

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGGRASTAT/AGRASTAT\* Infusionslösungskonzentrat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösungskonzentrat enthält 0,281 mg Tirofibanhydrochloridmonohydrat, entsprechend 0,25 mg Tirofiban.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AGGRASTAT/AGRASTAT ist angezeigt zur Prävention eines frühzeitigen Myokardinfarkts bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt, 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/AGRASTAT profitieren insbesondere Patienten, die hochgefährdet 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 evtl. eine baldige PTCA durchgeführt werden soll (siehe auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sowie 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

AGGRASTAT/AGRASTAT soll zusammen mit Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin angewendet werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die Anwendung im Krankenhaus durch Fachärzte, die auf die Behandlung akuter koronarer Herzerkrankungen spezialisiert sind, bestimmt.

AGGRASTAT/AGRASTAT Infusionslösungskonzentrat muß vor der Anwendung verdünnt werden.

AGGRASTAT/AGRASTAT wird intravenös mit einer initialen Infusionsrate von 0,4 µg/kg/min für 30 Minuten gegeben. Nach Beendigung der Initialinfusion sollte AGGRASTAT/AGRASTAT mit einer Erhaltungsinfusionsrate von 0,1 µg/kg/min fortgesetzt werden.

AGGRASTAT/AGRASTAT soll mit unfraktioniertem Heparin (in der Regel intravenöser Bolus von 5000 Einheiten (E.) gleichzeitig mit Beginn der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT, dann ca. 1000 E. pro Stunde - titriert anhand der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT), welche ca. das 2fache des Normalwertes betragen sollte) und ASS (siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien), sofern nicht kontraindiziert, angewendet werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

---

\* Mit AGGRASTAT/AGRASTAT° ist im folgenden durchgängig AGGRASTAT/AGRASTAT° Infusionslösungskonzentrat gemeint.

#### Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) ist die Dosierung von AGGRASTAT/AGRASTAT um 50 % zu verringern (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Die folgende Tabelle dient als Hilfe zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung.

Patienten- gewicht (kg)	Normale Patienten		Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
	30 min Initialinfusions- rate (ml/h)	Erhaltungs- Infusionsrate (ml/h)	30 min Initialinfusions- rate (ml/h)	Erhaltungs- Infusionsrate (ml/h)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

#### Beginn und Dauer der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT

Die Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der letzten Angina-pectoris-Episode begonnen werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt mindestens 48 Stunden. Die Infusion von AGGRASTAT/AGRASTAT 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.

#### Begleit-Therapie (unfraktioniertes Heparin, ASS)

Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin wird mit einem intravenösen Bolus von 5000 E. begonnen und dann mit einer Erhaltungsinfusion von 1000 E. pro Stunde fortgesetzt. Die Heparindosierung wird so titriert, daß eine aPTT vom Doppelten des Normalwertes aufrechterhalten wird.

Alle Patienten sollten - sofern nicht kontraindiziert – oral ASS vor Beginn der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT erhalten (siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien). Diese Medikation sollte zumindest für die Dauer der Infusion von AGGRASTAT/AGRASTAT fortgesetzt werden.

Wenn eine Angioplastie (PTCA) durchgeführt werden muß, soll Heparin nach der PTCA 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).

#### Hinweise für die Anwendung

AGGRASTAT/AGRASTAT Infusionslösungskonzentrat muß vor der Anwendung verdünnt werden:

1. Hierzu sind 50 ml aus einem 250-ml-Behälter steriler 0,9 %iger Kochsalzlösung oder 5 % Glukose in Wasser zu entnehmen und durch 50 ml AGGRASTAT/AGRASTAT<sup>o</sup> (aus einer Durchstechflasche zu 50 ml) zu ersetzen, um eine Konzentration von 50 µg/ml zu erreichen. Vor Anwendung gut mischen.
2. 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/AGRASTAT ist nur intravenös anzuwenden und kann gemeinsam mit unfraktioniertem Heparin durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Es wird empfohlen, AGGRASTAT/AGRASTAT mit einem kalibrierten Infusionsbesteck zu verabreichen, hierbei sind sterile Geräte zu verwenden.

Es ist darauf zu achten, daß keine Verlängerung der Infusion mit der Initialdosis erfolgt und daß eine Falschberechnung der Infusionsraten der Erhaltungsdosis auf der Basis des Patientengewichts vermieden wird.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

AGGRASTAT/AGRASTAT ist kontraindiziert bei Patienten, die überempfindlich gegen einen der 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/AGRASTAT 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. gastrointestinale Blutung),
- maligner Hypertonie,
- relevantem Trauma oder größerem operativen Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen,
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter  $100.000/\text{mm}^3$ ), Störungen der Plättchenfunktion,
- Gerinnungsstörungen (z.B. Prothrombin-Zeit  $> 1,3$ -fache der Norm oder INR (International Normalized Ratio)  $> 1,5$ ),
- schwerer Leberinsuffizienz.

#### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT alleine ohne unfraktioniertes Heparin wird nicht empfohlen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von AGGRASTAT/AGRASTAT wurde nicht in Kombination mit niedermolekularen Heparinen 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 ( $> 180/110$  mm Hg),
- akuter Perikarditis,
- aktiver oder anamnestisch bekannter Vaskulitis,
- Verdacht auf Aortendissektion,
- hämorrhagischer Retinopathie,
- okkultem Blut im Stuhl oder Hämaturie,
- Thrombolyse-Therapie - gleichzeitig oder weniger als 48 Stunden vor Tirofibanhydrochlorid-Gabe,

- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die relevant das Blutungsrisiko erhöhen (z.B. Cumarine, andere parenterale GP IIb/IIIa Inhibitoren, Dextran-Lösungen).

