

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aggrastat 250 mikrog/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 281 mikrogrammaa tirofibaanihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 250:tä mikrogrammaa tirofibaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Kirkas, väritön konsentraattiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aggrastat on tarkoitettu sydäninfarktin varhaiseen ehkäisyyn aikuispotilaille, joilla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja (NSTEMI-ACS) ja joiden viimeisimmästä rintakipukohtauksesta on enintään 12 tuntia ja joilla on EKG-muutoksia ja/tai sydänlihassyngymit koholla.

Aggrastat-hoidosta hyötyvät todennäköisimmin potilaat, joilla on suuri vaara saada sydäninfarkti akuuttien angina pectoris -oireiden alkua seuraavien 3–4 päivän aikana. Hoidosta hyötyvät myös potilaat, jotka todennäköisesti tarvitsevat varhaisen perkutaanisen sepelvaltimoimenpiteen suoneitise (PCI, percutaneous coronary intervention). Aggrastat on tarkoitettu myös vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien vähentämiseen akuutin sydäninfarktin (STEMI eli ST-nousuinfarkti) saaneille, joille aiotaan tehdä välitön perkutaaninen sepelvaltimoimenpide (primaarinen PCI) (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Aggrastat on tarkoitettu käytettäväksi asetyyylisilylihapon (ASA) ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain sairaalakäyttöön. Valmistetta saa antaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta sepelvaltimotautikohtausten hoidosta.

Infuusiokonsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

Aggrastat on annettava fraktioimattoman hepariinin ja suun kautta annettavan verihiiutaleiden toimintaa estävän hoidon, esimerkiksi ASAn, kanssa.

Annostus

Silloin kun sepelvaltimotautikohtausta ilman ST-nousuja hoidetaan varhaisvaiheessa invasiivisesti, mutta sepelvaltimoiden varjoainekuvausta ei ole suunniteltu 4–48 tuntiin diagnoosin jälkeen, infusoidaan Aggrastatia laskimoon aluksi nopeudella 0,4 mikrog/kg/min 30 minuutin ajan. Aloitusinfusion jälkeen jatketaan Aggrastat-ylläpitoinfusioilla 0,1 mikrog/kg/min. Aggrastat on annettava yhdessä fraktioimattoman hepariinin (tavallisesti 50–60 yksikköä/kg boluksena laskimoon) Aggrastat-hoidon aloittamisen yhteydessä. Tämän jälkeen hepariinia annetaan noin 1 000 yks./h;

hepariiniannosta säädetään aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella siten, että APTT pysyy noin kaksinkertaisena normaaliarvoon verrattuna) ja suun kautta otettavan verihiutaleiden toimintaa estävän lääkeaineen (esim. ASAn) kanssa (ks. kohta 5.1), jolleivät nämä ole vasta-aiheisia.

Aggrastat-hoito on aloitettava kolmen minuutin ajan annettavalla 25 mikrog/kg:n bolusannoksella potilaille, joilla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja ja joille aiotaan tehdä PCI-toimenpide diagnosoita seuraavien neljän tunnin kuluessa, sekä akuutin sydäninfarktin saaneille, joille aiotaan tehdä välitön pallolaajennus. Tämän jälkeen annetaan 0,15 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona 12–24 tunnin, pisimmillään 48 tunnin, ajan. Aggrastat on annettava yhdessä fraktioimattoman hepariinin (ks. annostus edellä) ja suun kautta otettavan verihiutaleiden toimintaa estävän lääkeaineen (esim. ASAn) kanssa (ks. kohta 5.1), jolleivät nämä ole vasta-aiheisia.

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), Aggrastat-annostus tulee pienentää puoleen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Aggrastatin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Taulukossa 1 on ohjeita annoksen säätämiseen potilaan painon mukaan.

Aggrastat-konsentraatti on laimennettava jäljempänä *Käyttöohjeet*-alakohtassa annettujen ohjeiden mukaan niin, että laimennos vastaa vahvuudeltaan Aggrastat-liuosta.

Taulukko 1: Annostus

Potilaan paino (kg)	0,4 mikrog/kg/min latausannos useimmille potilaille		0,4 mikrog/kg/min latausannos potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta		25 mikrog/kg bolus useimmille potilaille		25 mikrog/kg bolus potilaalla, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta	
	30 min latausannoksen infuusionopeus (ml/h)	Ylläpito-infuusion nopeus (ml/h)	30 min latausannoksen infuusionopeus (ml/h)	Ylläpito-infuusion nopeus (ml/h)	Bolus (ml)	Ylläpito-infuusion nopeus (ml/h)	Bolus (ml)	Ylläpito-infuusion nopeus (ml/h)
30–37	16	4	8	2	17	6	8	3
38–45	20	5	10	3	21	7	10	4
46–54	24	6	12	3	25	9	13	5
55–62	28	7	14	4	29	11	15	5
63–70	32	8	16	4	33	12	17	6
71–79	36	9	18	5	38	14	19	7
80–87	40	10	20	5	42	15	21	8
88–95	44	11	22	6	46	16	23	8
96–104	48	12	24	6	50	18	25	9
105–112	52	13	26	7	54	20	27	10
113–120	56	14	28	7	58	21	29	10
121–128	60	15	30	8	62	22	31	11
129–137	64	16	32	8	67	24	33	12
138–145	68	17	34	9	71	25	35	13
146–153	72	18	36	9	75	27	37	13

Aggrastat-hoidon aloitus ja kesto

Silloin kun akuuttia sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja hoidetaan varhaisvaiheessa invasiivisesti, mutta sepelvaltimoiden varjoainekuvausta ei suunnitella 4–48 tuntiin diagnosoita

jälkeen, aloitetaan heti diagnoosin tekemisen yhteydessä Aggrastatin hoito-ohjelma latausannoksella 0,4 mikrog/kg/min. Ylläpitoinfuusion kestoksi suositellaan vähintään 48 tuntia. Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin infuusiota voidaan jatkaa sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen aikana. Tätä yhdistelmähoitoa on jatkettava 12–24 tunnin ajan angioplastian tai aterektomian jälkeen. Infuusio on lopetettava heti, kun potilaan tila on kliinisesti vakaa eikä hänelle suunnitella enää muita sepelvaltimoihin kohdistuvia toimenpiteitä. Hoito saa kokonaisuudessaan kestää enintään 108 tuntia.

Silloin kun potilaalla diagnosoitu akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja aiotaan hoitaa invasiivisesti ja potilas joutuu sepelvaltimoiden varjoainekuvaukseen 4 tunnin kuluessa diagnoosista, potilaalle on annettava PCI-toimenpiteeseen ryhdyttäessä Aggrastatia 25 mikrog/kg boluksena, jonka jälkeen infuusiota jatketaan 12–24 tunnin, pisimmillään 48 tunnin, ajan.

Akuutin sydäninfarktin saaneille, joille aiotaan tehdä välitön pallolaajennus, on mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen annettava 25 mikrog/kg boluksena.

Samanaikainen hoito (fraktioimaton hepariini, peroraalinen trombosyyttitoimintaa estävä hoito, esimerkiksi ASA)

Hoito fraktioimattomalla hepariinilla aloitetaan antamalla ensin 50–60 yksikköä/kg boluksena laskimoon, minkä jälkeen jatketaan ylläpitoinfuusiolla annostuksella 1 000 yks./h. Hepariiniannosta säädetään siten, että APTT pysyy noin kaksinkertaisena normaaliarvoon verrattuna.

Kaikille potilaille on annettava ennen Aggrastat-hoidon aloittamista suun kautta verihituleiden toimintaa estävää lääkeainetta (esim. ASAA), jollei tämä ole vasta-aiheinen (ks. kohta 5.1). Tätä hoitoa jatketaan ainakin koko Aggrastat-infuusion ajan.

Useimmissä tutkimuksissa, joissa on selvitetty Aggrastatin antoa PCI-toimenpiteen lisänä, on käytetty ASAA yhdessä klopidogreelin kanssa suun kautta otettavana verihituleiden toimintaa estävänä hoitona. Aggrastatin tehoa joko prasugreeliin tai tikaoreloriin yhdistettynä ei ole vahvistettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Jos potilaalle on tehtävä angioplastia (PCI), hepariini on lopetettava PCI:n jälkeen ja valtimokanyyli on poistettava heti, kun veren hyytyminen on normalisoitunut, esimerkiksi kun aktivoitu hyytymisaika (ACT) on alle 180 sekuntia (tavallisesti 2–6 tunnin kuluttua hepariinin annon lopettamisesta).

Antotapa

Käyttöohjeet

Laimenna infuusiokonsentraatti ennen käyttöä näin:

1. Poista steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) keittosuola-vesiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-vesiliuosta sisältävästä 250 ml:n säiliöstä ruiskulla 50 ml nestettä. Lisää tilalle 50 ml Aggrastatia (50 ml:n injektiopullosta, jossa on puhkaistava tulppa), jolloin pitoisuudeksi saadaan 50 mikrog/ml. Sekoita hyvin ennen käyttöä.
2. Käytä edellä olevan annostustaulukon mukaisesti.

Parenteraaliset valmisteet on ennen käyttöä tarkastettava näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta, aina kun se on mahdollista liuoksen ja säiliön suhteen.

Aggrastat-valmisteet saa antaa vain laskimoon. Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin saa antaa saman infuusioletkun kautta.

Aggrastat suositellaan annettavaksi kalibroidulla infuusiolaitteella steriilejä välineitä käyttäen.

Varmista, ettei aloitusinfuusio pitkity ja että potilaan painoon perustuva ylläpitoannoksen infuusionopeus on laskettu oikein.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Aggrastatia ei saa antaa potilaalle, jolle on kehittynyt trombosytopenia aiemman glykoproteiini IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)-reseptorien salpaajan käytön aikana.

Aggrastat estää verihutaleiden aggregaatiota ja suurentaa siten vuotovaaraa. Siksi Aggrastatia ei saa antaa potilaalle, jolla on

- ollut aivohalvaus 30 edeltävän päivän aikana tai jolla on ollut hemorraginen aivohalvaus
- aiemmin diagnosoitu kallon sisäinen sairaus (esim. neoplasma, AV-malformaatio, aneurysma)
- aktiivinen tai äskettäin (30 edeltävän päivän aikana) kliinisesti merkityksellinen verenvuoto (esim. maha-suolikanavassa)
- maligni hypertensio
- ollut merkittävä trauma tai suuri kirurginen toimenpide kuuden edeltävän viikon aikana
- trombosytopenia (verihutalemäärä $< 100 \times 10^9/l$), verihutaleiden toimintahäiriöitä
- hyytymishäiriöitä (esim. protrombiiniaika $> 1,3 \times$ normaali tai INR [International Normalised Ratio] $> 1,5$)
- vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pelkän Aggrastatin antoa ilman samanaikaista fraktioimatonta hepariinia ei suositella.

Aggrastatin ja enoksapariinin samanaikaisesta käytöstä on kokemusta vain vähän (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Aggrastatin ja enoksapariinin samanaikaiseen antoon liittyy enemmän ihon ja suun verenvuotoja, mutta ei kuitenkaan TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) -vuotoluokittelun mukaisia verenvuotoja¹, kuin Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin samanaikaiseen antoon. Vakavien vuototapahtumien vaaran suurenemista Aggrastatin ja enoksapariinin samanaikaisen käytön yhteydessä ei voida poissulkea, varsinkaan jos potilas saa lisäksi fraktioimatonta hepariinia sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen ja/tai PCI-toimenpiteen yhteydessä. Aggrastatin tehoa yhteiskäytössä enoksapariinin kanssa ei ole vahvistettu. Aggrastatin tehoa ja turvallisuutta yhteiskäytössä muiden pienimolekyylisten hepariinien kanssa ei ole tutkittu.

Kokemusta tirofibaanihydrokloridin käytöstä seuraavissa sairauksissa ja tiloissa ei ole riittävästi, mutta vuotovaaran epäillään suurenevan. Siksi tirofibaanihydrokloridia ei suositella seuraavissa tapauksissa:

- traumaattinen tai pitkittynyt puhallus-painelue lvytys, koepalan ottaminen elimestä tai litotripsia kahden edeltävän viikon aikana
- vaikea trauma tai suuri leikkaus, josta on yli 6 viikkoa mutta alle 3 kuukautta
- aktiivinen peptinen haavauma kolmen edeltävän kuukauden aikana
- huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio ($> 180/110$ mmHg)
- akuutti sydänpussitulehdus
- aktiivinen tai sairastettu verisuonitulehdus
- aortan dissektoitumaepäily
- vuotava verkkokalvosairaus
- okkultti veri ulosteessa tai verivirtsaisuus

¹ Merkittävä TIMI-vuoto = tiedossa olevaan tai tuntemattomaan vuotokohtaan liittyvä hemoglobiiniarvon laskeminen > 50 g/l aiempaan arvoon nähden, kallon sisäinen verenvuoto tai sydämen tamponaatio. Lievä TIMI-vuoto = tiedossa olevaan vuotokohtaan liittyvä hemoglobiiniarvon laskeminen > 30 g/l ≤ 50 g/l aiempaan arvoon nähden tai spontaani voimakas verivirtsaisuus, verioksenus tai veriyskä. TIMI-luokituksessa ”vuotoa, vuotokohta tuntematon” (loss no site) tarkoittaa tuntemattomaan vuotokohtaan liittyvää hemoglobiiniarvon laskemista > 40 g/l < 50 g/l aiempaan arvoon nähden.

