



AGGRASTAT® Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AGGRASTAT® Infusionslösung

2. ZUSAMMENSETZUNG (ARZNEILICH WIRKSAMER BESTANDTEIL NACH ART UND MENGE)

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

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AGGRASTAT®¹ ist angezeigt zur Prävention eines drohenden 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® 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® 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® wird intravenös mit einer initialen Infusionsrate von 0,4 Mikrogramm/kg/min für 30 Minuten gegeben. Nach Beendigung der 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 5.000 Einheiten (E.) gleichzeitig mit Beginn der Therapie mit AGGRASTAT®, dann ca. 1.000 E. pro Stunde — titriert anhand der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT), welche ca. das 2fache des Normalwertes betragen sollte) und ASS (*siehe auch 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, PRISM-PLUS-Studie*), sofern nicht kontraindiziert, angewendet werden.

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

Patientengewicht (kg)	Normale Patienten		Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
	30 min Initialinfusionsrate (ml/h)	Erhaltungsinfusionsrate (ml/h)	30 min Initialinfusionsrate (ml/h)	Erhaltungsinfusionsrate (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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

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

Die Tabelle dient zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung.

Beginn und Dauer der Therapie mit AGGRASTAT®

Die Therapie mit AGGRASTAT® 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® 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.

Begleittherapie (unfraktioniertes Heparin, ASS)

Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin wird mit einem intravenösen Bolus von 5.000 E. begonnen und dann mit einer Erhaltungsinfusion von 1.000 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® erhalten (*siehe auch 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, PRISM-PLUS-Studie*). Diese Medikation

sollte zumindest für die Dauer der Infusion von AGGRASTAT® 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® Infusionsbeuteln

Öffnen: Die Folien- oder Staubschutzhülle ist am Schlitz aufzureißen und der IntraVia® Infusionsbeutel zu entnehmen. 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 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

² Warenzeichen der Baxter International Inc.

¹ Mit AGGRASTAT® ist im Folgenden durchgängig AGGRASTAT® Infusionslösung gemeint.

könnte, bevor der zweite Infusionsbeutel vollständig entleert ist.

Vorbereitung zur Anwendung

1. Infusionsbeutel an der Öse aufhängen.
2. Plastikschutzkappe am Auslass an der Unterseite des Infusionsbeutels entfernen.
3. Infusionsbesteck anbringen. Entsprechende 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.

AGGRASTAT® ist nur intravenös anzuwenden und kann gemeinsam mit unfraktioniertem Heparin durch denselben Infusions Schlauch verabreicht werden.

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

Es ist ferner 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 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® 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Für die Anwendung von AGGRASTAT® mit Enoxaparin liegen begrenzte Erfahrungen vor (siehe 5.1 *Pharmakodynamische Eigenschaften* und 5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften*). Die Kombination von AGGRASTAT® mit Enoxaparin wurde im Vergleich zur Kombination von AGGRASTAT® mit unfraktioniertem Heparin häufiger mit Haut- und oralen Blutungen, nicht aber Blutungen nach TIMI-Kriterien³ assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen kann für die Kombination von AGGRASTAT® mit Enoxaparin nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich unfraktioniertes 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 Verträglichkeit 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
- 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 GPIIb/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.

³ 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.

Die Infusion von AGGRASTAT® 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® 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 auch 4.9 *Überdosierung*). Bei schweren 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/mm³, 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® 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 auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Femoralarterienzugang

Unter der Behandlung mit AGGRASTAT® kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Blutungsraten, besonders im Femoralarterienbereich, wo die Einführschleuse für den Katheter platziert 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® 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 Reexposition sofort, d. h. bereits innerhalb der ersten Stunde der Anwendung zu überwachen (siehe auch 4.8 Nebenwirkungen).

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 auch 4.9 Überdosierung).

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 auch 4.2

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Es kann zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen, wenn Heparin gemeinsam mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die — wie z. B. GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten — die Hämostase beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von AGGRASTAT® 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® und unfraktioniertem Heparin führt zu einer stärkeren Verlängerung der Blutungszeit als die alleinige Gabe von unfraktioniertem Heparin.

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

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

4.6 Anwendung während 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® sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist unabdingbar.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob AGGRASTAT® in die Muttermilch übertritt, jedoch ist bekannt, dass es in die Milch der Ratte übertritt. Wegen potenzieller 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® 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® (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® 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® 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® in Kombination mit Heparin und 8,0 % in der Kontrollgruppe. Es wurde keine intrakranielle Blutung unter AGGRASTAT® in Kombination mit Heparin oder in der Kontrollgruppe berichtet. Die Inzidenz retroperitonealer Blutungen, die unter AGGRASTAT® 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® und 2,8 % in der Kontrollgruppe.

AGGRASTAT®, zusammen mit unfraktioniertem Heparin und ASS gegeben, war signifikant häufiger mit gastrointestinalen, hämorrhoidalen und postoperativen Blutungen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten und flächenhaften Hautblutungen sowie Sickerblutungen/Hämatomen im Bereich von intravasculären 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® — 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® mit Heparin“ und „Heparin allein“.