Bei Patienten, für die eine Thrombolyse-Therapie angezeigt ist (z.B. akuter transmuraler Myokardinfarkt mit neuen pathologischen Q-Wellen oder ST-Segment-Hebungen oder Linksschenkelblock im EKG), existieren keine Therapieerfahrungen mit Tirofibanhydrochlorid. Demzufolge wird die Anwendung von Tirofibanhydrochlorid unter diesen Umständen nicht empfohlen.

Die Infusion von AGGRASTAT/AGRASTAT soll sofort gestoppt werden, wenn Umstände eintreten, die eine thrombolytische Therapie notwendig werden lassen (inklusive eines akuten Verschlusses während der PTCA), oder falls der Patient notfallmäßig einer Bypass(CABG)-Operation zugeführt werden muß oder eine intraaortale Ballonpumpe benötigt.

Für Patienten, bei denen sofort eine PTCA durchgeführt wird, liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit vor.

Es existieren keine Therapieerfahrungen mit AGGRASTAT/AGRASTAT bei Kindern, so daß die Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT bei diesen nicht empfohlen wird.

#### Weitere Vorsichtshinweise und -maßnahmen

Es existieren unzureichende klinische Erfahrungen hinsichtlich einer wiederholten Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT.

Während der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT sind die Patienten sorgfältig hinsichtlich eventueller Blutung zu überwachen. Wird eine Blutungsbehandlung erforderlich, ist ein Absetzen von AGGRASTAT/AGRASTAT zu erwägen (siehe auch 4.9 Überdosierung). Bei schweren oder unkontrollierbaren Blutungen ist Tirofibanhydrochlorid sofort abzusetzen.

AGGRASTAT/AGRASTAT 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/AGRASTAT,
- 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 11 g/dl bzw. Hämatokrit < 34 %.

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

#### 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/AGRASTAT 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 Plasmaclearance von Tirofiban, ansteigt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sind deshalb während der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT sorgfältig hinsichtlich Blutungen und bezüglich der Wirkung von Heparin zu überwachen. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist die Dosis von AGGRASTAT/AGRASTAT zu vermindern (siehe auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

### Femoralarterienzugang

Unter der Behandlung mit AGGRASTAT/AGRASTAT kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Blutungsraten, besonders im Femoralarterienbereich, wo die Einführschleuse für den Katheter plaziert wird. 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/AGRASTAT 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/AGRASTAT zu bestimmen sowie innerhalb von 2 - 6 Stunden nach Beginn der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT und danach mindestens täglich für die Dauer der Therapie (oder häufiger, wenn Hinweise auf eine deutliche Abnahme bestehen). Bei einer Verringerung der Thrombozyten unter  $90.000/\text{mm}^3$  sollten weitere Thrombozytenzählungen durchgeführt werden, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Bestätigt sich die Thrombozytopenie, sind AGGRASTAT/AGRASTAT und Heparin abzusetzen. Die Patienten sind hinsichtlich Blutungen zu überwachen und gegebenenfalls zu behandeln (siehe auch 4.9 Überdosierung).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und ASS führt zu einer stärkeren Hemmung der *ex vivo* Adenosindiphosphat(ADP)-induzierten Plättchenaggregation als die alleinige Gabe von ASS. Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und unfraktioniertem Heparin führt zu einer stärkeren Verlängerung der Blutungszeit als die alleinige Gabe von unfraktioniertem Heparin.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und unfraktioniertem Heparin sowie ASS kam es häufiger zu Blutungen als wenn nur unfraktioniertes Heparin und

ASS gemeinsam angewendet wurden (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen).

Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT (mit ungefähr der Hälfte der empfohlenen Dosis) und Ticlopidin führte zu einer signifikant stärkeren Hemmung der ADP- und Kollagen-induzierten Plättchenaggregation. AGGRASTAT/AGRASTAT verlängerte die Blutungszeit, jedoch beeinflusste die gemeinsame Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und Ticlopidin die Blutungszeit nicht zusätzlich. Die gleichzeitige Gabe von Ticlopidin veränderte nicht die Pharmakokinetik von Tirofibanhydrochlorid.

Der gemeinsame Gebrauch von Warfarin und AGGRASTAT/AGRASTAT plus Heparin war mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Für Tirofibanhydrochlorid sind keine klinischen Daten bezüglich exponierter Schwangerer verfügbar. Aus Tierstudien gibt es begrenzte Daten hinsichtlich der Einflüsse auf Schwangerschaft, embryonale / fetale Entwicklung, Geburtsvorgang und postnatale Entwicklung. AGGRASTAT/AGRASTAT sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist unabdingbar.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob AGGRASTAT/AGRASTAT in die Muttermilch übertritt, jedoch ist bekannt, daß es in die Milch der Ratte übertritt. Wegen potentieller unerwünschter Wirkungen auf das gestillte Kind sollte die Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder das Arzneimittel abgesetzt wird. Hierbei ist die Bedeutung dieses Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Daten vor, ob AGGRASTAT/AGRASTAT die Fähigkeit zum Fahren oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Blutungen

Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung mit AGGRASTAT/AGRASTAT (bei gemeinsamer Anwendung mit unfraktioniertem Heparin und ASS) waren Blutungen, welche zumeist leichteren Ausmaßes waren.

In der PRISM-PLUS-Studie war die Gesamtinzidenz starker Blutungen gemäß der TIMI-Kriterien (definiert als Hämoglobinabfall >50 g/l mit oder ohne identifizierte Blutungsstelle, intrakranielle Hämorrhagie oder Herztamponade) bei Patienten, die mit AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin behandelt wurden, nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Inzidenz starker Blutungen war gemäß der TIMI-Kriterien 1,4 % unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin und 0,8 % in der Kontrollgruppe (die Heparin erhielt). Die Inzidenz schwacher Blutungen gemäß der TIMI-Kriterien (definiert als Hämoglobinabfall >30 g/l mit Blutung aus bekannter Blutungsstelle, spontane starke Hämaturie, Hämatemesis oder Hämoptyse) war 10,5 % unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin und 8,0 % in der Kontrollgruppe. Es wurde keine intrakranielle Blutung unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin oder in der Kontrollgruppe berichtet. Die Inzidenz retroperitonealer Blutungen, die unter

AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin berichtet wurde, war 0,0 % und 0,1 % in der Kontrollgruppe. Der Prozentsatz der Patienten, die eine Transfusion erhielten (einschließlich Erythrozytenkonzentraten, frisch gefrorenes Plasma [FFP], Vollblut-Kryopräzipitate und Thrombozyten) war 4,0 % unter AGGRASTAT/AGRASTAT und 2,8 % in der Kontrollgruppe.

AGGRASTAT/AGRASTAT, zusammen mit unfraktioniertem Heparin und ASS gegeben, war signifikant häufiger mit gastrointestinalen, hämorrhoidalen und postoperativen Blutungen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten und flächenhaften Hautblutungen sowie Sickerblutungen im Bereich von intravaskulären Punktionsstellen (z.B. bei Herzkatheter-Untersuchungen) assoziiert als unfraktioniertes Heparin und ASS allein.

#### Nicht blutungsassoziierte Nebenwirkungen

Die häufigsten (Häufigkeit über 1 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, außer Blutungen, in Verbindung mit AGGRASTAT/AGRASTAT - bei gemeinsamer Verabreichung mit Heparin - waren Übelkeit (1,7 %), Fieber (1,5 %) und Kopfschmerz (1,1 %); Übelkeit, Fieber und Kopfschmerz traten mit einer Häufigkeit von 1,4 %, 1,1 % und 1,2 % in der Kontrollgruppe auf.

Die Häufigkeit unerwünschter nicht-blutungsbedingter Ereignisse war höher bei Frauen (verglichen mit Männern) und älteren Patienten (verglichen mit jüngeren Patienten). Jedoch waren die Häufigkeiten nicht-blutungsbedingter unerwünschter Ereignisse bei diesen Patienten vergleichbar zwischen den Gruppen "AGGRASTAT/AGRASTAT mit Heparin" und "Heparin allein".

#### Laborwerte

Die häufigsten Laborwertveränderungen unter AGGRASTAT/AGRASTAT standen im Zusammenhang mit Blutungen: Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit sowie ein vermehrtes Auftreten von okkultem Blut in Urin und Fäzes.

Gelegentlich traten unter einer Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT ein akuter Abfall der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytopenie auf. Der Prozentsatz von Patienten mit einer Thrombozytenabnahme auf unter  $90.000/\text{mm}^3$  betrug 1,5 %. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Thrombozytenabnahme auf unter  $50.000/\text{mm}^3$  lag bei 0,3 %. Diese Verminderungen waren nach Absetzen von AGGRASTAT/AGRASTAT reversibel.

## **4.9 Überdosierung**

In den klinischen Studien kam es zu versehentlicher Überdosierung von Tirofibanhydrochlorid bis zu  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  als 3-Minuten-Bolus beziehungsweise  $1,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  als Initialinfusion. Eine Überdosierung bis zu einer Erhaltungsinfusionsrate von  $1,47 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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 auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien).

### 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/AGRASTAT abgesetzt werden. Transfusionen von Blut und/oder Thrombozyten sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen. AGGRASTAT/AGRASTAT kann durch Hämodialyse entfernt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### ATC-Code : B01A C17

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

Tirofibanhydrochlorid 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 Tirofibanhydrochlorid-Plasmakonzentration.

Bei dem Zielkollektiv führte die empfohlene Dosierung von AGGRASTAT/AGRASTAT, in Gegenwart von unfraktioniertem Heparin und ASS, zu einer mehr als 70 %igen (im Median 89 %igen) Hemmung der *ex vivo* ADP-induzierten Plättchenaggregation bei 93 % der Patienten und einer 2,9-fachen Verlängerung der Blutungszeit während der Infusion. Die Hemmwirkung wurde mit der 30-minütigen Initialinfusion schnell erreicht und über die Dauer der Infusion aufrechterhalten.

#### PRISM-PLUS-Studie

Die doppelblinde, multizentrische, kontrollierte PRISM-PLUS-Studie verglich die Wirksamkeit von Tirofiban und unfraktioniertem Heparin (n=773) mit unfraktioniertem Heparin (n=797) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI).

Alle Patienten mußten lang anhaltende, wiederholte Angina-pectoris-Schmerzen oder eine Postinfarktangina innerhalb von 12 Stunden vor Studieneinschluss erlitten haben, begleitet von erneuten vorübergehenden oder anhaltenden Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle (ST-Anstieg oder Abfall  $\geq 0,1$  mV; T-Wellen-Inversion  $\geq 0,3$  mV) oder von erhöhten Myokardenzymen (Gesamt-CK  $\geq$  zweifacher Wert über der Obergrenze des Normalwertes; oder Erhöhung der CK-MB-Fraktion zum Einschlusszeitpunkt [ $> 5$  % oder mehr über der Obergrenze des Normalwertes])

In dieser randomisierten Studie erhielten die Patienten

- entweder AGGRASTAT/AGRASTAT (30 Minuten lang eine initiale Infusionsrate von  $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  gefolgt von einer Erhaltungsinfusionsrate von  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und Heparin (Bolus von 5.000 Einheiten (E.) gefolgt von einer Infusion von 1.000 E./Stunde titriert, so daß eine aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) von der ca. zweifachen Höhe des Kontrollwertes aufrechterhalten wurde)
- oder Heparin alleine (Bolus von 5.000 Einheiten (E.) gefolgt von einer Infusion von 1.000 E./Stunde titriert, so daß eine aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) von der ca. zweifachen Höhe des Kontrollwertes aufrecht erhalten wurde).

Alle Patienten erhielten ASS, sofern nicht kontraindiziert; 300-325 mg oral pro Tag waren für die ersten 48 Stunden empfohlen und anschließend 80-325 mg oral pro Tag (nach Entscheidung des Arztes). 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 Tirofibanhydrochlorid weiter infundiert wurde. Im Durchschnitt wurde Tirofibanhydrochlorid 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 Tirofibanhydrochlorid.

Das Durchschnittsalter der Population war 63 Jahre; 32 % der Patienten waren weiblich. Etwa 58 % der Patienten wiesen zu Beginn der Studie eine ST-Strecken-Senkung auf; 53 % hatten T-Wellen-Inversionen; bei 46 % der Patienten waren die Myokardenzyme erhöht. Während der Studie wurden ca. 90 % der Patienten einer koronaren Angiographie, 30 % einer frühzeitigen Angioplastie und 23 % einer frühzeitigen koronaren Bypass-Operation unterzogen.

Zum Zeitpunkt des primären Endpunkts ergab sich bei der Gruppe, die Tirofibanhydrochlorid 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. Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts wurden hauptsächlich dem Auftreten von Myokardinfarkt und ischämischem Refraktärzustand zugerechnet.

Nach 30 Tagen betrug die RR für den kombinierten Endpunkt (Tod/Myokardinfarkt/ischämischer Refraktärzustand/Wiedereinweisung aufgrund von instabiler Angina) 22 % (18,5 % vs. 22,3 %;  $p=0,029$ ).

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

Wenn man den am häufigsten verwendeten doppelt kombinierten Endpunkt berücksichtigt – Tod oder Myokardinfarkt -, kommt man nach 7 Tagen, 30 Tagen und 6 Monaten zu folgenden Ergebnissen: nach 7 Tagen ergab sich für die Tirofiban-Gruppe eine 43 % RR (4,9 % vs. 8,3 %;  $p=0,006$ ), nach 30 Tagen war die RR 30% (8,7 % vs. 11,9 %;  $p=0,027$ ) und nach 6 Monaten war die RR 23% (12,3 % vs. 15,3 %;  $p=0,063$ ).

Die Reduzierung der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die AGGRASTAT/AGRASTAT erhielten, trat bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auf (innerhalb der ersten 48 Stunden) und konnte über 6 Monate aufrechterhalten werden, ohne signifikante Wirkung auf die Sterblichkeitsrate.

Bei den 30 % der Patienten, die einer Angioplastie/Atherektomie 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 "Myokardinfarkt oder Tod".

Von der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT profitieren insbesondere Patienten, die hochgefährdet sind, innerhalb von 3-4 Tagen nach dem Auftreten der Symptome einer akuten Angina pectoris einen Myokardinfarkt zu entwickeln. Entsprechend epidemiologischer Daten wurde eine höhere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse mit bestimmten Faktoren assoziiert, z.B.

Alter, erhöhte Herzfrequenz oder erhöhter Blutdruck, dauerhafte oder wiederholte ischämische kardinale Schmerzen, deutliche EKG-Veränderungen (insbesondere ST-Strecken-Veränderungen), Ansteigen der Myokardenzyme oder –marker (z.B. CK-MB, Troponin) und Herzinsuffizienz.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Tirofiban ist nicht stark plasmaeiweißgebunden, und die Proteinbindung ist konzentrationsunabhängig im Bereich von 0,01 - 25 µg/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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 Plasmaclearance von Tirofiban bei ungefähr 250 ml/min. Die renale Clearance beträgt 39 - 69 % der Plasmaclearance. Die Halbwertszeit beträgt etwa 1,5 Stunden.

### Geschlecht

Die Plasmaclearance von Tirofiban bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bei Männern und Frauen ähnlich.

### Ältere Patienten

Die Plasmaclearance 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 Plasmaclearance bei Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit festgestellt.

### Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NQWMI beträgt die Plasmaclearance ca. 200 ml/min, die renale Clearance 39 % der Plasmaclearance. 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 Plasmaclearance von Tirofiban auf. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min einschließlich Hämodialysepatienten ist die Plasmaclearance von Tirofiban in klinisch relevantem Ausmaß (über 50 %) geringer (siehe auch 4.2 Dosierung , Art und Dauer der Anwendung). Tirofiban wird durch Hämodialyse entfernt.

### Leberfunktionsstörungen

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

#### Einfluß anderer Arzneimittel

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten ergaben keine besonderen Gefährdungen für den Menschen, basierend auf den üblichen Untersuchungen zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität.

Tirofiban überschreitet bei Ratten und Kaninchen die Plazenta.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Kompatibilität von AGGRASTAT/AGRASTAT mit den folgenden intravenösen Zubereitungen wurde untersucht: Heparin, Dopamin, Lidocain, Kaliumchlorid und Famotidin-Injektionslösung. Mit diesen Stoffen wurden keine Inkompatibilitäten gefunden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Aufgrund mikrobiologischer Erwägungen sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verbraucht werden. Wird die Lösung nicht sofort verbraucht, liegt die Einhaltung der Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Vor Frost schützen. Behälter im Umkarton aufbewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50 ml Typ I Glasbehälter.

## **6.6 Hinweise für die Handhabung**

AGGRASTAT/AGRASTAT Infusionslösungskonzentrat muß vor Anwendung verdünnt werden.  
Siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

## **8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER**

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGGRASTAT/AGRASTAT\* Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 0,056 mg Tirofibanhydrochloridmonohydrat, entsprechend 0,05 mg Tirofiban.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AGGRASTAT/AGRASTAT ist angezeigt zur Prävention eines frühzeitigen Myokardinfarkts bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt, 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/AGRASTAT profitieren insbesondere Patienten, die hochgefährdet 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 evtl. eine baldige PTCA durchgeführt werden soll (siehe auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sowie 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

AGGRASTAT/AGRASTAT soll zusammen mit Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin angewendet werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die Anwendung im Krankenhaus durch Fachärzte, die auf die Behandlung akuter koronarer Herzerkrankungen spezialisiert sind, bestimmt.