- trombolyyttihoito (ks. kohta 4.5)
- vuotovaaraa merkityksellisesti suurentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Tirofibaanihydrokloridihoidosta ei ole kokemusta potilailla, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa. Siksi tirofibaanihydrokloridin käyttöä yhdessä trombolyyttisen hoidon kanssa ei suositella.

Aggrastat-infuusio on lopetettava heti, jos potilas tarvitsee trombolyyttistä hoitoa (mukaan lukien akuutti tukos PCI:n aikana), kiireellisen sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen (CABG) tai aortan vastapulsaattorin (IABP).

Pediatriset potilaat

Kokemusta Aggrastatin käytöstä lapsipotilaille ei ole, joten sitä ei suositella tälle potilasryhmälle.

Muut varoitukset ja varotoimet

Aggrastatin uudelleenannosta ei ole riittävästi tietoa.

Potilasta on seurattava Aggrastat-hoidon aikana tarkoin vuodon varalta. Jos vuoto on hoitoa vaativa, on harkittava Aggrastat-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.9). Jos vuoto on voimakasta tai hallitsematonta, tirofibaanihydrokloridin anto on keskeytettävä heti.

Aggrastatin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tilanteissa ja seuraavilla potilasryhmillä:

- äskettäinen kliinisesti merkityksellinen vuoto (alle vuoden sisällä)
- verisuonen puhkaiseminen kohdassa, jossa vuoto ei ole tyrehtytettävissä painamalla (Aggrastatin antoa edeltävien 24 tunnin sisällä)
- äskettäinen epiduraalitoimenpide (myös lannepisto ja selkäydinpuudutus)
- vaikea akuutti tai krooninen sydämen vajaatoiminta
- sydänperäinen sokki
- lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta
- verihiutalemäärä $< 150 \times 10^9/l$, anamneesissa hyytymishäiriö, verihiutaleiden toimintahäiriö tai trombositopenia
- hemoglobiiniarvo $< 110 \text{ g/l}$ tai hematokriittiarvo $< 34 \%$.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tirofibaanin kanssa samanaikaisesti tiklopidiinia, klopidoorelia, adenosiinia, dipyridamolia, sulfiiniipyratsonia tai prostasykliiniä.

Annoskohtainen teho

10 mikrog/kg tirofibaania boluksena ei osoittautunut kliinisesti merkityksellisten päätetapahtumien suhteen samanarvoiseksi (non-inferiority) absiksibabin kanssa 30 päivän seurannassa (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat, naispotilaat ja ruumiinpainoltaan pienet potilaat

Iäkkäillä potilailla oli enemmän vuotokomplikaatioita kuin nuoremmilla ja naispotilailla enemmän kuin miespotilailla. Ruumiinpainoltaan pienillä potilailla verenvuotoja oli enemmän kuin painavammilla potilailla. Siksi Aggrastatia on annettava varoen edellä mainituille potilaille ja hepariinin vaikutusta on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisistä tutkimuksista on saatu näyttöä, että vuotovaara suurenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen ja siten myös tirofibaanin plasmapuhdistuman pienenemisen myötä. Siksi potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma $< 60 \text{ ml/min}$), on seurattava Aggrastat-hoidon aikana tarkoin vuodon varalta ja myös hepariinin vaikutuksen suhteen. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa Aggrastatin annostusta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Reisivaltimokanyyli

Aggrastat-hoidon aikana verenvuodot lisääntyvät merkittävästi etenkin reisivaltimon alueella, jonne

reisivaltimokanyylin holkki asetetaan. Kanyyli on asetettava paikoilleen varoen siten, että se puhkaisee vain reisivaltimon etuseinämän. Valtimokanyylin holkit voidaan poistaa, kun hyytyminen on normalisoitunut, esimerkiksi kun aktivoitu hyytymisaika on alle 180 sekuntia (tavallisesti 2–6 tunnin kuluttua hepariinin annon lopettamisesta).

Valtimokanyylin holkin poiston jälkeen hemostaasi on varmistettava huolellisesti ja potilasta on seurattava vuodon varalta.

Yleiset hoitotoimet

Aggrastat-hoidon aikana tulisi tehdä mahdollisimman vähän verisuonipistoja ja pistoksia lihakseen. Laskimoyhteys tulee avata vain kohtaan, jossa verenvuoto on tyrehtytettävissä painamalla. Kaikki verisuonten pistokohdat on kirjattava ja pistokohtia on tarkkailtava huolellisesti. Virtsatiekatetria, nenän kautta asetettavaa hengityspotkea ja nenä-mahaletkua tulee käyttää vasta erittäin tarkan harkinnan jälkeen.

Laboratorioarvojen seuranta

Verihiutalemäärä ja hemoglobiini- ja hematokriittiarvot on määritettävä sekä ennen Aggrastat-hoitoa että 2–6 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen verihiutalemäärä, hemoglobiini ja hematokriitti on määritettävä hoidon aikana vähintään kerran päivässä (tai useammin, jos arvot pienenevät huomattavasti). Jos potilas on saanut aiemmin GPIIb/IIIa-reseptorien salpaajaa, verihiutalemäärä on määritettävä heti (mahdollisen ristireaktion vuoksi), esimerkiksi GPIIb/IIIa-reseptorien salpaajan uudelleenantoa seuraavan tunnin kuluessa (ks. kohta 4.8). Jos verihiutalemäärä pienenee arvoon $< 90 \times 10^9/l$, verihiutaleet on määritettävä uudelleen pseudotrombosytopenian mahdollisuuden poissulkemiseksi. Jos trombosytopenia todetaan, Aggrastatin ja hepariinin anto on keskeytettävä. Potilasta on seurattava vuodon varalta ja hoidettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.9).

Lisäksi on määritettävä APTT sekä ennen hoitoa että toistuvasti hoidon aikana, jotta hepariinin veren hyytymistä estäviä vaikutuksia voidaan seurata tarkoin ja määritysten perusteella säätää hepariiniannosta (ks. kohta 4.2). Mahdollisesti henkeä uhkaava verenvuoto voi ilmetä etenkin silloin, kun hepariinin kanssa samanaikaisesti annetaan muita hemostaasiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten GPIIb/IIIa-reseptorien salpaajaa.

Natriumsisältö

Yksi 50 ml:n Aggrastat-injektiopullo sisältää noin 189 mg natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useiden verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkeaineiden käyttö suurentaa vuotovaaraa, samoin kuin niiden yhteiskäyttö hepariinin, varfariinin ja trombolyyttien kanssa. Hemostaasin kliinisiä ja biologisia parametreja on seurattava säännöllisesti.

Aggrastatin ja ASAn samanaikainen anto voimistaa verihiutaleiden aggregaation estoa enemmän kuin pelkän ASAn anto mitattuna *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiotestillä, jossa indusoivana aineena on adenosiinidifosfaattia (ADP). Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin samanaikainen anto lisää vuotoajan pitenemistä enemmän kuin pelkän fraktioimattoman hepariinin anto.

Aggrastatin, fraktioimattoman hepariinin, ASAn ja klopidogreelin yhteiskäytössä ilmeni verenvuotoja saman verran kuin pelkässä fraktioimattoman hepariinin, ASAn ja klopidogreelin yhteiskäytössä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aggrastat pidensi vuotoaika, mutta Aggrastatin ja tiklopidiinin yhteiskäyttö ei vaikuttanut vuotoaikaan additiivisesti.

Varfariinin samanaikaiseen käyttöön Aggrastatin ja hepariinin kanssa liittyi vuotovaaran suureneminen.

Aggrastatia ei suositella annettavaksi trombolyyttisen hoidon aikana. Tirofibaanihydrokloridia saa antaa vasta 48 tunnin kuluttua trombolyyttisen hoidon tai muun vuotovaaraa merkityksellisesti suurentavan lääkehoidon (esim. suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät lääkkeet, muut parenteraaliset GPIIb/IIIa-reseptorien salpaajat, dekstraaniliuokset) päättymisestä. Tirofibaanihydrokloridin käytöstä näissä tilanteissa ei ole riittävästi kokemusta, mutta vuotovaaran epäillään kuitenkin suurenevan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tirofibaanihydrokloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Aggrastatin käyttöä raskausaikana suositellaan vain selvästi välttämättömissä tapauksissa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tirofibaanihydrokloridi ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat eläimiä koskevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot osoittavat, että tirofibaanihydrokloridi erittyy rintamaitoon (ks. lisätiedot kohdassa 5.3). Vastasyntyneeseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Aggrastat-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyys ja lisääntymistulokset eivät muuttuneet, kun uros- ja naarasrotille annettiin tutkimuksissa eri annoksia tirofibaanihydrokloridia (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä mahdollisesta ihmiseen kohdistuvasta lisääntymistoksisuudesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin Aggrastat-hoidon aikana raportoitu haittavaikutus yhteiskäytössä hepariinin, aspiriinin ja muiden suun kautta annettavien verihäyttävien toimintaa estävien lääkeaineiden kanssa oli verenvuoto, johon tavallisesti liittyi lievää mukokutaanista verenvuotoa tai lievää verenvuotoa katetrointipaikassa.

Myös seuraavia verenvuotoja on raportoitu: gastrointestinaalinen, retroperitoneaalinen, kallonsisäinen, hemorroidaalinen ja postoperatiivinen verenvuoto, spinaalinen epiduraalihakematooma, hemoperikardium ja keuhko-(rakkuloiden)verenvuoto. Keskeisissä Aggrastat-tutkimuksissa merkittävää TIMI-verenvuotoa esiintyi $\leq 2,2$ %:lla ja kallonsisäistä verenvuotoa $< 0,1$ %:lla. Vakavin haittavaikutus oli kuolemaan johtanut verenvuoto. Keskeisissä tutkimuksissa Aggrastatin antoon liittyi trombosytopeniaa (verihäyttämäärä $< 90\ 000/\text{mm}^3$), jota esiintyi 1,5 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Aggrastatilla ja hepariinilla. Vaikean trombosytopenian (verihäyttämäärä $< 50\ 000/\text{mm}^3$) esiintymistiheys oli 0,3 %. Yleisimmät Aggrastatiin liittyneet verenvuotoa aiheuttamattomat haittavaikutukset yhteiskäytössä hepariinin kanssa olivat pahoinvointi (1,7 %), kuume (1,5 %) ja päänsärky (1,1 %).

b. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 2 luetellaan kuudesta kaksoissokkoutetusta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saadut haittavaikutustiedot (mukaan lukien 1 953 potilasta, jotka saivat sekä Aggrastatia että hepariinia) sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin yleisyysluokkiin seuraavien määritelmien mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset tapahtumatiedot perustuvat spontaaneihin ilmoituksiin ja käyttäjäpopulaatioon, jonka koko ei ole tiedossa, joten niiden tarkkaa ilmaantuvuutta ei pystytä

määrittämään. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheydeksi on siksi ilmoitettu ”tuntematon”.

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos				Akuutti ja/tai vakava (< 20 000/mm ³) verihiutale määrän lasku
Immuunijärjestelmä				Vaikeat allergiset reaktiot, myös anafylaktiset reaktiot
Hermosto	Päänsärky			Kallonsisäinen verenvuoto, spinaalinen epiduraalihakematooma
Sydän				Hemoperikardium
Verisuonisto	Verenpurkauma			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskökset, nenäverenvuoto		Keuhkojen (alveolien) verenvuoto
Ruoansulatus-elinistö	Pahoinvointi	Suun verenvuoto, ienten verenvuoto	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, verioksenus	Retroperitoneaalinen verenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos	Mustelmat			
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume		
Vammat ja myrkytykset	Leikkauksen jälkeinen verenvuoto*	Verisuonipunktiokohdan verenvuoto		
Tutkimukset	Okkultti veri ulosteessa tai virtsassa	Hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen lasku, verihiutale määrä < 90 000/mm ³	Trombosyytit < 50 000/mm ³	

* Lähinnä kanylointikohdassa.

c. Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

Sekä Aggrastat 0,4 mikrog/kg/min -infuusioidon että 25 mikrog/kg -bolusannoshoidon yhteydessä merkittäviä vuotokomplikaatioita ilmenee vain vähän eikä niiden määrä lisäänty merkittävästi.

PRISM-PLUS-tutkimuksessa käytettäessä Aggrastat 0,4 mikrog/kg/min -infuusiohoitoa merkittävien TIMI-verenvuotojen ilmaantuvuus oli 1,4 % Aggrastatin ja hepariinin yhdistelmähoidossa ja 0,8 % pelkässä hepariinihoidossa. Lievien TIMI-verenvuotojen ilmaantuvuus oli 10,5 % Aggrastatin ja hepariinin yhdistelmähoidossa ja 8,0 % pelkässä hepariinihoidossa. Verensiirron saaneiden potilaiden osuus oli 4,0 % Aggrastatin ja hepariinin yhdistelmähoidossa ja 2,8 % pelkässä hepariinihoidossa.

ADVANCE-tutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että kun Aggrastat-annos oli 25 mikrog/kg boluksena, vuototapahtumia oli vähän eikä niiden määrä näyttänyt lumelääkkeeseen verrattuna lisääntyvän merkittävästi. Merkittäviä TIMI-verenvuotoja ei havaittu eikä verensiirtoja tehty kummassakaan ryhmässä. Lieviä TIMI-verenvuotoja ilmeni 4 %:lla tutkittavista, jotka saivat Aggrastatia 25 mikrog/kg boluksena, verrattuna 1 %:lla lumelääkettä saaneista (p = 0,19).

On-TIME 2 -tutkimuksessa merkittävien TIMI-verenvuotojen (3,4 % vs 2,9 %, p = 0,58) ja lievien TIMI-verenvuotojen (5,9 % vs 4,4 %, p = 0,206) ilmaantuvuus ei eronnut Aggrastat 25 mikrog/kg -bolusannosryhmän ja vertailuryhmän välillä.

Merkittävien TIMI-verenvuotojen (2,4 % vs 1,6 %, $p = 0,44$) ja lievien TIMI-verenvuotojen (4,8 % vs 6,2 %, $p = 0,4$) määrät eivät eronneet merkitsevästi myöskään Aggrastat 25 mikrog/kg -annosryhmän ja absiksimabin vakioannosryhmän välillä MULTISTRATEGY-vertailututkimuksessa.

Meta-analyysin ($n = 4\,076$ sepelvaltimotautikohtauspotilasta) yhteydessä tehdyn verenvuotokomplikaatioiden arvioinnin perusteella Aggrastat 25 mikrog/kg -bolusannoshoito ei lisää merkitsevästi merkittäviä verenvuotoja eikä trombosytopeniaa lumelääkkeeseen verrattuna. Aggrastat 25 mikrog/kg -bolusannoshoitoa ja absiksimabia vertaileiden tutkimusten yksittäiset tutkimustulokset eivät osoita näiden hoitojen välillä merkitsevää eroa merkittävien verenvuotojen suhteen.

Trombosytopenia

Aggrastat-hoidon aikana ilmeni verihiutalemäärän akuuttia laskua ja trombosytopeniaa useammin kuin lumeryhmässä. Normaalit tasot palautuivat, kun Aggrastat-hoito lopetettiin. Verihiutalemäärän akuuttia ja voimakasta laskua (verihiutalemäärä $< 20\,000/\text{mm}^3$) on todettu GPIIb/IIIa-reseptorien salpaajien uudelleenannon yhteydessä potilailla, joilla ei aiemmin ole havaittu trombosytopeniaa, ja siihen saattaa liittyä vilunväristyksiä, lievää kuumetta tai verenvuotokomplikaatioita.

Aggrastat 25 mikrog/kg -bolusannoshoitoon ja absiksimabin vertailututkimuksista tehdyn analyysin mukaan trombosytopenia on Aggrastat-hoidossa merkitsevästi vähäisempää (0,45 % vs 1,7 %; vetosuhde [odds ratio, OR] = 0,31; $p = 0,004$) kuin absiksimabihoidossa.

Allergiset reaktiot

Vaikeita allergisia reaktioita (esim. bronkospasmi, nokkosihottuma), anafylaktiset reaktiot mukaan lukien on havaittu sekä ensimmäistä kertaa annetun Aggrastat-hoidon aikana (myös ensimmäisenä hoitopäivänä) että toistuvan Aggrastat-hoidon aikana. Joihinkin tapauksiin on liittynyt vaikea trombosytopenia (verihiutalemäärä $< 10\,000/\text{mm}^3$).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on sattunut tahattomia tirofibaanihydrokloridin yliannostustapauksia, joissa tutkittava on saanut enimmillään 50 mikrog/kg kolmen minuutin boluksena tai 1,2 mikrog/kg/min aloitusinfuusiona. Myös ylläpitoinfuusiosta on annettu virheellisesti enimmillään 1,47 mikrog/kg/min.

a) Yliannostuksen oireet

Yleisin ilmoitettu yliannostuksen oire oli verenvuoto, yleensä limakalvoista tai sydämen kateetroinnin yhteydessä valtimon pistoskohdasta. Yksittäistapauksissa on ilmoitettu myös kallonsisäisiä verenvuotoja ja retroperitoneaalisia verenvuotoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

b) Toimenpiteet

Tirofibaanihydrokloridin yliannostus hoidetaan potilaan tilan ja hoitavan lääkärin arvion mukaan. Jos verenvuoto on hoitoa vaativa, Aggrastat-infuusio on keskeytettävä. Veren ja/tai verihiutaleiden antoa on myös harkittava. Aggrastat on eliminoitavissa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veritautien lääkkeet, antitromboottiset lääkeaineet, antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC17

Vaikutusmekanismi

Tirofibaanihydrokloridi (tirofibaani) on ei-peptidinen GPIIb/IIIa-reseptorien salpaaja. Verihiutaleiden pinnalla olevia GPIIb/IIIa-reseptoreita tarvitaan verihiutaleiden aggregaatioissa. Tirofibaani estää fibrinogeenin sitoutumisen GPIIb/IIIa-reseptoriin, jolloin verihiutaleiden aggregaatio estyy.

Tirofibaani estää verihiutaleiden toimintaa: se estää *ex vivo* adenosiinidifosfaatilla (ADP) indusoidun verihiutaleiden aggregaation ja pidentää vuotoaikaa. Verihiutaleiden toiminta palautuu lähtötasolle 8 tunnin kuluessa lääkityksen lopettamisesta.

Verihiutaleiden aggregaation eston aste on verrannollinen plasman tirofibaanipitoisuuteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun tirofibaania infusoitiin 0,4 mikrog/kg/min yhdessä fraktioimattoman hepariinin ja ASAn käytön kanssa, tirofibaani esti *ex vivo* yli 70-prosenttisesti (mediaani 89 %) adenosiinidifosfaatilla indusoidun verihiutaleiden aggregaation 93 %:lla potilaista ja pidensi infuusion aikaisen vuotoajan 2,9-kertaiseksi. Estovaikutus saavutettiin nopeasti 30 minuutin latausannosinfuusiolla, ja estovaikutus säilyi koko infuusion ajan.

Kun tirofibaania annettiin 25 mikrog/kg boluksena (ja tämän jälkeen ylläpitoinfuusiona 0,15 mikrog/kg/min 18–24 tunnin ajan) yhdessä fraktioimattoman hepariinin ja suun kautta otettavan verihiutaleiden toimintaa estävän lääkeaineen kanssa, adenosiinidifosfaatilla indusoitu verihiutaleiden maksimaalinen aggregaatio estyi keskimäärin 92–95-prosenttisesti 15–60 minuutin kuluttua hoidon aloittamisesta. Tulos mitattiin optisella aggregometrillä (light transmission aggregometry, LTA).

Kliininen teho ja turvallisuus

PRISM-PLUS-tutkimus

Kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa PRISM-PLUS-monikeskustutkimuksessa verrattiin Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin (n = 773) yhdistelmähoidon tehoa pelkän fraktioimattoman hepariinin tehoon (n = 797). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli joko epästabili angina pectoris tai akuutti ei-Q-aaltoinfarkti ja näihin liittyvää pitkittyneitä, toistuvaa rintakipua tai infarktin jälkeistä rintakipua, jossa ilmeni uusia ohimeneviä tai pitkittyneitä ST-T-aaltomuutoksia tai sydänlihassyymiarvojen suurenemista.

Potilaat saivat satunnaistetusti joko Aggrastatia (0,4 mikrog/kg/min 30 minuutin latausannosinfuusiona ja sitten 0,10 mikrog/kg/min ylläpitoinfuusiona) ja hepariinia (5 000 yks. boluksena ja sitten 1 000 yks./h infuusiona). Annosta säädettiin niin, että APTT pysyi noin kaksinkertaisena lähtöarvoon verrattuna) tai pelkkää hepariinia.

Kaikki potilaat saivat ASAA, jollei se ollut vasta-aiheinen. Tutkimuslääkkeen anto aloitettiin 12 tunnin kuluessa viimeisestä rintakipukohtauksesta. Hoitoa annettiin 48 tuntia, jonka jälkeen tehtiin sepelvaltimoiden varjoainekuvauksia ja mahdollisesti angioplastia tai aterektomia tarpeen mukaan. Aggrastatin antoa jatkettiin koko tämän ajan. Aggrastatia infusoitiin keskimäärin 71,3 tunnin ajan.

Tutkimuksen ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli refraktorinen iskemia, sydäninfarkti tai kuolema seitsemän päivän kuluttua Aggrastat-hoidon aloittamisesta.

Seitsemän päivän kuluttua ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riski pieneni (risk reduction, RR) 32 % (12,9 % vs 17,9 %) Aggrastat-ryhmässä (p = 0,004). Tämä merkitsee noin 50:tä vältettyä tapahtumaa 1 000:ta hoidettua potilasta kohti. Kolmenkymmenen päivän kohdalla yhdistetyn

päätetapahtuman (kuolema, sydäninfarkti, refraktoriset iskeemiset tilat ja sairaalahoitoa uudelleen vaativa epästabili angina pectoris) riski pieneni 22 % (18,5 % vs 22,3 %, $p = 0,029$). Kuuden kuukauden kuluttua saman yhdistetyn päätetapahtuman suhteellinen riski pieneni 19 % (27,7 % vs 32,1 %, $p = 0,024$).

Kun yhdistetty päätetapahtuma oli kuolema ja sydäninfarkti, riskin pienenemä oli Aggrastat-ryhmässä seitsemän päivän kohdalla 43 % (4,9 % vs 8,3 %, $p = 0,006$), 30 päivän kohdalla 30 % (8,7 % vs 11,9 %, $p = 0,027$) ja kuuden kuukauden kohdalla 23 % (12,3 % vs 15,3 %, $p = 0,063$).

Sydäninfarktin ilmaantuvuus väheni Aggrastat-ryhmässä jo hoidon varhaisvaiheessa (ensimmäisten 48 tunnin kuluessa), ja tämä vaikutus säilyi kuuden kuukauden ajan. Potilaista 30 %:lle tehtiin angioplastia tai aterektomia ensimmäisellä sairaalahoitokerralla. Näillä potilailla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskin pienenemä oli 30 päivän kuluttua 46 % (8,8 % vs 15,2 %) ja kuoleman ja sydäninfarktin riskin pienenemä 43 % (5,9 % vs 10,2 %).

Turvallisuustutkimuksen perusteella verrattiin Aggrastatin (0,4 mikrog/kg/min 30 minuutin latausannosinfuusiona ja tämän jälkeen 0,1 mikrog/kg/min ylläpitoinfuusiona enintään 108 tunnin ajan) ja enoksapariinin yhdistelmähoitoa ($n = 315$) Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin samanaikaiseen yhdistelmähoitoon ($n = 210$). Potilailla oli joko epästabili angina pectoris tai ei-Q-aaltoinfarkti. Enoksapariiniryhmän potilaat saivat 1,0 mg/kg ihonalaisena injektiona 12 tunnin välein 24–96 tunnin ajan. Fraktioimattoman hepariinin ryhmään satunnaistetut potilaat saivat hepariinia ensin 5 000 yksikköä boluksena laskimoon ja sitten 1 000 yks./h ylläpitoinfuusiona 24–108 tunnin ajan. TIMI-kriteerien mukaisten verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 3,5 % Aggrastatin ja enoksapariinin yhdistelmää saaneilla ja 4,8 % Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin yhdistelmää saaneilla. Vaikka nämä ryhmät erosivat toisistaan merkitsevästi ihon verenvuotojen suhteen (29,2 %:lla enoksapariinista fraktioimattomaan hepariiniin siirtyneillä ja 15,2 %:lla fraktioimattoman hepariinin ryhmässä), kummassakaan ryhmässä ei ollut merkittäviä TIMI-vuotoja (ks. kohta 4.4). Aggrastatin ja enoksapariinin yhdistelmähoidon tehoa ei ole vahvistettu.

PRISM-PLUS-tutkimuksen toteuttamisajankohtana sepelvaltimotautikohtauksen tavanomainen hoito erosi nykykäytännöistä trombosyyttien P2Y₁₂-reseptorin salpaajien peroraalisen käytön ja sepelvaltimostenttien rutiinomaisen käytön suhteen.

ADVANCE-tutkimus

ADVANCE-tutkimuksessa verrattiin Aggrastatin (25 mikrog/kg boluksena) turvallisuutta ja tehoa lumelääkkeeseen potilailla, joille tehtiin elektiivinen tai kiireellinen PCI ja joilla oli suuria riskitekijöitä, mukaan lukien ≥ 70 % ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa ja diabetes, useaan suoneen kohdistuva toimenpiteen tarve tai sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja. Kaikki potilaat saivat fraktioimatonta hepariinia, ASAa ja tienopyridiinin latausannoksen ja näiden jälkeen ylläpitohoitoa. Yhteensä 202 potilasta satunnaistettiin saamaan joko Aggrastatia (25 mikrog/kg boluksena laskimoon 3 minuutin ajan ja tämän jälkeen 0,15 mikrog/kg/min jatkuvana laskimoinfuusiona 24–48 tunnin ajan) tai lumelääkettä, jotka annettiin juuri ennen PCI-toimenpidettä.

Ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan kuuluivat kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kohdesuonen kiireellinen revaskularisaatio (uTVR, urgent target vessel revascularization) ja potilaan hengen pelastava verisuonitukoksen hätähoito GPIIb/IIIa-reseptorien salpaajilla (thrombotic bailout). Seuranta kesti ensimmäisestä toimenpiteestä laskettuna 180 päivää (mediaani). Merkittäviin ja lieviin verenvuotoihin liittyvät turvallisuuden päätetapahtumat määriteltiin TIMI-kriteerien mukaan.

Intention-to-treat-populaatiossa ensisijaisen päätetapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus oli lumelääkeryhmässä 35 % ja Aggrastat-ryhmässä 20 % (riskitehyyssuhde [hazard ratio, HR] 0,51; 95 %:n luottamusväli 0,29–0,88, $p = 0,01$). Yhdistetyn päätetapahtuman (kuolema, sydäninfarkti tai uTVR) ilmaantuvuus pieneni Aggrastat-ryhmässä merkittävästi (31 % vs 20 %; HR 0,57; 95 %:n luottamusväli 0,99–0,33, $p = 0,048$) lumelääkeryhmään verrattuna.

EVEREST-tutkimus

Satunnaistetussa, avoimessa EVEREST-tutkimuksessa verrattiin jo sydänvalvontayksikössä annettua

lääkehoitoa (0,4 mikrog/kg/min Aggrastatia latausannoksena) lääkehoitoon, joka aloitettiin vasta 10 minuuttia ennen PCI-toimenpidettä (25 mikrog/kg Aggrastatia boluksena tai 0,25 mg/kg absiksimabia). Kaikki potilaat saivat lisäksi ASAa ja tienopyridiiniä. Tutkimukseen otettiin 93 potilasta, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja, ja heille tehtiin sepelvaltimoiden varjoainekuvaus ja PCI tarpeen mukaan 24–48 tunnin kuluessa sairaalaan saapumisesta.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat kudospesuusio ja troponiini I:n (TnI) vapautuminen. Tässä tutkimuksessa mitattiin PCI-toimenpiteen jälkeen merkitsevästi vähemmän sydänlihaksen perfuusioastetta 0/1 (TMPG, TIMI myocardial perfusion grade): 6,2 % vs 20 % vs 35,5 % ($p = 0,015$). Sydämen kaikukuvauksessa PCI:n jälkeen saatiin puolestaan parempia MCE-pisteindeksejä: $0,88 \pm 0,18$ vs $0,77 \pm 0,32$ vs $0,71 \pm 0,30$ ($p < 0,05$).

PCI-toimenpiteen jälkeen TnI:n lisääntynyt vapautuminen sydänlihaksesta oli merkitsevästi vähäisempää potilailla, jotka olivat saaneet Aggrastatin latausannoksen jo sydänvalvontayksikössä, kuin potilailla, jotka olivat saaneet vasta PCI-toimenpiteen yhteydessä joko 25 mikrog/kg Aggrastatia boluksena tai absiksimabia: 9,4 % vs 30 % vs 38,7 % ($p = 0,018$). PCI-toimenpiteen jälkeen mitatut sydänlihaksen TnI-arvot olivat myös merkitsevästi pienemmät potilailla, jotka olivat saaneet Aggrastatin latausannoksen jo sydänvalvontayksikössä, kuin potilailla, jotka olivat saaneet vasta PCI-toimenpiteen yhteydessä joko Aggrastatia boluksena ($3,8 \pm 4,1$ vs $7,2 \pm 12$, $p = 0,015$) tai absiksimabia ($3,8 \pm 4,1$ vs $9 \pm 13,8$, $p = 0,0002$). PCI-toimenpiteen yhteydessä annettu Aggrastat (25 mikrog/kg boluksena) ja absiksimabi eivät eronneet toisistaan merkitsevästi siinä, kuinka monella tutkittavalla todettiin PCI-toimenpiteen jälkeen TMPG 0/1 -arvo (20 % vs 35 %, $p =$ ei-merkitsevä).

On-TIME 2 -tutkimus

On-TIME 2 -tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu ja kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin varhaisen ennakoivan Aggrastat 25 mikrog/kg -bolushoidon vaikutusta ST-nousuinfarktipotilailla, joille aiottiin tehdä välitön pallolaajennus. Kaikki potilaat saivat ASAa, 600 mg:n latausannoksen klopidooreelia ja fraktioimatonta hepariinia. Aggrastatia sai käyttää hätähoitona ennalta määriteltyjen kriteerien perusteella. Tutkimus oli kaksivaiheinen: avointa pilottivaihetta ($n = 414$) seurasi laajempi kaksoissokkovihe ($n = 984$). Tutkimussuunnitelmaan sisältyi analyysi kummankin tutkimusvaiheen yhdistetyistä tuloksista, jotta voitiin verrata 25 mikrog/kg -bolusannoshoidon ja vertailuhoidon vaikutusta ensisijaiseen päätetapahtumaan (vakavat sydänhaitat [kuolema, uusiutuva sydäninfarkti ja uTVR (urgent target vessel revascularization)] 30 päivän seurannassa).

Tässä yhdistetyssä analyysissä vakavat sydänhaitat vähenivät 30 päivän seurannassa merkitsevästi enemmän Aggrastat-ryhmässä, jossa hoito aloitettiin varhain ennakoivasti, kuin vertailuryhmässä (5,8 % vs 8,6 %; $p = 0,043$). Lisäksi Aggrastat-ryhmässä todettiin vahva trendi, jossa Aggrastatiin liittyvä kokonaiskuolleisuus pieneni merkitsevästi (2,2 % Aggrastat-ryhmässä vs 4,1 % vertailuryhmässä, $p = 0,051$). Tämä etu kuolleisuuden suhteen johtui pääasiassa sydänkuolemien vähenemisestä (2,1 % vs 3,6 %, $p = 0,086$). Yhden vuoden seurannassa (toissijainen päätetapahtuma) kuolleisuusero säilyi (kokonaiskuolleisuus 3,7 % vs 5,8 %, $p = 0,078$ ja sydänkuolleisuus 2,5 % vs 4,4 %, $p = 0,061$).

Välittömästi pallolaajennuksella hoidettujen potilaiden (86 % yhdistetyn analyysin tutkimuspotilaista) kuolleisuus väheni merkitsevästi sekä 30 päivän seurannassa (1,0 % Aggrastat-ryhmässä vs 3,9 % vertailuryhmässä, $p = 0,001$) ja yhden vuoden seurannassa (2,4 % Aggrastat-ryhmässä vs 5,5 % vertailuryhmässä, $p = 0,007$).

MULTISTRATEGY -tutkimus

MULTISTRATEGY oli ST-nousuinfarktipotilaille tehty avoin, 2 x 2 faktoriaalinen monikansallinen tutkimus, jossa verrattiin Aggrastat-hoidon ($n = 372$) ja absiksimabin ($n = 372$) yhdistelmän käyttöä yhdessä joko sirolimuusia vapauttavan tai pelkän metallistentin kanssa. Potilaille aloitettiin joko Aggrastat (25 mikrog/kg boluksena, sitten 0,15 mikrog/kg/min -infuusio 18–24 tunnin ajan) tai absiksimabi (0,25 mg/kg boluksena, sitten 0,125 mikrog/kg/min -infuusio 12 tunnin ajan) ennen valtimokanyylin holkin sisäänvientä sepelvaltimoiden varjoainekuvauskuvaus. Kaikki potilaat saivat fraktioimatonta hepariinia, ASAa ja klopidooreelia. Lääkevertailun ensisijainen päätetapahtuma oli kumulatiivisen ST-segmentin häviäminen; tätä tarkasteltiin niiden potilaiden osuutena, jotka toipuivat

vähintään 50-prosenttisesti 90 minuutissa viimeisimmän pallolaajennuksen jälkeen. Tutkimuksessa testattiin oletusta, että Aggrastat on samanveroinen kuin absiksimabi tämän päätetapahtuman suhteen. Intention-to-treat-populaatiossa niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka toipuivat ST-noususta vähintään 50-prosenttisesti, ei eronnut merkitsevästi Aggrastat- (85,3 %) ja absiksimabiryhmien (83,6 %) välillä. Tämä osoittaa, että Aggrastat on samanarvoinen kuin absiksimabi (suhteellinen riski Aggrastat-ryhmässä vs absiksimabiryhmässä, 1 020; 97,5 %:n luottamusväli, 0,958–1 086, $p < 0,001$ samanarvoisuuden suhteen).

Päivän 30 kohdalla vakavien sydänhaittatapahtumien (MACE) määrät olivat absiksimabilla ja Aggrastatilla samaa luokkaa (4,3 % vs 4,0 %, $p = 0,85$), ja nämä tulokset säilyivät 8 kuukauden kohdalla (12,4 % vs 9,9 %, $p = 0,30$).

On-TIME 2- ja MULTISTRATEGY-tutkimuksissa potilaita hoidettiin kahdella verihutiuleiden toimintaa estävällä lääkkeellä: ASAlla ja klopidoorellilla. Aggrastatin tehoa joko prasugreeliin tai tikagreloriin yhdistettynä ei ole varmistettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Aggrastat 25 mikrog/kg -bolusannoshoidoa koskevien satunnaistettujen tutkimusten meta-analyysi
Aggrastat 25 mikrog/kg -bolusannoshoidon ja absiksimabin tehoa vertailevaan meta-analyysiin otettiin mukaan 2 213 erilaisia sepelvaltimotautikohtauksia saaneita potilaita, joista osalle oli kehitymässä sydäninfarkti ilman ST-nousuja ja joista osalla oli ST-nousuinfarkti. Meta-analyysi ei paljastanut näiden kahden lääkeaineen välillä päivän 30 kohdalla merkitsevää eroa kuolemantapausten tai sydäninfarktien vetosuhteessa (0,87 [0,56–1,35]; $p = 0,54$). Myöskään kuolleisuus ei 30 päivän seurannassa eronnut merkitsevästi Aggrastat- ja absiksimabiryhmien (vetosuhte 0,73 [0,36–1,47]; $p = 0,38$) välillä. Pisinmässä seurannassa myöskään kuolemantapausten tai sydäninfarktien määrät eivät eronneet merkitsevästi Aggrastat- ja absiksimabiryhmien (vetosuhte 0,84 [0,59–1,21]; $p = 0,35$) välillä.

TARGET-tutkimus

Yhdessä tutkimuksessa tutkittavat saivat Aggrastatia ensin boluksena (10 mikrog/kg) ja sitten infuusiona (0,15 mikrog/kg/min). Aggrastatia ei voitu osoittaa samanarvoiseksi (non-inferiority) absiksimabin kanssa tutkimuksessa käytetyn ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (kuolema, sydäninfarkti ja uTVR 30 päivän seurannassa) suhteen. Absiksimabi oli tirofibaania merkitsevästi tehokkaampi kliinisesti merkityksellisten päätetapahtumien ilmaantuvuuden perusteella: 7,6 % Aggrastat-ryhmässä ja 6,0 % absiksimabiryhmässä ($p = 0,038$). Ero johtui pääasiassa sydäninfarktin ilmaantuvuuden merkitsevistä lisääntymisestä (6,9 % vs 5,4 %, $p = 0,04$) 30 päivän seurannassa.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Tirofibaani ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin. Tirofibaanin sitoutuminen proteiineihin on pitoisuudesta riippumatonta vaihteluvälillä 0,01–25 mikrog/ml. Sitoutumaton osuus ihmisen plasmassa on 35 %.

Tirofibaanin jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on noin 30 litraa.

Biotransformaatio

^{14}C -merkityllä tirofibaanilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että virtsaan ja ulosteeseen erittynyt radioaktiivinen lääkeaine oli pääasiassa muuttumatonta tirofibaania. Plasmassa oleva radioaktiivinen lääkeaine on pääasiassa muuttumatonta tirofibaania (ad 10 h lääkkeen annosta). Nämä tiedot viittaavat siihen, että tirofibaanin metabolia on vähäistä.

Eliminaatio

Kun ^{14}C -merkittyä tirofibaania annettiin terveille tutkittaville laskimoon, 66 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja 23 % ulosteeseen. Radioaktiivisesta annoksesta erittyi kaiken kaikkiaan 91 %. Tirofibaani eliminoituu merkittävässä määrin munuaisten ja sapen kautta.

Tirofibaanin plasmapuhdistuma on noin 250 ml/min terveillä tutkittavilla. Munuaispuhdistuma on 39–69 % plasmapuhdistumasta. Puoliintumisaika on noin 1,5 h.

Sukupuoli

Tirofibaanin plasmapuhdistuma on samaa luokkaa mies- ja naispuolisilla sepelvaltimotautipotilailla.

Iäkkäät potilaat

Tirofibaanin plasmapuhdistuma on noin 25 % pienempi iäkkäillä sepelvaltimotautipotilailla (> 65 v) kuin nuoremmilla (≤ 65 v) potilailla.

Rotu

Tirofibaanin plasmapuhdistumassa ei ole todettu eroja eriroduilla.

Sepelvaltimotauti

Potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai ei-Q-aaltointfarkti, plasmapuhdistuma oli noin 200 ml/min ja munuaispuhdistuma oli 39 % plasmapuhdistumasta. Puoliintumisaika on noin 2 h.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa tirofibaanin plasmapuhdistuma on osoitettu pienemmäksi potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Plasmapuhdistuman pieneminen on riippunut siitä, kuinka paljon kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma oli alle 30 ml/min (mukaan lukien hemodialyysipotilaat), tirofibaanin plasmapuhdistuma pieneni kliinisesti merkittävästi (yli 50 %) (ks. kohta 4.2). Tirofibaani eliminoiduu hemodialyysissa.

Maksan vajaatoiminta

Tirofibaanin plasmapuhdistuman ei ole osoitettu pienenevän kliinisesti merkitsevästi potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Saatavilla ei ole vastaavia tietoja potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Muiden lääkeaineiden vaikutus

PRISM-tutkimuksen alaryhmässä verrattiin tirofibaanin plasmapuhdistumaa 762 potilaalla, joista osa sai lisäksi jotakin muuta, seuraavassa mainittua lääkeainetta ja osa sai vain tirofibaania. Näillä lääkeaineilla ei ollut huomattavaa (>15 %) vaikutusta tirofibaanin plasmapuhdistumaan: alpratsolaami, amlodipiini, ASA-valmisteet, asebutololi, atenololi, bromatsepaami, diatsepaami, digoksiini, diltiatseemi, dokusaattinatrium, enalapriili, fraktioimaton hepariini, furosemidi, glibenklamidi, insuliini, isosorbidi, kaliumkloridi, kaptopriili, loratsepaami, lovastatiini, metoklopramidi, metoprololi, morfiini, nifedipiini, nitraattivalmisteet, oksatsepaami, parasetamoli, propranololi, ranitidiini, simvastatiini, sukralfaatti ja tematsepaami.

Aggrastatin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa on verrattu yhteiskäytössä sekä enoksapariinin (1 mg/kg ihon alle 12 h:n välein) että fraktioimattoman hepariinin kanssa. Aggrastatin puhdistuma oli sama molemmissa yhdistelmähoidoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys ja lisääntymistulokset eivät muuttuneet, kun uros- ja naarasrotille annettiin tutkimuksissa enintään 5 mg/kg/vrk tirofibaanihydrokloridia laskimoon. Tämä annostus on noin 22 kertaa suurempi kuin suurin ihmiselle suositeltu vuorokausiannos.

Eläintutkimusten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä mahdollisesta ihmiseen kohdistuvasta lisääntymistoksisuudesta.

Tirofibaani läpäisee rotan ja kaniinin istukan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappo, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tirofibaani on todettu yhteensopimattomaksi diatsepaamin kanssa. Siksi Aggrastatia ja diatsepaamia ei saa antaa laskimoon saman infuusioletkun kautta.

Aggrastatin ja seuraavien laskimoon annettavien lääkeaineiden välillä ei ole todettu yhteensopimattomuuksia: adrenaliinihydrokloridi, atropiinisulfaatti, dobutamiini, dopamiini, injisoitava famotidiini, furosemidi, hepariini, kaliumkloridi, injisoitava famotidiini, lidokaiini, midatsolaamihydrokloridi morfiinisulfaatti, nitroglyseriini ja propanololihydrokloridi.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Mikrobiologisista syistä infuusio liuos on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Ellei infuusio liuosta käytetä heti, säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Infuusio liuosta ei normaalisti saa säilyttää yli 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä. Säilytä säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n injektio pullo tyyppi I lasia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimenna infuusio konsentraatti liuosta varten ennen käyttöä.
Ks. kohta 4.2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13763

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.9.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.1.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aggrastat 250 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 281 mikrogram tirofibanhydrokloridmonohydrat motsvarande 250 mikrogram tirofiban.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
En klar, färglös koncentrerad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aggrastat är indicerat för prevention av tidig hjärtinfarkt hos vuxna vid akuta koronara syndrom utan ST-höjning (NSTEMI-ACS), där den senaste episoden av bröstsmärta inträffat inom 12 timmar och med EKG-förändringar och/eller förhöjda hjärtenzymer.

De patienter som mest sannolikt har nytta av Aggrastat-behandling är patienter med hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de 3–4 första dagarna efter uppkomst av akuta angina pectoris-symptom, inkluderande t.ex. de som troligen kommer att genomgå tidig perkutan koronarintervention (PCI). Aggrastat är även indicerat för att minska risken för större kardiovaskulära händelser hos patienter med akut hjärtinfarkt (STEMI, dvs. ST-höjningsinfarkt) vilka är planerade för primär PCI (se avsnitt 4.2 samt 5.1).

Aggrastat är avsett för användning med acetylsalicylsyra (ASA) och ofraktionerat heparin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Denna produkt är endast avsedd för användning på sjukhus av specialläkare vana vid behandling av akuta koronara syndrom.

Aggrastat-koncentrat måste spädas före användning.

Aggrastat bör administreras tillsammans med ofraktionerat heparin och oral trombocytagerationshämmare, inkluderande ASA.

Dosering

Hos patienter som behandlas med en tidig invasiv strategi för NSTEMI-ACS men som inte väntas genomgå koronarangiografi under minst 4 timmar och upp till 48 timmar efter diagnos, ges Aggrastat intravenöst med en initial infusionshastighet på 0,4 mikrogram/kg/min i 30 minuter. Efter den initiala infusionen ska behandlingen med Aggrastat fortsätta med en underhållsinfusion med en hastighet om 0,1 mikrogram/kg/min. Aggrastat ska ges i kombination med ofraktionerat heparin (vanligtvis en intravenös bolusdos om 50–60 enheter [E]/kg vid behandlingsstart med Aggrastat och därefter cirka 1 000 E/timme titrerat med utgångspunkt från den aktiverade partiella tromboplastintiden [APT-tid],

vilken bör vara ungefär dubbla normalvärdet), och oral behandling med trombocytageragationshämmare, t.ex. ASA, (se avsnitt 5.1), om det inte är kontraindicerat.

Hos NSTEMI-ACS-patienter som är planerade att genomgå PCI inom fyra timmar efter diagnos eller hos patienter med akut hjärtinfarkt planerade för primär PCI, bör Aggrastat administreras med en initial bolusdos av 25 mikrogram/kg administrerat under 3 minuter åtföljt av underhållsinfusion med 0,15 mikrogram/kg/min under 12–24 timmar och upp till 48 timmar. Aggrastat skall ges i kombination med ofraktionerat heparin (dosering som ovan) och oral trombocytageragationshämmare, t.ex. ASA, (se avsnitt 5.1), om det inte är kontraindicerat.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår njursvikt

Vid svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) bör Aggrastat-dosen minskas med 50 % (se avsnitt 4.4 samt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Aggrastat hos barn < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Tabell 1 kan användas som guide för dosjustering baserat på kroppsvikt:

Aggrastat-koncentrat ska först spädas till samma styrka som Aggrastat-injektionslösning, enligt anvisningarna nedan under *Anvisningar för hantering*.

Tabell 1: Doseringstabell

Kroppsvikt (kg)	0,4 mikrogram/kg/min Dosjustering Flertalet patienter		0,4 mikrogram/kg/min Dosjustering Svår njursvikt		25 mikrogram/kg Bolusjustering Flertalet patienter		25 mikrogram/kg Bolusjustering Svår njursvikt	
	30 minuters initial infusionshastighet (ml/timme)	Infusionshastighet vid underhållsbehandling (ml/timme)	30 minuters initial infusionshastighet (ml/timme)	Infusionshastighet vid underhållsbehandling (ml/timme)	Bolus (ml)	Infusionshastighet vid underhållsbehandling (ml/timme)	Bolus (ml)	Infusionshastighet vid underhållsbehandling (ml/timme)
30–37	16	4	8	2	17	6	8	3
38–45	20	5	10	3	21	7	10	4
46–54	24	6	12	3	25	9	13	5
55–62	28	7	14	4	29	11	15	5
63–70	32	8	16	4	33	12	17	6
71–79	36	9	18	5	38	14	19	7
80–87	40	10	20	5	42	15	21	8
88–95	44	11	22	6	46	16	23	8
96–104	48	12	24	6	50	18	25	9
105–112	52	13	26	7	54	20	27	10
113–120	56	14	28	7	58	21	29	10
121–128	60	15	30	8	62	22	31	11
129–137	64	16	32	8	67	24	33	12
138–145	68	17	34	9	71	25	35	13
146–153	72	18	36	9	75	27	37	13

Start och duration av behandling med Aggrastat

Hos patienter som behandlas med en tidig invasiv strategi för NSTEMI-ACS men som inte väntas genomgå koronarangiografi under minst 4 timmar och upp till 48 timmar efter diagnos, ska Aggrastat ges intravenöst med en initial infusionshastighet på 0,4 mikrogram/kg/min efter diagnos.

Rekommenderad behandlingstid med underhållsinfusion är minst 48 timmar. Infusion av Aggrastat och ofraktionerat heparin kan fortsätta under koronarangiografi och bör bibehållas i minst 12 timmar,

men inte mer än 24 timmar efter angioplastik/aterektomi. När en patient är kliniskt stabil och inga koronara ingrepp planeras av behandlande läkare, ska infusionen avbrytas. Totala behandlingstiden bör ej överskrida 108 timmar.

Om en patient som har fått en diagnos på NSTEMI-ACS och behandlats med en invasiv strategi sedan genomgår koronarangiografi inom 4 timmar efter diagnos, ska Aggrastat ges med en bolusdos av 25 mikrogram/kg intravenöst vid start av PCI med fortsatt infusion under 12–24 timmar och upp till 48 timmar.

Hos patienter med akut hjärtinfarkt som är planerade för primär PCI, bör 25 mikrogram/kg bolusdos påbörjas så snart som möjligt efter diagnos.

Samtidig behandling (ofraktionerat heparin, oral trombocyt aggregationshämmare, inkluderande ASA)
Behandling med ofraktionerat heparin inleds med en intravenös bolusdos om 50–60 E/kg och fortsätts sedan med en underhållsdos på 1 000 E per timme. Heparindosen titreras för att upprätthålla en APT-tid på cirka två gånger normalvärdet.

Om det inte är kontraindicerat, bör alla patienter få behandling med orala trombocyt aggregationshämmare, t.ex. ASA, innan behandling med Aggrastat inleds (se avsnitt 5.1). Denna medicinering bör fortgå åtminstone så länge infusion med Aggrastat pågår.

De flesta studier som undersökt administrering med Aggrastat som ett hjälpmedel vid PCI har använt ASA i kombination med klopidogrel som oral trombocyt aggregationshämmare. Effekten av Aggrastat i kombination med antingen prasugrel eller ticagrelor har inte fastställts i randomiserade kontrollerade studier.

Om angioplastik (PCI) krävs, ska heparintillförseln avbrytas efter PCI, och katetern bör tas bort så snart koagulationen har återgått till den normala, t.ex. när den aktiverade koagulationstiden (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2–6 timmar efter utsättande av heparin).

Administreringssätt

Anvisningar för hantering

Aggrastat koncentrat måste spädas före användning:

1. Dra upp 50 ml från en 250 ml-infusionspåse innehållande steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och ersätt med 50 ml Aggrastat (från en 50 ml-injektionsflaska) vilket ger en koncentration på 50 mikrogram/ml. Omskakas väl före användning.
2. Används enligt ovan givna dosberäkning.

När lösningen och förpackningen så tillåter ska parenterala läkemedel inspekteras med avseende på synliga partiklar och missfärgning före användning.

Aggrastat ska endast ges intravenöst och kan ges genom samma infusionsnål som ofraktionerat heparin.

Det rekommenderas att Aggrastat ges med ett kalibrerat infusionsset och med steril utrustning.

Det är viktigt att säkerställa att inte infusion av den initiala dosen förlängs och att felberäkningar av infusionshastigheten för underhållsdosen baserat på patientens vikt undviks.

4.3 Kontraindikationer

Aggrastat är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller som utvecklat trombocytopeni vid tidigare användning av en GP IIb/IIIa-receptorantagonist.

Eftersom hämning av trombocyttaggregation ökar blödningsrisken är Aggrastat kontraindicerat hos patienter med:

- Anamnes på stroke inom 30 dagar eller tidigare hemorragisk stroke.
- Känd anamnes på intrakraniell sjukdom (t.ex. neoplasm, arteriovenös missbildning, aneurysm).
- Aktiv eller nyligen genomgången (inom de 30 närmaste dagarna före behandling) kliniskt relevant blödning (t.ex. gastrointestinal blödning).
- Malign hypertoni.
- Betydande trauma eller större kirurgiskt ingrepp inom de senaste sex veckorna.
- Trombocytopeni (trombocytantal < 100 x 10⁹/l), trombocytfunktionsstörning.
- Koagulationsstörningar (t.ex. protrombintid > 1,3 gånger normalvärdet eller INR (International Normalized Ratio) > 1,5).
- Svår leversvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Aggrastat bör ej tillföras utan ofraktionerat heparin.

Erfarenheten är begränsad gällande samtidig administrering av Aggrastat med enoxaparin (se avsnitt 5.1 och 5.2). Samtidig administrering av Aggrastat med enoxaparin har satts i samband med en högre frekvens av kutana och orala blödningar, men inte TIMI-blödningar**, jämfört med samtidig administrering av Aggrastat och ofraktionerat heparin. En ökad risk för allvarliga blödningar kan inte uteslutas, särskilt hos patienter som ges ytterligare ofraktionerat heparin i samband med angiografi och/eller perkutan koronar intervention (PCI). Effekten av Aggrastat i kombination med enoxaparin har inte fastställts. Säkerheten och effekten av Aggrastat med andra lågmolekylära hepariner har inte undersökts.

Erfarenhet av användning av tirofibanhydroklorid vid följande sjukdomar och tillstånd är otillräcklig, men en ökad blödningsrisk kan misstänkas. Därför rekommenderas inte tirofibanhydroklorid vid:

- Traumatisk eller utdragen hjärtlungräddning, organbiopsi eller litotripsi inom de senaste 2 veckorna.
- Svårt trauma eller större kirurgiskt ingrepp mer än 6 veckor, men mindre än 3 månader tidigare.
- Aktivt magsår inom de 3 senaste månaderna.
- Okontrollerad hypertoni (> 180/110 mmHg).
- Akut perikardit.
- Aktiv eller känd anamnes på vaskulit.
- Misstänkt aortadissektion.
- Hemorragisk retinopati.
- Ockult blod i faeces eller hematuri.
- Trombolytisk behandling (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av läkemedel som relevant ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.5).

** Större TIMI-blödningar definieras som en hemoglobinminskning > 50 g/l med eller utan ett identifierat blödningsställe, intrakraniell blödning eller hjärttamponad. Mindre TIMI-blödningar definieras som hemoglobinminskning > 30 g/l men ≤ 50 g/l med blödning från ett känt blödningsställe eller spontan stor hematuri, hematemes eller hemoptys. TIMI "minskning utan blödningsställe" definieras som en hemoglobinminskning > 40 g/l men < 50 g/l utan ett identifierat blödningsställe.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av tirofibanhydroklorid hos patienter där trombolytisk behandling är indicerad. Följaktligen ska tirofibanhydroklorid inte användas i kombination med trombolytisk behandling.

Infusion med Aggrastat ska avbrytas omedelbart, om situationer uppstår där trombolytisk behandling krävs (inkluderande akut ocklusion under PCI), eller om patienten måste genomgå en akut koronar bypass-operation (CABG) eller kräver ballongkateter (IABP) i aorta.

Pediatrik population

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av Aggrastat hos barn. Användning av Aggrastat rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Andra försiktighetsmått och åtgärder

Tillräckliga data saknas för upprepad tillförsel av Aggrastat.

Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på blödningar under behandling med Aggrastat. Om behandling av blödning blir nödvändig, bör utsättande av Aggrastat övervägas (se avsnitt 4.9). I händelse av större eller okontrollerbar blödning ska behandling med tirofibanhydroklorid avbrytas omedelbart.

Aggrastat ska användas med speciell försiktighet vid följande tillstånd och hos följande patientgrupper:

- Nyligen genomgången kliniskt relevant blödning (inom mindre än ett år).
- Punktion av ett icke-komprimerbart kärl inom 24 timmar före administrering av Aggrastat.
- Nyligen genomfört epiduralt ingrepp (inklusive lumbalpunktion och ryggmärgsbedövning).
- Svår akut eller kronisk hjärtsvikt.
- Kardiogen chock.
- Milt till måttligt nedsatt leverfunktion.
- Trombocytantal < $150 \times 10^9/l$, känd anamnes på koagulationsrubbnig eller trombocytfunktionsstörningar eller trombocytopeni.
- Hemoglobinkoncentration under 11 g/dl eller hematokrit < 34 %.

Speciell försiktighet bör iakttagas vid samtidig tillförsel av tiklopidin, klopidogrel, adenosin, dipyridamol, sulfipyrazon och prostacyclin.

Doseffekt

Administrering av en bolusdos på 10 mikrogram/kg av tirofiban kunde inte visa att det var lika bra i kliniskt relevanta effektmått vid 30 dagar jämfört med abciximab (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter, kvinnliga patienter och patienter med låg kroppsvikt

Äldre och/eller kvinnliga patienter hade en högre incidens av blödningskomplikationer än yngre respektive manliga patienter. Patienter med låg kroppsvikt hade en högre incidens blödningar än patienter med högre kroppsvikt. Aggrastat ska därför användas med försiktighet till dessa patienter, och heparinets effekt ska noga följas.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier tyder på att risken för blödningar ökar med minskat kreatininclearance och därmed också minskat plasmaclearance av tirofibanhydroklorid. Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) ska därför följas noga med avseende på blödningar under behandling med Aggrastat, och heparinets effekt ska följas noga. Vid svår njursvikt ska doseringen av Aggrastat minskas (se avsnitt 4.2).

Femoralartär linje

Under behandling med Aggrastat föreligger en signifikant ökning i blödningsgraden, speciellt i femoralartärområdet, där katetern förts in. Försiktighet ska iakttagas för att säkerställa att endast den främre kärlväggen av femoralartären punkteras. Artärkatetern kan tas bort när koagulationen återgått

till den normala, dvs, när den aktiverade koagulationstiden (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2–6 timmar efter utsättning av heparin).

Efter borttagande av införingskatetern ska försiktig hemostas säkerställas under noggrann övervakning.

Generell försiktighet

Antalet vaskulära punktioner och intramuskulära injektioner bör minimeras under behandling med Aggrastat. Intravenös tillförsel bör endast göras på ställen där tryck kan anläggas. Alla vaskulära punktionsställen ska dokumenteras och övervakas noga. Användning av urinkatetrar, nasotrakeal intubation och nasogastriska sonder ska kritiskt övervägas.

Kontroll av laboratorievärden

Trombocytantal, hemoglobin och hematokritnivåer bör bestämmas före behandling med Aggrastat liksom inom 2–6 timmar efter behandlingsstart med Aggrastat och minst en gång dagligen därefter så länge behandling pågår (oftare, om tecken på en markant minskning föreligger). Hos patienter som tidigare behandlats med GP IIb/IIIa-receptorantagonister (korsreaktion kan förekomma), bör trombocytantalet genast monitoreras, exempelvis inom den första timmens administrering efter återexponering (se avsnitt 4.8). Om trombocytantalet sjunker under $90 \times 10^9/l$ ska ytterligare trombocytantalräkningar genomföras för att exkludera pseudotrombocytopeni. Om trombocytopeni fastställs, ska behandling med Aggrastat och heparin avbrytas. Patienter ska övervakas med avseende på blödningar och vid behov behandlas för detta (se avsnitt 4.9).

Dessutom bör den aktiverade partiella tromboplastintiden (APT-tid) bestämmas innan behandling och den antikoagulatoriska effekten av heparin bör följas noggrant med upprepade kontroller av APT-tid för att justera dosen därefter (se avsnitt 4.2). Potentiellt livshotande blödningar kan uppstå, speciellt när heparin administreras med andra läkemedel som påverkar hemostasen, exempelvis GP IIb/IIIa-receptorantagonister.

Natriuminnehåll

Aggrastat koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller ungefär 189 mg natrium per 50 ml flaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av flera trombocyttaggregationshämmare ökar risken för blödningar, likaså att kombinera dem med heparin, warfarin och trombolitika. Kliniska och biologiska homeostasparametrar bör regelbundet monitoreras.

Samtidig tillförsel av Aggrastat och ASA ger en större hämning av trombocyttaggregationen än tillförsel av ASA enbart, mätt med *ex vivo*-test av ADP-inducerad trombocyttaggregation. Samtidig tillförsel av Aggrastat och ofraktionerat heparin ökar förlängningen av blödningstiden i en högre utsträckning än för ofraktionerat heparin givet ensamt.

Vid samtidig användning av Aggrastat, ofraktionerat heparin, ASA och klopidogrel var frekvensen blödningar jämförbara med de blödningar som sågs när enbart ofraktionerat heparin, ASA och klopidogrel gavs tillsammans (se avsnitt 4.4 samt 4.8).

Aggrastat förlängde blödningstiden, men tillförsel av Aggrastat och tiklopidin i kombination förlängde dock inte blödningstiden ytterligare.

Samtidig användning av warfarin med Aggrastat och heparin har associerats med en ökad blödningsrisk.

Aggrastat rekommenderas ej vid trombolytisk terapi given samtidigt som eller mindre än 48 timmar före administrering av tirofibanhydroklorid, ej heller rekommenderas Aggrastat vid samtidig tillförsel av läkemedel som ökar risken för blödning i signifikant grad (t.ex. orala antikoagulantia, andra

parenterala GP IIb/IIIa-inhibitorer och dextranlösningar). Tillräcklig erfarenhet av användning av tirofibanhydroklorid vid dessa tillfällen saknas, men en ökad risk för blödning misstänks.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd resultat vid användning av tirofibanhydroklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Aggrastat rekommenderas inte under graviditet om ej absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om tirofibanhydroklorid utsöndras i mjölk hos människa. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska resultat hos djur har visat utsöndring av tirofibanhydroklorid i mjölk (för detaljer se avsnitt 5.3). Risk för nyfödda kan ej uteslutas. Beslut måste tas om amningen eller Aggrastatbehandlingen ska avbrytas med hänsyn till vinsten med amning för barnet och behandlingens vinsten för kvinnan.

Fertilitet

I studier med han- och honråttor som behandlats med olika doser tirofibanhydroklorid påverkades inte fertilitet och reproduktionsförmåga (se avsnitt 5.3). Djurstudier är dock otillräckliga för att dra slutsatser gällande reproduktionstoxicitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen under behandlingen med Aggrastat, när det användes samtidigt med heparin, aspirin eller andra trombocyt aggregationshämmande orala medel, var blödning vilket vanligtvis omfattade lindrig mukokutan blödning eller lindrig blödning vid kateteriseringsstället. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniell, hemorroidal och postoperativ blödning, epiduralhematom i ryggradsregionen, hemoperikardium och pulmonell (alveolär) hemorragi har också rapporterats. Andelen större TIMI-definierad och intrakraniell blödning i de pivotala Aggrastat-studierna var $\leq 2,2$ % respektive $< 0,1$ %. Den allvarligaste biverkningen var blödning med dödlig utgång. I de pivotala studierna förknippades administrering av Aggrastat med trombocytopeni (trombocytantal $< 90\ 000/\text{mm}^3$) och inträffade hos 1,5 % av patienterna som behandlades med Aggrastat och heparin. Incidensen av svår trombocytopeni (trombocytantal $< 50\ 000/\text{mm}^3$) var 0,3 %. De vanligaste biverkningarna, förutom blödning, som förknippades med Aggrastat som gavs samtidigt med heparin var illamående (1,7 %), feber (1,5 %) och huvudvärk (1,1 %).

b. Tabellsammanfattning över biverkningar

Tabell 2 anger biverkningar baserade på erfarenhet från sex dubbelblinda, kontrollerade kliniska studier (inklusive 1 953 patienter som fick Aggrastat plus heparin) samt biverkningar som rapporterats efter marknadsföring. Biverkningarna anges enligt organsystemklass, och är indelade efter frekvenser enligt följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Eftersom spontanrapporter från händelser efter marknadsföring kommer från en population av okänd storlek, är det inte möjligt att fastställa den exakta incidensen för dessa händelser. Frekvensen för dessa biverkningar är därför kategoriserad som okänd.

Tabell 2: Biverkningar i kliniska studier samt efter marknadsföring.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Akut och/eller allvarlig (< 20 000/mm ³) sänkning i trombocytantal.
Immunsystemet				Allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Intrakranialblödning, spinalt epiduralt hematom
Hjärtat				Hemoperikard
Blodkärl	Hematom			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys, epistaxis		Lungblödning (alveolär)
Magtarmkanalen	Illamående	Oral blödning, blödningar i tandkött	Gastrointestinal blödning, hematemes	Retroperitonealblödning
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos			
Njurar och urinvägar		Hematuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber		
Skador, förgiftning och behandlingskomplikationer	Post-operativ hemorragi*	Blödning i bröstna kärl		
Undersökningar	Ockult blod i faeces eller urin	Sänkning av hematokrit- och hemoglobinnivåer, trombocytantal < 90 000/mm ³	Trombocytantal < 50 000/mm ³	

*Primärt relaterat till kateteriseringsställe.

c. Beskrivning av valda biverkningar

Blödning

Både med Aggrastat 0,4 mikrogram/kg/min via infusion och 25 mikrogram/kg bolusdos var frekvensen av komplikationer med större blödningar låg och ökade inte signifikant.

I PRISM-PLUS studien, där Aggrastat 0,4 mikrogram/kg/min användes, var totalincidensen av större blödningar, med TIMI-kriterier, 1,4 % för Aggrastat kombinerat med heparin och 0,8 % för heparin givet ensamt. Incidensen av mindre blödningar, med användande av TIMI-kriterier, var 10,5 % för Aggrastat kombinerat med heparin och 8,0 % för heparin givet ensamt. Andelen patienter som fick transfusion var 4,0 % för Aggrastat i kombination med heparin och 2,8 % för heparin givet ensamt.

Data från ADVANCE-studien visar att antalet blödningar är lågt med bolusdos av Aggrastat på 25 mikrogram/kg och verkar inte vara signifikant högre jämfört med placebo. Det var inga större TIMI-blödningar och inga transfusioner i någon av grupperna. Mindre TIMI blödning med Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos var 4 % jämfört med 1 % hos placeboarmen (p = 0,19).

I ”On-TIME 2-studien” fanns inga signifikanta skillnader i incidens för större TIMI-blödning (3,4 % vs. 2,9 %; p = 0,58) och mindre TIMI-blödning (5,9 % vs. 4,4 %; p = 0,206) mellan Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos och kontrollarmen.

Frekvensen av större TIMI (2,4 % vs. 1,6 %; $p = 0,44$) eller mindre blödning (4,8 % vs. 6,2 %; $p = 0,4$) var inte heller signifikant mellan Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos och standarddos abciximab, vilket jämfördes i MULTISTRATEGY-studien.

Grundat på en bedömning av blödningskomplikationer utförda i samband med en metaanalys ($n = 4\,076$ ACS-patienter), ökar Aggrastat 25 mikrogram/kg-dosen inte frekvensen av större blödningar signifikant, eller trombocytopeni, i jämförelse med placebo. Med hänsyn till prövningarna med Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos i jämförelse med abciximab, visar individuella studieresultat ingen signifikant skillnad i större blödningar mellan de två behandlingstyperna.

Trombocytopeni

Under behandling med Aggrastat inträffade akut minskning av trombocytantalet eller trombocytopeni mer frekvent än i placebogrupper. Dessa minskningar var reversibla efter utsättande av Aggrastat. Akuta och allvarliga minskningar av trombocytantalet (trombocytantal $< 20\,000/\text{mm}^3$) har observerats hos patienter, vilka tidigare inte utvecklat trombocytopeni vid readministrering av GP IIb/IIIa receptorantagonister, och kan vara förknippade med frossbrytningar, låg feber eller blödningskomplikationer.

Analys av studierna som jämförde 25 mikrogram/kg bolusdosen mot abciximab visade en signifikant lägre frekvens trombocytopeni för Aggrastat (0,45 % vs. 1,7 %; OR = 0,31; $p = 0,004$).

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner (exempelvis bronkospasm, urtikaria) inklusive anafylaktiska reaktioner har uppstått under behandlingens början (också under första dagen) och vid readministrering av Aggrastat. I vissa fall sågs också allvarlig trombocytopeni (trombocytantal $< 10\,000/\text{mm}^3$).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktlig överdosering av tirofibanhydroklorid inträffade i de kliniska studierna, upp till 50 mikrogram/kg som en 3 minuters bolusdos eller 1,2 mikrogram/kg/min som initial infusion. Överdoser vid underhållsinfusion med en hastighet upp till 1,47 mikrogram/kg/min har också inträffat.

a) Symptom på överdosering

De vanligast rapporterade symptomen vid överdosering var blödning, oftast slemhinneblödningar och lokala blödningar vid artärpunktionsstället för kardiell kateterisering, men också enstaka fall av intrakraniella blödningar och retroperitoneala blödningar (se avsnitt 4.4 samt 5.1).

b) Behandling

Överdoser av tirofibanhydroklorid ska behandlas i överensstämmelse med patientens status och behandlande läkares bedömning. Om behandling av blödning är nödvändig, ska infusionen av Aggrastat avbrytas. Transfusion av blod och/eller trombocyter bör också övervägas. Aggrastat kan elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blod och blodbildande organ, antikoagulantia, trombocytagerationshämmande medel, exkl heparin, ATC-kod: B01AC17

Verkningsmekanism

Tirofibanhydroklorid (tirofiban) är en icke-peptid antagonist av GP IIb/IIIa-receptorn, en viktig ytreceptor på trombocyter involverad i trombocytagerationen. Tirofiban förhindrar fibrinogen att binda till GP IIb/IIIa-receptorn och blockerar därmed trombocytagerationen.

Tirofiban leder till hämning av trombocytfunktionen, visat genom dess förmåga att hämma *ex vivo* ADP-inducerad trombocytageration och genom att förlänga blödningstiden. Trombocytfunktionen normaliseras inom 8 timmar efter utsättande.

Graden av hämning är parallell med plasmakoncentrationen av tirofiban.

Farmakodynamisk effekt

Vid infusion av tirofiban 0,4 mikrogram/kg/min, i närvaro av ofraktionerat heparin och ASA, gav tirofiban en mer än 70 %-ig (medianvärde 89 %) hämning av *ex vivo* ADP-inducerad trombocytageration hos 93 % av patienterna och förlängde blödningstiden 2,9 gånger under infusion. Hämning uppnåddes snabbt med den 30 minuter långa initiala infusionen och bibehölls så länge infusionen varade.

Vid infusion av tirofiban 25 mikrogram/kg bolusdos (efterföljt av 18–24 timmar underhållsinfusion på 0,15 mikrogram/kg/min), i närvaro av ofraktionerat heparin och oral behandling med trombocytagerationshämmande, gav en ADP-inducerad hämning med i genomsnitt 92–95 % av maximal aggregation 15 till 60 minuter efter påbörjad behandling mätt med ljustransmissionsaggregometri (LTA).

Klinisk effekt och säkerhet

PRISM-PLUS studien

Den dubbelblinda, multicenter, kontrollerade PRISM-PLUS studien jämförde effekten av Aggrastat och ofraktionerat heparin (n = 773) med ofraktionerat heparin (n = 797) hos patienter med instabil angina eller akut icke-Q-vågsinfarkt med långvarig och återkommande anginal smärta eller postinfarktangina, åtföljt av debuterande övergående eller kvarstående ST-T-vågsförändringar eller förhöjda hjärtenzym.

Patienterna randomiserades till

- antingen Aggrastat (30 minuters initial infusion på 0,4 mikrogram/kg/min följt av en underhållsinfusion på 0,10 mikrogram/kg/min) och heparin (bolusdos om 5 000 E, följt av en infusion om 1 000 E/timme titrerat för att bibehålla en aktiverad partiell tromboplastintid [APT-tid] cirka två gånger normalvärdet),
- eller heparin ensamt.

Alla patienter fick ASA om inte kontraindicerat. Studieläkemedlet gavs inom 12 timmar efter den senaste anginaattacken. Patienterna behandlades i 48 timmar, varefter de undergick koronarangiografi och om möjligt angioplastik/aterektomi, medan behandling med Aggrastat fortsatte. Aggrastat infunderades i genomsnitt under 71,3 timmar.

Kombinerat primärt effektmått var förekomst av refraktär ischemi, hjärtinfarkt eller död vid 7 dagar efter behandlingsstart med Aggrastat.

Vid 7 dagar, det primära effektmåttet, var riskreduktionen (RR) 32 % (12,9 % mot 17,9 %) i Aggrastat-gruppen för kombinerat effektmått ($p = 0,004$). Detta representerar en minskning av cirka 50 händelser per 1 000 behandlade patienter. Efter 30 dagar var RR för det sammansatta effektmåttet för död, hjärtinfarkt, refraktär ischemi eller återintagning för instabil angina, 22 % (18,5 % mot 22,3 %; $p = 0,029$). Efter 6 månader var den relativa risken för det sammansatta effektmåttet för död, hjärtinfarkt, refraktär ischemi, återintagning för instabil angina, reducerad med 19 % (27,7 % mot 32,1 %; $p = 0,024$).

För det sammansatta effektmåttet för död eller hjärtinfarkt, vid 7 dagar var RR i Aggrastat gruppen 43 % (4,9 % mot 8,3 %; $p = 0,006$), vid 30 dagar var RR 30 % (8,7 % mot 11,9 %; $p = 0,027$) och vid 6 månader var RR 23 % (12,3 % mot 15,3 %; $p = 0,063$).

Reduktionen av incidensen hjärtinfarkter hos patienter som fick Aggrastat inträffade tidigt under behandling (inom de 48 första timmarna) och denna reduktion bibehölls under 6 månader. Hos de 30 % av patienterna som genomgick angioplastik/aterektomi direkt vid sjukhusinläggning var RR för primär sammansatt effektmått 46 % (8,8 % mot 15,2 %) efter 30 dagar samt 43 % (5,9 % mot 10,2 %) RR för hjärtinfarkt eller död.

Baserat på en säkerhetsstudie, samtidig administrering av Aggrastat (en 30-minuters laddningsdos av tirofiban [0,4 mikrogram/kg/min] följt av en underhållsinfusion på 0,1 mikrogram/kg/min i upp till 108 timmar) med enoxaparin ($n = 315$) jämfördes med samtidig administrering av Aggrastat med ofraktionerat heparin ($n = 210$) till patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-hjärtinfarkt. Patienter som randomiserades till enoxaparingruppen fick en 1,0 mg/kg subkutan injektion av enoxaparin var 12:e timme under minst 24 timmar och maximalt 96 timmar. Patienter som randomiserats till ofraktionerat heparingruppen fick en 5 000 E intravenös bolusdos av ofraktionerat heparin som följdes av en underhållsinfusion om 1000 E per timme i minst 24 timmar och maximalt 108 timmar. Den totala blödningsgraden enligt TIMI var 3,5 % för Aggrastat /enoxaparingruppen och 4,8 % för Aggrastat /ofraktionerat heparingruppen. Trots att det var en signifikant skillnad i frekvens av kutana blödningar mellan de två grupperna (29,2 % i gruppen där enoxaparin byttes till ofraktionerat heparin och 15,2 % i ofraktionerat heparingruppen) så förekom inga större TIMI-blödningar (se avsnitt 4.4) i någon grupp. Effekten av Aggrastat givet tillsammans med enoxaparin har inte fastställts.

PRISM PLUS-studien utfördes då behandlingsstandarden vid akuta koronara syndrom var annorlunda än nuvarande standard med avseende på användningen av orala trombocyt ADP-receptor ($P2Y_{12}$)-antagonister och rutin användningen av intrakoronara stent.

ADVANCE- studien

ADVANCE-studien var designad för att bestämma säkerhet och effekt av Aggrastat 25 mikrogram/kg som bolusdos, jämfört med placebo hos patienter med hög-risk karakteristika inkluderande förekomst av minst en koronarkärlförträngning ≥ 70 % och diabetes, behov av flerkärlsintervention eller akut koronarsyndrom utan ST-höjning (NSTE-ACS) och som behandlades med planerad eller akut perkutan koronarintervention (PCI). Alla patienter fick ofraktionerat heparin, acetylsalicylsyra (ASA) och en laddningsdos av en thienopyridin följt av underhållsbehandling. Totalt 202 patienter randomiserades antingen till Aggrastat (25 mikrogram/kg som bolus intravenöst under 3 minuter följt av en kontinuerlig infusion med 0,15 mikrogram/kg/minut under 24–48 timmar) eller placebo givet omedelbart före PCI.

Det primära effektmåttet var det sammanlagda antalet fall av död, icke-fatal hjärtinfarkt, brådskande revaskularisering av kritisk kärlstenos (uTVR) eller en livräddande antitrombosbehandling med GP IIb/IIIa-hämmare inom en medeluppföljningstid om 180 dagar efter den initiala (index-) interventionen. Säkerhetsmått var stor eller liten blödning definierade enligt TIMI-kriterierna.