Laborwerte

Die häufigsten Laborwertveränderungen unter AGGRASTAT® standen im Zusammen-

hang 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® ein akuter Abfall der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytopenie auf. Der Prozentsatz von Patienten mit einer Thrombozytenabnahme auf unter 90.000/mm³ betrug 1,5 %. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Thrombozytenabnahme auf unter 50.000/mm³ lag bei 0,3 %. 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 beobachtet.

Folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurden selten nach Markteinführung berichtet; sie basieren jedoch auf Spontanberichten, für die keine genauen Angaben zur Häufigkeit möglich sind:

Blutungen: intrakranielle Blutungen, retroperitoneale Blutungen, Hämato-perikard, Lungen-(Alveolar-)blutungen und epidurale Hämatome im Spinalbereich. Letale Blutungen wurden selten berichtet. *Des Weiteren kam es selten zu:* akutem und/oder starkem Abfall der Thrombozytenzahl (<20.000/mm³), der von Schüttelfrost, leichtem Fieber oder Blutungskomplikationen begleitet sein kann (*siehe auch Laborwerte*). **Überempfindlichkeit:** schwere allergische Reaktionen (z. B. Bronchospasmus, Urtikaria) einschließlich anaphylaktische Reaktionen. Solche Fälle traten sowohl während der Initialinfusion (auch schon am ersten Tag) als auch während einer wiederholten Anwendung von Tirofiban auf. Bei einigen Fällen kam es auch zu schweren Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl < 10.000/mm³).

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien kam es zu versehentlichlicher 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 auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, PRISM-PLUS-Studie*).

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

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®, 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 2,9fachen 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® (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 (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 aufrechterhalten 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 RR von 43 % (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® 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“.

Die Anwendung von AGGRASTAT® mit Enoxaparin (n=315) und die Anwendung von AGGRASTAT® mit unfraktioniertem Heparin (n=210) wurden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt anhand einer Verträglichkeitsstudie verglichen. Nach einer initialen Infusion von 0,4 Mikrogramm/kg/min Tirofiban über 30 Minuten wurde eine Erhaltungsinfusion von 0,1 Mikrogramm/kg/min bis zu 108 Stunden lang verabreicht. In der randomisierten Studie erhielten die Patienten der Enoxaparin-Gruppe eine subkutane Injektion von 1,0 mg/kg Enoxaparin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bis zu einer Höchstdauer von 96 Stunden. Die Therapie der Patienten der unfraktionierten Heparin-Gruppe wurde mit einem intravenösen Bolus von 5.000 E. begonnen und mit einer Erhaltungsinfusion von 1.000 E. pro Stunde über mindestens 24 Stunden bis zu einer Höchstdauer von 108 Stunden fortgesetzt. Die Gesamtinzidenz von Blutungen gemäß TIMI-Kriterien betrug 3,5 % unter AGGRASTAT® in Kombination mit Enoxaparin und 4,8 % unter AGGRASTAT® in Kombination mit unfraktioniertem Heparin. Hautblutungen und orale Blutungen traten signifikant häufiger unter AGGRASTAT® mit Enoxaparin als unter AGGRASTAT® mit unfraktioniertem Heparin auf. Blutungen an der Katheterpunktionsstelle traten häufiger in der Enoxaparin-Gruppe als in der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin auf. Die Patienten der Enoxaparin-Gruppe, die im weiteren Verlauf eine perkutane koronare Intervention benötigten, wurden im Rahmen des Eingriffs auf unfraktioniertes Heparin umgestellt, wobei die Dosis titriert wurde, um eine aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von mindestens 250 Sekunden aufrechtzuerhalten. 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. Die Wirksamkeit von AGGRASTAT® in Kombination mit Enoxaparin wurde nicht geprüft.

Von der Therapie mit AGGRASTAT® 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 epidemiologischen 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 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 ¹⁴C-markiertem Tirofiban zeigen, dass die Radioaktivität in Urin und Fäzes hauptsächlich von unverändertem Tirofiban herrührt. 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 ¹⁴C-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 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 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, ASS-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 mg/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 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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Vor Frost schützen. 250-ml-Infusionsbeutel in Folienschutzhülle im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml IntraVia® Infusionsbeutel (PL 2408 Plastik), farblose dreilagige Polyolefin-Folie mit Auslasshahn und PVC-Schlauch mit blauer Kappe. Verpackt in einer Folienschutzhülle mit Aufdruck.

Packungsgröße:

1 IntraVia® Infusionsbeutel mit 250 ml Infusionslösung.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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.

Nicht verbrauchte Restmengen sind zu verwerfen.

Siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung.

7. NAME/FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS



MSD SHARP & DOHME GMBH

Lindenplatz 1

85540 Haar

Postanschrift:

Postfach 1202

85530 Haar

Telefon: 0800/673 673 673

Telefax: 0800/673 673 329

E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb:

MSD CHIBROPHARM GMBH,

85530 Haar

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH,

85530 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMER

42618.00.01

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.06.1998

10. STAND DER INFORMATION

April 2002

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Absatz 6 AMG vorzulegen.

ARS-GPC-SI-2001 05 17/

EUSPC-ARS-SI-04-2002/

Variation W07/ARS-SI-D-20021298

INR 9391/04-2002

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf