahme von Feuchtigkeit während der Sterilisation kann vorkommen. Das ist normal und beeinflusst weder Qualität noch Sicherheit der Lösung. Die Trübung verringert sich allmählich. Durch festes Drücken ist der innere Beutel auf kleine undichte Stellen zu prüfen. Wenn undichte Stellen gefunden werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Nur anwenden, wenn die Lösung klar und farblos und die Versiegelung der Folienschutzhülle unversehrt ist. Siehe Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 V504,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

42618.00.01

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 30. Juni 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.