

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AGGRASTAT™\* διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1 ml αέαέγιάδιò áέα áíäïöëÝâέα Ýã÷ðç ðãñέÝ÷áέ 56 micrograms  
 tirofiban hydrochloride monohydrate, έóíäýíáíï ìá 50 micrograms  
 tirofiban.

Άέα ðá Ýέäï÷á, äéÝðá ëÞìá 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

ΆέÜëðìá áέα áíäïöëÝâέα Ýã÷ðç.

ΆέαðáíÝò, Ü÷ñùìì ððéíü äéÜëðìá

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το AGGRASTAT ενδείκνυται για πρόληψη στη πρώιμο φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα - Q με το τελευταίο επεισόδιο θωρακικού άλγους να έχει συμβεί στις προηγούμενες 12 ώρες, με αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και/ή με αύξηση των καρδιακών ενζύμων.

Οι ασθενείς που, πιθανότατα, ωφελούνται από τη θεραπεία με AGGRASTAT, είναι εκείνοι που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να υποστούν έμφραγμα του μυοκαρδίου τις πρώτες 3-4 ημέρες μετά την έναρξη οξέων συμπτωμάτων στηθάγχης, περιλαμβανομένων για παράδειγμα αυτούς που πιθανόν να υποβληθούν σε πρώιμη αγγειοπλαστική (PTCA) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Το AGGRASTAT προορίζεται για χορήγηση μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το φάρμακο είναι μόνο για νοσοκομειακή χρήση, από εξειδικευμένους ιατρούς, που έχουν εμπειρία στη θεραπεία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Το AGGRASTAT χορηγείται ενδοφλεβίως με αρχικό ρυθμό έγχυσης 0,4 µg/kg/min για 30 λεπτά. Στο τέλος της αρχικής έγχυσης, η χορήγηση του AGGRASTAT πρέπει να συνεχιστεί με έγχυση συντήρησης και ρυθμό 0,1 microgram/kg/min. Το AGGRASTAT πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, (συνήθως ενδοφλέβια ώση (bolus) 5000 μονάδες (U) με την έναρξη της θεραπείας με AGGRASTAT, στη συνέχεια 1000 U ανά ώρα, που ρυθμίζεται με βάση τον ενεργοποιημένο χρόνο θρομβοπλαστικής (APTT), ο οποίος θα πρέπει να είναι περίπου διπλάσιος της φυσιολογικής τιμής) και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) (βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, μελέτη PRISM-PLUS), εκτός και εάν αντενδείκνυται.

\* Στο κείμενο που ακολουθεί AGGRASTAT σημαίνει "AGGRASTAT διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση".

Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Άοεάίαβò ιά οίαάñƆ ιάοñέεƆ áíáδÛñεάέá

Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) η δόση του AGGRASTAT θα πρέπει να ελαττώνεται κατά 50 % (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο ακόλουθος πίνακας δίδεται σαν οδηγός για την ρύθμιση της δόσης με βάση το βάρος.

Βάρος Ασθενούς (kg)	Για τους περισσότερους ασθενείς		Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια	
	30 min αρχικός ρυθμός έγχυσης (ml/hr)	Ρυθμός έγχυσης για συντήρηση (ml/hr)	30 min αρχικός ρυθμός έγχυσης (ml/hr)	Ρυθμός έγχυσης συντήρησης (ml/hr)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

Έναρξη και διάρκεια της θεραπείας με AGGRASTAT

Οι εάέγδαñι εά άβίαέ οί AGGRASTAT ιά ÷íñçāçεάβ áíδùò 12 ùñbí ιάδÛ òí òάέάδòάβι áδάέóüäéí òççèÛā÷çò. Ç òðíέóðñíáíç äéÛñεάέá εάñάδάβáò ðñÝðáé ιά άβίαέ òíδèÛ÷έóðíí 48 ðñάò. Ç Ýā÷ðóç AGGRASTAT εάέ òç ìç εéάóíáðíδíέçíÝíçò çðáñβίçò ìðíñάβ ιά òðíā÷έóéάβ εάδÛ òç äéÛñεάέá òç òðáðáíέíñάðβáò εάέ ðñÝðáé ιά äéάðçñçεάβ äéá 12 ðñάò òíδèÛ÷έóðíí εάέ ù÷é ðáñέóóüðáñι áδÛ 24 ðñάò ιάδÛ òçí áääáéíðéάóðééƆ/ áεçñüíáðáéðííƆ. Ìðáí ì áóéáíƆò òðáéáñíδíέçéάβ éééíééÛ εάέ ááí ðñíáñáííáððáðáé áδÛ òíí εáñÛðííðá εάðñü éÛðíéá òðáðáíέáβá ðáñáíááóééƆ äéáéééáðβá, ç Ýā÷ðóç ðñÝðáé ιά äéáéüððáðáé.Ç òðííéééƆ äéÛñεάέá òçò εάñάδάβáò áá εά ðñÝðáé ιά íáðáñÛóáé òéò 108 ðñάò.