AGGRASTAT/AGRASTAT wird intravenös mit einer initialen Infusionsrate von 0,4 µg/kg/min für 30 Minuten gegeben. Nach Beendigung der Initialinfusion sollte AGGRASTAT/AGRASTAT mit einer Erhaltungsinfusionsrate von 0,1 µg/kg/min fortgesetzt werden.

AGGRASTAT/AGRASTAT soll mit unfraktioniertem Heparin (in der Regel intravenöser Bolus von 5000 Einheiten (E.) gleichzeitig mit Beginn der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT, dann ca. 1000 E. pro Stunde - titriert anhand der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT), welche ca. das 2fache des Normalwertes betragen sollte) und ASS (siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien), sofern nicht kontraindiziert, angewendet werden.

---

\* Mit AGGRASTAT/AGRASTAT° ist im folgenden durchgängig AGGRASTAT/AGRASTAT° Infusionslösung gemeint.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

#### Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) ist die Dosierung von AGGRASTAT/AGRASTAT um 50 % zu verringern (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Die folgende Tabelle dient als Hilfe zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung.

Patienten- gewicht (kg)	Normale Patienten		Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
	30 min Initialinfusions- rate (ml/h)	Erhaltungs- Infusionsrate (ml/h)	30 min Initialinfusions- rate (ml/h)	Erhaltungs- Infusionsrate (ml/h)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

#### Beginn und Dauer der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT

Die Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der letzten Angina-pectoris-Episode begonnen werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt mindestens 48 Stunden. Die Infusion von AGGRASTAT/AGRASTAT und unfraktioniertem 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.

#### Begleit-Therapie (unfraktioniertes Heparin, ASS)

Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin wird mit einem i.v.-Bolus von 5000 E. begonnen und dann mit einer Erhaltungsinfusion von 1000 E. pro Stunde fortgesetzt. Die Heparindosierung wird so titriert, daß eine aPTT vom Doppelten des Normalwertes aufrechterhalten wird.

Alle Patienten sollten - sofern nicht kontraindiziert – oral ASS vor Beginn der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT erhalten (siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien). Diese Medikation sollte zumindest für die Dauer der Infusion von AGGRASTAT/AGRASTAT fortgesetzt werden.

Wenn eine Angioplastie (PTCA) durchgeführt werden muß, soll Heparin nach der PTCA 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).

### **Hinweise für die Anwendung**

Lösung nicht mit einer Spritze direkt aus dem Beutel entnehmen.

### **Hinweise für die Handhabung von IntraVia<sup>\*\*</sup> -Behältern**

Zum Öffnen: Die Staubschutzhülle ist am Schlitz herunterzuziehen und der IntraVia-Behälter zu entnehmen. Eine geringe Trübung des Plastiks 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. Der innere Beutel ist durch festes Drücken auf kleine Lecks zu prüfen. Wenn Lecks gefunden werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Nur anwenden, wenn die Lösung klar und das Siegel intakt ist.

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

ACHTUNG: Plastikbehältnisse nicht in Serienschaltung benutzen. Solch ein Vorgehen könnte zu Luftembolie führen, da Restluft aus dem ersten Behälter gezogen werden könnte, bevor die Gabe der Flüssigkeit des zweiten Behälters beendet ist.

Vorbereitung zur Anwendung

1. Behältnis an der Öse aufhängen.
2. Plastikschutz am Auslaß an der Unterseite des Behälters entfernen.
3. Anwendungsvorrichtung anbringen. Beigefügte vollständige Anweisungen hierfür beachten.

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.

---

<sup>\*\*</sup> Warenzeichen der Baxter International Inc.

AGGRASTAT/AGRASTAT ist nur intravenös anzuwenden und kann gemeinsam mit unfraktioniertem Heparin durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Es wird empfohlen, AGGRASTAT/AGRASTAT mit einem kalibrierten Infusionsbesteck zu verabreichen, hierbei sind sterile Geräte zu verwenden.

Es ist darauf zu achten, daß keine Verlängerung der Infusion mit der Initialdosis erfolgt und daß eine Falschberechnung der Infusionsraten der Erhaltungsdosis auf der Basis des Patientengewichts vermieden wird.

### **4.3 Gegenanzeigen**

AGGRASTAT/AGRASTAT ist kontraindiziert bei Patienten, die überempfindlich gegen einen der 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/AGRASTAT 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. gastrointestinale Blutung),
- maligner Hypertonie,
- relevantem Trauma oder größerem operativen Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen,
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter  $100.000/\text{mm}^3$ ), Störungen der Plättchenfunktion,
- Gerinnungsstörungen (z.B. Prothrombin-Zeit  $> 1,3$ -fache der Norm oder INR (International Normalized Ratio)  $> 1,5$ ),
- schwerer Leberinsuffizienz.

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT alleine ohne unfraktioniertes Heparin wird nicht empfohlen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von AGGRASTAT/AGRASTAT wurde nicht in Kombination mit niedermolekularen Heparinen 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 mm Hg),
- akuter Perikarditis,
- aktiver oder anamnestisch bekannter Vaskulitis,
- Verdacht auf Aortendissektion,
- hämorrhagischer Retinopathie,
- okkultem Blut im Stuhl oder Hämaturie,
- Thrombolyse-Therapie - gleichzeitig oder weniger als 48 Stunden vor Tirofibanhydrochlorid-Gabe,
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die relevant das Blutungsrisiko erhöhen (z.B. Cumarine, andere parenterale GP IIb/IIIa Inhibitoren, Dextran-Lösungen).

Bei Patienten, für die eine Thrombolyse-Therapie angezeigt ist (z.B. akuter transmuraler Myokardinfarkt mit neuen pathologischen Q-Wellen oder ST-Segment-Hebungen oder Linksschenkelblock im EKG), existieren keine Therapieerfahrungen mit Tirofibanhydrochlorid. Demzufolge wird die Anwendung von Tirofibanhydrochlorid unter diesen Umständen nicht empfohlen.

Die Infusion von AGGRASTAT/AGRASTAT soll sofort gestoppt werden, wenn Umstände eintreten, die eine thrombolytische Therapie notwendig werden lassen (inklusive eines akuten Verschlusses während der PTCA), oder falls der Patient notfallmäßig einer Bypass(CABG)-Operation zugeführt werden muß oder eine intraaortale Ballonpumpe benötigt.

Für Patienten, bei denen sofort eine PTCA durchgeführt wird, liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit vor.

Es existieren keine Therapieerfahrungen mit AGGRASTAT/AGRASTAT bei Kindern, so daß die Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT bei diesen nicht empfohlen wird.

#### Weitere Vorsichtshinweise und -maßnahmen

Es existieren unzureichende klinische Erfahrungen hinsichtlich einer wiederholten Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT.

Während der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT sind die Patienten sorgfältig hinsichtlich eventueller Blutung zu überwachen. Wird eine Blutungsbehandlung erforderlich, ist ein Absetzen von AGGRASTAT/AGRASTAT zu erwägen (siehe auch 4.9 Überdosierung). Bei schweren oder unkontrollierbaren Blutungen ist Tirofibanhydrochlorid sofort abzusetzen.

AGGRASTAT/AGRASTAT 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/AGRASTAT,
- 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 11 g/dl bzw. Hämatokrit < 34 %.

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

#### 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/AGRASTAT 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 Plasmaclearance von Tirofiban, ansteigt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sind deshalb während der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT sorgfältig hinsichtlich Blutungen und bezüglich der Wirkung von Heparin zu überwachen. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist die Dosis von AGGRASTAT/AGRASTAT zu vermindern (siehe auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

#### Femoralarterienzugang

Unter der Behandlung mit AGGRASTAT/AGRASTAT kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Blutungsraten, besonders im Femoralarterienbereich, wo die Einführschleuse für den Katheter plaziert wird. 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/AGRASTAT 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/AGRASTAT zu bestimmen sowie innerhalb von 2 - 6 Stunden nach Beginn der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT und danach mindestens täglich für die Dauer der Therapie (oder häufiger, wenn Hinweise auf eine deutliche Abnahme bestehen). Bei einer

Verringerung der Thrombozyten unter  $90.000/\text{mm}^3$  sollten weitere Thrombozytenzählungen durchgeführt werden, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Bestätigt sich die Thrombozytopenie, sind AGGRASTAT/AGRASTAT und Heparin abzusetzen. Die Patienten sind hinsichtlich Blutungen zu überwachen und gegebenenfalls zu behandeln (siehe auch 4.9 Überdosierung).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und ASS führt zu einer stärkeren Hemmung der *ex vivo* Adenosindiphosphat(ADP)-induzierten Plättchenaggregation als die alleinige Gabe von ASS. Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und unfraktioniertem Heparin führt zu einer stärkeren Verlängerung der Blutungszeit als die alleinige Gabe von unfraktioniertem Heparin.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und unfraktioniertem Heparin sowie ASS kam es häufiger zu Blutungen als wenn nur unfraktioniertes Heparin und ASS gemeinsam angewendet wurden (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen).

Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT (mit ungefähr der Hälfte der empfohlenen Dosis) und Ticlopidin führte zu einer signifikant stärkeren Hemmung der ADP- und Kollagen-induzierten Plättchenaggregation. AGGRASTAT/AGRASTAT verlängerte die Blutungszeit, jedoch beeinflusste die gemeinsame Anwendung von AGGRASTAT/AGRASTAT und Ticlopidin die Blutungszeit nicht zusätzlich. Die gleichzeitige Gabe von Ticlopidin veränderte nicht die Pharmakokinetik von Tirofibanhydrochlorid.

Der gemeinsame Gebrauch von Warfarin und AGGRASTAT/AGRASTAT plus Heparin war mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Für Tirofibanhydrochlorid sind keine klinischen Daten bezüglich exponierter Schwangerer verfügbar. Aus Tierstudien gibt es begrenzte Daten hinsichtlich der Einflüsse auf Schwangerschaft, embryonale / fetale Entwicklung, Geburtsvorgang und postnatale Entwicklung. AGGRASTAT/AGRASTAT sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist unabdingbar.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob AGGRASTAT/AGRASTAT in die Muttermilch übertritt, jedoch ist bekannt, daß es in die Milch der Ratte übertritt. Wegen potentieller unerwünschter Wirkungen auf das gestillte Kind sollte die Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder das Arzneimittel abgesetzt wird. Hierbei ist die Bedeutung dieses Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Daten vor, ob AGGRASTAT/AGRASTAT die Fähigkeit zum Fahren oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Blutungen

Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung mit AGGRASTAT/AGRASTAT (bei gemeinsamer Anwendung mit unfraktioniertem Heparin und ASS) waren Blutungen, welche zumeist leichteren Ausmaßes waren.