I Intention-to-Treat (ITT)-populationen var den kumulativa incidensen av det primära effektmåttet 35 % och 20 % i placebo respektive Aggrastatgruppen (hazard ratio [HR] = 0,51 [95 % konfidensintervall (CI), 0,29–0,88]; $p = 0,01$). Jämfört med placebo sågs en signifikant minskning av

det kombinerade effektmåttet, död, hjärtinfarkt, eller uTVR hos Aggrastat-gruppen (31 % vs. 20 %, HR = 0,57 [95 % CI = 0,99–0,33]; p = 0,048).

EVEREST-studien

EVEREST-studien var en randomiserad öppen prövning som jämförde uppströmladdningsdosen 0,4 mikrogram/kg/min, som påbörjades i hjärtinfarktavdelningen, med Aggrastat 25 mikrogram/kg dosering (bolusdos) eller abciximab 0,25 milligram/kg som påbörjades 10 minuter före PCI. Alla patienter fick dessutom ASA och en tienopyridin. De 93 NSTEMI-patienter som deltog genomgick koronarangiografi och PCI 24–48 timmar efter att de blev inskrivna.

När det gäller de primära mätpunkterna av vävnadsperfusion och utsläpp av troponin, visade resultaten från EVEREST-studien signifikant lägre frekvens av post-PCI TMPG 0/1 (6,2 % mot 20 % respektive 35,5 %; p = 0,015), och förbättrad post-PCI MCE poängindex ($0,88 \pm 0,18$ mot $0,77 \pm 0,32$ respektive $0,71 \pm 0,30$; p < 0,05).

Incidensen av förhöjning av hjärt-troponin I (cTnI) efter PCI var signifikant reducerad hos patienter som behandlats med uppströms-Aggrastat jämfört med 25 mikrogram/kg bolusdos Aggrastat eller abciximab (9,4 % mot 30 % respektive 38,7 %; p = 0,018). Post-PCI cTnI-nivåer var också signifikant minskade med uppström av Aggrastat jämfört med PCI-Aggrastat ($3,8 \pm 4,1$ mot $7,2 \pm 12$; p = 0,015) och abciximab ($3,8 \pm 4,1$ mot $9 \pm 13,8$; p = 0,0002). Jämförelsen mellan PCI-Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos och abciximab visade inga signifikanta skillnader av frekvens av TMPG 0/1 post-PCI (20 % mot 35 %; p = icke signifikant).

On-TIME 2-studien

On-TIME 2-studien var en multicenter, prospektiv, randomiserad, kontrollerad klinisk studie utformad för att bedöma effekten av tidig initial Aggrastat-administrering med 25 mikrogram/kg bolusdos, hos patienter med STEMI planerade för primär PCI. Alla patienter fick ASA, en 600 mg laddningsdos klopido-rel och ofraktionerat heparin. Användningen av bailout-Aggrastat tilläts i enlighet med förutbestämda kriterier. Studien genomfördes i två faser; en pilot, öppen fas (n = 414) följt av en större dubbel-blind fas (n = 984). En gemensam resultatanalys från båda faserna användes för att utvärdera effekten av 25 mikrogram/kg bolusdos jämfört med kontrollarmen genom ett primärt effektmått definierat som 30 dagars MACE-frekvens (död, återkommande MI och uTVR).

I denna gemensamma analys minskade MACE vid 30 dagar signifikant genom en tidig förutbestämd initiering av Aggrastat jämfört med kontrollarmen (5,8 % vs. 8,6 %; p = 0,043). Dessutom fanns en stark trend mot en signifikant minskad dödlighet med Aggrastat med hänsyn tagen till alla dödsorsaker (2,2 % i Aggrastatarmen vs 4,1 % i kontrollarmen; p = 0,051). Vinsten i denna dödlighet berodde i huvudsak på en minskning i hjärtdöd (2,1 % vs. 3,6 %; p = 0,086). Vid ettårsuppföljningen (sekundära effektmåttet) kvarstod skillnaden i dödlighet (3,7 % vs. 5,8 %; p = 0,078 för alla dödsorsaker och 2,5 % vs. 4,4 % i hjärtdöd; p = 0,061).

Patienter som genomgick primär PCI (86 % av studiepopulationen i den gemensamma analysen) visade en signifikant minskning i dödlighet både vid 30 dagar (1,0 % i Aggrastatgruppen vs. 3,9 % i kontrollgruppen; p = 0,001) och efter ett år (2,4 % för Aggrastat vs. 5,5 % för kontrollen; p = 0,007).

MULTISTRATEGY-studien

Multistrategy-studien var en öppen, 2 x 2 faktoriell, multinationell studie, vilken jämförde Aggrastat (n = 372) med abciximab (n = 372), när den användes antingen tillsammans med sirolimus-avgivande (SES) eller vanlig metallstent (BMS), hos patienter med STEMI. Antingen Aggrastat (25 mikrogram/kg-bolus, följt av en infusion med 0,15 mikrogram/kg/min under 18 till 24 timmar) eller abciximab (0,25 mg/kg-bolus, följt av en 12 timmars infusion med 0,125 mikrogram/kg/min) initierades före insättning av artärkatetern under koronarangiografi. Alla patienter fick ofraktionerat heparin, ASA och klopido-rel. Det primära effektmåttet vid läkemedelsjämförelsen var kumulativt ST-segment-upplösning uttryckt som andelen patienter som uppnår minst 50 % återhämtning inom 90 minuter efter den sista ballongvidgningen, och den testade hypotesen att Aggrastat inte är sämre än abciximab med hänsyn till detta effektmått.

I populationen avsedd för behandling var andelen patienter med minst 50 % återhämtning från ST-segment-höjning inte signifikant olika mellan Aggrastat (85,3 %) och abciximab (83,6 %), visande att

Aggrastat inte är sämre än abciximab (RR för Aggrastat vs. abciximab, 1,020; 97,5 % CI, 0,958–1,086; $p < 0,001$ för icke sämre effekt).

Vid 30 dagar var frekvensen av större hjärthändelser (MACE) lika för abciximab och Aggrastat (4,3 % vs. 4,0 %, respektive; $p = 0,85$) och resultaten upprätthölls vid 8 månader (12,4 % vs. 9,9 %, respektive; $p = 0,30$).

I On-TIME 2 och MULTISTRATEGY behandlades patienter med dubbel oral trombocyt-aggregationshämmare bestående av ASA och högdos-klopidogrel. Effekten av Aggrastat i kombination med antingen prasugrel eller ticagrelor har inte visats i randomiserade, kontrollerade prövningar.

Meta-analys av randomiserade prövningar med Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdosen

Resultaten av en meta-analys som utvärderar effekten av Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos versus abciximab (inkluderande 2 213 ACS-patienter, tvärsöver ACS-spektrat, med både NSTEMI och STEMI-patienter) visade inga signifikanta skillnader i OR för död eller MI efter 30 dagar mellan de två produkterna (OR, 0,87 [0,56–1,35]; $p = 0,54$). På samma sätt fanns det inga signifikanta skillnader i 30 dagars dödlighet mellan Aggrastat och abciximab (OR, 0,73 [0,36–1,47]; $p = 0,38$). Dessutom fanns det inga signifikanta skillnader, i död eller MI, mellan Aggrastat och abciximab (OR, 0,84 [0,59–1,21]; $p = 0,35$), i den längsta uppföljningen.

TARGET-studien

I en studie med bolusdos på 10 mikrogram/kg, efterföljt av 0,15 mikrogram/kg/min infusion av Aggrastat, kunde Aggrastat inte visa att det var lika bra som abciximab, och där visade incidensen av det sammanlagda primära effektmåttet (död, hjärtinfarkt eller uTVR vid 30 dagar) att abciximab var signifikant mer effektiv på kliniskt relevanta händelser, med 7,6 % hos Aggrastat-gruppen och 6,0 % hos abciximabgruppen ($p = 0,038$), vilket huvudsakligen var p.g.a. en signifikant ökning av incidensen av hjärtinfarkt vid 30 dagar (6,9 % respektive 5,4 %; $p = 0,04$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Tirofiban binds inte starkt till plasmaproteiner och proteinbindningen är koncentrationsoberoende i området 0,01–25 mikrogram/ml. Den fria fraktionen i humanplasma är 35 %.

Distributionsvolymen av tirofiban vid steady state är cirka 30 liter.

Metabolism

Försök med ^{14}C -märkt tirofiban visade att radioaktiviteten i urin och faeces kom främst från oförändrat tirofiban. Radioaktiviteten i plasma kom huvudsakligen från oförändrat tirofiban (upp till 10 timmar efter tillförelse). Dessa data tyder på begränsad metabolisering av tirofiban.

Eliminering

Efter intravenös tillförelse av ^{14}C -märkt tirofiban givet till friska personer återfanns 66 % av radioaktiviteten i urinen och 23 % i faeces. Totalt återfanns cirka 91 % av radioaktiviteten. Renal och biliär utsöndring bidrar signifikant till elimineringen av tirofiban.

Hos friska personer är plasmaclearance för tirofiban cirka 250 ml/min. Renalt clearance är 39–69 % av plasmaclearance. Halveringstiden är cirka 1,5 timme.

Kön

Plasmaclearance av tirofiban hos patienter med kranskärlssjukdom är lika för män och kvinnor.

Äldre patienter

Plasmaclearance av tirofiban är cirka 25 % lägre hos äldre patienter (> 65 år) med kranskärlssjukdom i jämförelse med yngre patienter (≤ 65 år).

Etnisk tillhörighet

Ingen skillnad i plasmaclearance fanns mellan olika etniska grupper.

Kranskärslsjukdom

Hos patienter med instabil angina pectoris eller icke-Q-vågsinfarkt var plasmaclearance cirka 200 ml/min, renalt clearance var 39 % av plasmaclearance. Halveringstiden var cirka 2 timmar.

Nedsatt njurfunktion

I kliniska studier visade patienter med nedsatt njurfunktion ett minskat plasmaclearance av tirofiban beroende på graden av försämring av kreatininclearance. Hos patienter med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, inklusive hemodialyspatienter, minskade plasmaclearance av tirofiban i en kliniskt relevant omfattning (över 50 %) (se avsnitt 4.2). Tirofiban elimineras vid hemodialys.

Leversvikt

Det finns inga tecken på en kliniskt relevant reduktion av plasmaclearance av tirofiban hos patienter med mild till måttlig leversvikt. Inga data finns om patienter med svår leversvikt.

Effekten av andra läkemedel

Plasmaclearance för tirofiban hos patienter som fick ett av nedanstående läkemedel jämfördes med patienter som inte fick det läkemedlet i en subgrupp av patienter (n = 762) i PRISM-studien. Följande läkemedel hade ingen större (> 15 %) effekt på plasmaclearance för tirofiban: acebutolol, paracetamol, alprazolam, amlodipin, salicylater, atenolol, bromazepam, kaptopril, diazepam, digoxin, diltiazem, natriumdokusat, enalapril, furosemid, glibenklamid, ofraktionerat heparin, insulin, isosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrater, oxazepam, kaliumklorid, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat och temazepam.

Farmakokinetiken och farmakodynamiken undersöktes för Aggrastat givet tillsammans med enoxaparin (1 milligram/kg subkutant var 12:e timme) och jämfördes med Aggrastat givet tillsammans med ofraktionerat heparin. Det fanns ingen skillnad i clearance av Aggrastat mellan de två grupperna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Fertilitet och reproduktionsförmåga påverkades inte i studier med han- och honråttor som gavs tirofibanhydrklorid intravenöst i upp till 5 mg/kg/dag. Dessa doser är uppskattningsvis 22-faldigt högre än den högsta rekommenderade dagliga dosen till människa.

Djurstudier är dock otillräckliga för att utvärdera reproduktionstoxicitet hos människa.

Tirofiban passerar placenta hos råttor och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumcitratdihydrat

Citronsyra, vattenfri

Vatten för injektionsvätskor

Koncentrerad saltsyra och/eller natriumhydroxid (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibilitet har setts med diazepam. Därför bör Aggrastat och diazepam inte administreras via samma intravenösa slang.

Inga inkompatibiliteter har setts med Aggrastat och följande intravenösa beredningar: atropinsulfat, dobutamin, dopamin, adrenalinhydroklorid, furosemid, heparin, lidokain, midazolamhydroklorid, morfinsulfat, nitroglycerin, kaliumklorid, propranololhydroklorid och famotidin-injektion

6.3 Hållbarhet

5 år.

Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv ska den spädda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringsförhållandena användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas. Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsinstruktioner efter spädning för infusionslösning, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml typ I injektionsflaska av glas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Aggrastat koncentrat till infusionsvätska måste spädas före användning. Se avsnitt 4.2.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Correvio
15 rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13763

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.9.1999

Datum för den senaste förnyelsen: 27.1.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.11.2021