Ταυτόχρονη θεραπεία (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ASA)

Η θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη αρχίζει με i.v. bolus 5000 U και συνεχίζεται με έγχυση συντήρησης 1000 U την ώρα. Η δόση της ηπαρίνης ρυθμίζεται ώστε το APTT να διατηρείται σε τιμή περίπου διπλάσια της φυσιολογικής.

Όλοι οι ασθενείς, εκτός εάν αντενδείκνυται, πρέπει να λάβουν από το στόμα ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) πριν την έναρξη της χορήγησης του AGGRASTAT (βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, μελέτη PRISM-PLUS). Η χορήγηση του φαρμάκου αυτού πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον για όλη τη διάρκεια της έγχυσης του AGGRASTAT.

Αύτι ÷ñāéáóèāβ āāāāéīðéáóóéēβ (PTCA), ς ςδāñβίς δñÝðāé íá äéáéīðāβ íāðÛ ðçí PTCA éáé ðá èçēÛñéá ðīð éáéāðçñéáóíīý íá áóáéñāéīýí ìüééð ç ðçéðééüðçðá ðīð áβιáðīð ððáíýéèāé óðī ððóéíēīāééü ð.÷, üðáí ì áíñāīðīéçīýíīð ÷ñüíīð ðβίςð (ACT) āβιáé íéēñüðāñīð áðü 180 äāððāñüèāððá (óðīβèùð 2-6 βñāð íāðÛ ðç äéáéīðβ ðçð çδāñβίςð).

### **İäçāβāð äéá ðç ÷ñβóç**

Μην παίρνετε διάλυμα απευθείας από τη σακκούλα με σύριγγα.

### **Οδηγίες για χρήση του περιέκτη IntraVia\*\***

Ανοίγμα: Τραβήξτε την συσκευασία από αλουμινοφύλλο ή το πλαστικό προστατευτικό κάλυμμα για τη σκόνη στην κάτω πλευρά και πάρτε τον περιέκτη IntraVia™. Μπορεί να παρατηρηθεί κάποια θολερότητα στο πλαστικό λόγω απορρόφησης υγρασίας κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν επηρεάζει την ποιότητα του διαλύματος ή την ασφάλεια. Η θολερότητα θα μειώνεται σταδιακά. Ελέγξτε για μικροσκοπικές διαρροές πιέζοντας την εσωτερική σακκούλα δυνατά. Εάν βρεθούν διαρροές, πετάξτε το διάλυμα καθώς η στειρότητα μπορεί να έχει επηρεασθεί.

Μην το χρησιμοποιείτε παρά μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές και το κλείσιμο είναι ανέπαφο.

Μην προσθέτετε συμπληρωματικά φάρμακα ή μην παίρνετε διάλυμα απευθείας από τη σακκούλα με σύριγγα.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Μην χρησιμοποιείτε πλαστικά δοχεία σε συνδέσεις σε σειρά. Τέτοιου είδους σύνδεση μπορεί να οδηγήσει σε αέρια εμβολή λόγω του υπολειμματικού αέρα που πάρθηκε από το αρχικό δοχείο προτού η χορήγηση του υγρού από το δεύτερο δοχείο ολοκληρωθεί.

### Προετοιμασία για χορήγηση

1. Κρεμάστε τον περιέκτη από το σιδερένιο στήριγμα.
2. Απομακρύνετε την πλαστική προφύλαξη από το εξωτερικό στο κάτω μέρος του περιέκτη.
3. Άίρððā ðī óýðçíā ÷īñβāçðçð. Óðīāīðéāððéāβðā ðéð áíáéððééýð ìäçāβāð ðīð óðīīāāýīðī ðī óýðçíā.

Χρησιμοποιήστε σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα δοσολογίας.

İðīð ðī äéÛéðíā éáé ì ðāñéýéðçð ðī āðéðñýðīðī, ðá ðāñāíðāñéēβð ÷īñçāīýíāíā üÛñiāéā ðñéí áðü ðç ÷ñβóç, δñÝðāé íá äéýā÷īíðāé āéá ìñāðÛ óüíāðβāéá β áðī÷ñüíāðéóíü.

Το AGGRASTAT πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ενδοφλεβίως και μπορεί να χορηγηθεί με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μέσω του ίδιου σωλήνα έγχυσης.

Συνιστάται το AGGRASTAT να χορηγείται με ρυθμιζόμενη συσκευή έγχυσης χρησιμοποιώντας αποστειρωμένο εξοπλισμό.

Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν θα παραταθεί η έγχυση της αρχικής δόσης και ότι, θα αποφευχθούν λάθος υπολογισμοί στους ρυθμούς έγχυσης για τη δόση συντήρησης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.

\*\* Εμπορικό σήμα της Baxter International, Inc.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το AGGRASTAT αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι υπερευαίσθητοι στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του προϊόντος ή σε αυτούς που αναπτύσσουν θρομβοκυτταροπενία κατά τη διάρκεια προηγούμενης χρήσης ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα GP IIb/IIIa.