In der PRISM-PLUS-Studie war die Gesamtinzidenz starker Blutungen gemäß der TIMI-Kriterien (definiert als Hämoglobinabfall > 50 g/l mit oder ohne identifizierte Blutungsstelle, intrakranielle Hämorrhagie oder Herztamponade) bei Patienten, die mit AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin behandelt wurden, nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Inzidenz starker Blutungen war gemäß der TIMI-Kriterien 1,4 % unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin und 0,8 % in der Kontrollgruppe (die Heparin erhielt). Die Inzidenz schwacher Blutungen gemäß der TIMI-Kriterien (definiert als Hämoglobinabfall > 30 g/l mit Blutung aus bekannter Blutungsstelle, spontane starke Hämaturie, Hämatemesis oder Hämoptyse) war 10,5 % unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin und 8,0 % in der Kontrollgruppe. Es wurde keine intrakranielle Blutung unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin oder in der Kontrollgruppe berichtet. Die Inzidenz retroperitonealer Blutungen, die unter AGGRASTAT/AGRASTAT in Kombination mit Heparin berichtet wurde, war 0,0 % und 0,1 % in der Kontrollgruppe. Der Prozentsatz der Patienten, die eine Transfusion erhielten (einschließlich Erythrozytenkonzentraten, frisch gefrorenes Plasma [FFP], Vollblut-Kryopräzipitate und Thrombozyten) war 4,0 % unter AGGRASTAT/AGRASTAT und 2,8 % in der Kontrollgruppe.

AGGRASTAT/AGRASTAT, zusammen mit unfraktioniertem Heparin und ASS gegeben, war signifikant häufiger mit gastrointestinalen, hämorrhoidalen und postoperativen Blutungen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten und flächenhaften Hautblutungen sowie Sickerblutungen im Bereich von intravaskulären Punktionsstellen (z.B. bei Herzkatheter-Untersuchungen) assoziiert als unfraktioniertes Heparin und ASS allein.

### Nicht blutungsassoziierte Nebenwirkungen

Die häufigsten (Häufigkeit über 1 %) unerwünschten Arzneimittelwirkungen, außer Blutungen, in Verbindung mit AGGRASTAT/AGRASTAT - bei gemeinsamer Verabreichung mit Heparin - waren Übelkeit (1,7 %), Fieber (1,5 %) und Kopfschmerz (1,1 %); Übelkeit, Fieber und Kopfschmerz traten mit einer Häufigkeit von 1,4 %, 1,1 % und 1,2 % in der Kontrollgruppe auf. Die Häufigkeit unerwünschter nicht-blutungsbedingter Ereignisse war höher bei Frauen (verglichen mit Männern) und älteren Patienten (verglichen mit jüngeren Patienten). Jedoch waren die Häufigkeiten nicht-blutungsbedingter unerwünschter Ereignisse bei diesen Patienten vergleichbar zwischen den Gruppen "AGGRASTAT/AGRASTAT mit Heparin" und "Heparin allein".

### Laborwerte

Die häufigsten Laborwertveränderungen unter AGGRASTAT/AGRASTAT standen im Zusammenhang mit Blutungen: Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit sowie ein vermehrtes Auftreten von okkultem Blut in Urin und Fäzes.

Gelegentlich traten unter einer Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT ein akuter Abfall der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytopenie auf. Der Prozentsatz von Patienten mit einer Thrombozytenabnahme auf unter  $90.000/\text{mm}^3$  betrug 1,5 %. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Thrombozytenabnahme auf unter  $50.000/\text{mm}^3$  lag bei 0,3 %. Diese Verminderungen waren nach Absetzen von AGGRASTAT/AGRASTAT reversibel.

## 4.9 Überdosierung

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

Eine Überdosierung bis zu einer Erhaltungsinfusionsrate von 1,47 µg/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 auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Klinische Studien).

#### 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/AGRASTAT abgesetzt werden. Transfusionen von Blut und/oder Thrombozyten sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen. AGGRASTAT/AGRASTAT kann durch Hämodialyse entfernt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### ATC-Code : B01A C17

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

Tirofibanhydrochlorid 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 Tirofibanhydrochlorid-Plasmakonzentration.

Bei dem Zielkollektiv führte die empfohlene Dosierung von AGGRASTAT/AGRASTAT, in Gegenwart von unfraktioniertem Heparin und ASS, zu einer mehr als 70 %igen (im Median 89 %igen) Hemmung der *ex vivo* ADP-induzierten Plättchenaggregation bei 93 % der Patienten und einer 2,9-fachen Verlängerung der Blutungszeit während der Infusion. Die Hemmwirkung wurde mit der 30-minütigen Initialinfusion schnell erreicht und über die Dauer der Infusion aufrechterhalten.

#### PRISM-PLUS-Studie

Die doppelblinde, multizentrische, kontrollierte PRISM-PLUS-Studie verglich die Wirksamkeit von Tirofiban und unfraktioniertem Heparin (n=773) mit unfraktioniertem Heparin (n=797) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI).

Alle Patienten mußten lang anhaltende, wiederholte Angina-pectoris-Schmerzen oder eine Postinfarktangina innerhalb von 12 Stunden vor Studieneinschluss erlitten haben, begleitet von

erneuten vorübergehenden oder anhaltenden Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle (ST-Anstieg oder Abfall  $\geq 0,1$  mV; T-Wellen-Inversion  $\geq 0,3$  mV) oder von erhöhten Myokardenzymen (Gesamt-CK  $\geq$  zweifacher Wert über der Obergrenze des Normalwertes; oder Erhöhung der CK-MB-Fraktion zum Einschlusszeitpunkt [ $> 5$  % oder mehr über der Obergrenze des Normalwertes]).

In dieser randomisierten Studie erhielten die Patienten

- entweder AGGRASTAT/AGRASTAT (30 Minuten lang eine initiale Infusionsrate von  $0,4 \mu\text{g/kg/min}$  gefolgt von einer Erhaltungsinfusionsrate von  $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ ) und Heparin (Bolus von 5.000 Einheiten (E.) gefolgt von einer Infusion von 1.000 E./Stunde titriert, so daß eine aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) von der ca. zweifachen Höhe des Kontrollwertes aufrechterhalten wurde)
- oder Heparin alleine (Bolus von 5.000 Einheiten (E.) gefolgt von einer Infusion von 1.000 E./Stunde titriert, so daß eine aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) von der ca. zweifachen Höhe des Kontrollwertes aufrecht erhalten wurde).

Alle Patienten erhielten ASS, sofern nicht kontraindiziert; 300-325 mg oral pro Tag waren für die ersten 48 Stunden empfohlen und anschließend 80-325 mg oral pro Tag (nach Entscheidung des Arztes). 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 Tirofibanhydrochlorid weiter infundiert wurde. Im Durchschnitt wurde Tirofibanhydrochlorid 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 Tirofibanhydrochlorid.

Das Durchschnittsalter der Population war 63 Jahre; 32 % der Patienten waren weiblich. Etwa 58 % der Patienten wiesen zu Beginn der Studie eine ST-Strecken-Senkung auf; 53 % hatten T-Wellen-Inversionen; bei 46 % der Patienten waren die Myokardenzyme erhöht. Während der Studie wurden ca. 90 % der Patienten einer koronaren Angiographie, 30 % einer frühzeitigen Angioplastie und 23 % einer frühzeitigen koronaren Bypass-Operation unterzogen.

Zum Zeitpunkt des primären Endpunkts ergab sich bei der Gruppe, die Tirofibanhydrochlorid 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. Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts wurden hauptsächlich dem Auftreten von Myokardinfarkt und ischämischem Refraktärzustand zugerechnet.

Nach 30 Tagen betrug die RR für den kombinierten Endpunkt (Tod/Myokardinfarkt/ischämischer Refraktärzustand/Wiedereinweisung aufgrund von instabiler Angina) 22 % (18,5 % vs. 22,3 %;  $p=0,029$ ).

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

Wenn man den am häufigsten verwendeten doppelt kombinierten Endpunkt berücksichtigt – Tod oder Myokardinfarkt -, kommt man nach 7 Tagen, 30 Tagen und 6 Monaten zu folgenden Ergebnissen: Nach 7 Tagen ergab sich für die Tirofiban-Gruppe eine 43 % RR (4,9 % vs. 8,3 %;  $p=0,006$ ), nach 30 Tagen war die RR 30 % (8,7 % vs. 11,9 %;  $p=0,027$ ) und nach 6 Monaten war die RR 23 % (12,3 % vs. 15,3 %;  $p=0,063$ ).

Die Reduzierung der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die AGGRASTAT/AGRASTAT erhielten, trat bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auf

(innerhalb der ersten 48 Stunden) und konnte über 6 Monate aufrechterhalten werden, ohne signifikante Wirkung auf die Sterblichkeitsrate.

Bei den 30 % der Patienten, die einer Angioplastie / Atherektomie 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 "Myokardinfarkt oder Tod".

Von der Therapie mit AGGRASTAT/AGRASTAT profitieren insbesondere Patienten, die hochgefährdet sind, innerhalb von 3-4 Tagen nach dem Auftreten der Symptome einer akuten Angina pectoris einen Myokardinfarkt zu entwickeln. Entsprechend epidemiologischer Daten wurde eine höhere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse mit bestimmten Faktoren assoziiert, z.B. Alter, erhöhte Herzfrequenz oder erhöhter Blutdruck, dauerhafte oder wiederholte ischämische kardiale Schmerzen, deutliche EKG-Veränderungen (insbesondere ST-Strecken-Veränderungen), Ansteigen der Myokardenzyme oder -marker (z.B. CK-MB, Troponin) und Herzinsuffizienz.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Tirofiban ist nicht stark plasmaeiweißgebunden, und die Proteinbindung ist konzentrationsunabhängig im Bereich von 0,01 - 25 µg/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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 Plasmaclearance von Tirofiban bei ungefähr 250 ml/min. Die renale Clearance beträgt 39 - 69 % der Plasmaclearance. Die Halbwertszeit beträgt etwa 1,5 Stunden.

### Geschlecht

Die Plasmaclearance von Tirofiban bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bei Männern und Frauen ähnlich.

### Ältere Patienten

Die Plasmaclearance 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 Plasmaclearance bei Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit festgestellt.

### Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NQWMI beträgt die Plasmaclearance ca. 200 ml/min, die renale Clearance 39 % der Plasmaclearance. 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 Plasmaclearance von Tirofiban auf. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min einschließlich Hämodialysepatienten ist die Plasmaclearance von Tirofiban in klinisch relevantem Ausmaß (über 50 %) geringer (siehe auch 4.2 Dosierung , Art und Dauer der Anwendung). Tirofiban wird durch Hämodialyse entfernt.

### Leberfunktionsstörungen

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

### Einfluß anderer Arzneimittel

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten ergaben keine besonderen Gefährdungen für den Menschen, basierend auf den üblichen Untersuchungen zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität.

Tirofiban überschreitet bei Ratten und Kaninchen die Plazenta.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Kompatibilität von AGGRASTAT/AGRASTAT mit den folgenden intravenösen Zubereitungen wurde untersucht: Heparin, Dopamin, Lidocain, Kaliumchlorid und Famotidin-Injektionslösung. Mit diesen Stoffen wurden keine Inkompatibilitäten gefunden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

Nicht verbrauchte Restmengen 24 Stunden nach Infusionsbeginn verwerfen.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Vor Frost schützen. Behälter im Umkarton aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

500 ml IntraVia Infusionsbeutel (PL 2408 Plastik), farblose dreilagige Polyolefin-Folie mit Auslaßhahn und PVC-Schlauch mit blauer Kappe. Verpackt in einem Staubschutz aus Polyolefin-Folie ohne Aufdruck.

Packungsgrößen: 1 Behälter mit 500 ml Infusionslösung.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

## **8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER**

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**