Επειδή η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγία, το AGGRASTAT αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ερόδιñέέü äãêäöáέέέéíý äðáέéíäβið ðέò ðñiçäiýiáíáð 30 çìÝñáð Æ iðíéíäβðiðä éóðiñέέü áéiññäáέέéíý äãêäöáέέéíý äðáέéíäβið .
  - Γνωστό ιστορικό ενδοκρανιακής νόσου (π.χ. νεόπλασμα, αρτηριοφλεβική δυσπλασία, ανεύρυσμα).
  - Ενεργό ή πρόσφατη (μέσα στις προηγούμενες 30 ημέρες από τη θεραπεία), κλινικά σημαντική αιμορραγία (π.χ γαστρεντερική αιμορραγία).
  - Κακοήθη υπέρταση.
  - Τραύμα ή μείζονα παρεμβατική εγχείρηση τις τελευταίες έξη εβδομάδες.
  - Θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/mm<sup>3</sup>), διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.
  - Διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. χρόνος προθρομβίνης > 1,3 φορές του φυσιολογικού ή INR > 1,5).
  - Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση του AGGRASTAT μόνο του χωρίς μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη δεν συνιστάται.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την ταυτόχρονη χορήγηση AGGRASTAT με εποχαπαρίν (βλ. επίσης 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Η ταυτόχρονη χορήγηση AGGRASTAT με εποχαπαρίν σχετίζεται με υψηλότερης συχνότητας επεισόδια αιμορραγίας από το δέρμα και το στόμα, αλλά όχι με αιμορραγίες της θρομβόλυσης κατά το έμφραγμα του μυοκαρδίου (TIMI\*\*\*), σε σύγκριση με την ταυτόχρονη χορήγηση του AGGRASTAT με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Αυξημένος κίνδυνος σοβαρών επεισοδίων αιμορραγίας, που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χορήγηση του AGGRASTAT με εποχαπαρίν, δεν μπορεί να αποκλεισθεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται επιπλέον μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε συσχετισμό με αγγειογραφία και/ή PCI.

Η αποτελεσματικότητα του AGGRASTAT σε συνδυασμό με το εποχαπαρίν δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του AGGRASTAT με άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, δεν έχει διερευνηθεί.

\*\*\* : Μείζονες αιμορραγίες κατά τα κριτήρια TIMI ορίζονται ως πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης > 50g/l με ή χωρίς εντοπισμένο σημείο αιμορραγίας ή ενδοκρανιακή αιμορραγία ή ο καρδιακός επιποματισμός .

Ήσσονος σημασίας αιμορραγίες κατά τα κριτήρια TIMI ορίζονται ως πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης > 30g/l αλλά ≤50 g/l με αιμορραγία από εντοπισμένο σημείο ή αυτόματη μακροσκοπική αιματουρία, αιματέμεση, ή αιμόπτυση.

Αιμορραγίες κατά τα κριτήρια TIMI « χωρίς κάποιο σημείο » ορίζονται ως πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης > 40g/l αλλά < 50 g/l χωρίς εντοπισμένο σημείο αιμορραγίας.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του tirofiban hydrochloride στις ακόλουθες ασθένειες και καταστάσεις, αν και υπάρχει υποψία για αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, το tirofiban hydrochloride δεν συνιστάται σε:

- Τραυματική ή παρατεταμένη καρδιοπνευμονική ανάνηψη, βιοψία οργάνου ή λιθοτριψία εντός των τελευταίων 2 εβδομάδων
- Σοβαρό τραύμα ή μεγάλη εγχείρηση > 6 εβδομάδες αλλά < 3 μήνες πριν
- Ενεργό πεπτικό έλκος εντός των 3 τελευταίων μηνών
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση (> 180/110 mm Hg)
- Οξεία περικαρδίτιδα
- Ενεργό ή με γνωστό ιστορικό αγγειίτιδα
- Υποπτη ανάπτυξη ανευρύσματος
- Αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια
- Μικροσκοπική αιμορραγία στα κόπρανα ή αιματουρία
- Θρομβολυτική θεραπεία (4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης )
- Ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία σε σημαντικό βαθμό (4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης ) (

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με το tirofiban hydrochloride σε ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται θρομβολυτική θεραπεία (π.χ. οξύ διατοχωματικό έμφραγμα μυοκαρδίου με νέα παθολογικά επάρματα - Q ή ανάσπαση του διαστήματος ST, αποκλεισμό αριστερού σκέλους στο ΗΚΓ). Ως εκ τούτου, η χρήση του tirofiban hydrochloride δεν συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η έγχυση του AGGRASTAT πρέπει να σταματάει αμέσως σε περιστάσεις που κάνουν απαραίτητη τη θρομβολυτική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας κατά τη διάρκεια PTCA) ή ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε επείγουσα επέμβαση παράκαμψης των στεφανιαίων αγγείων (CABG) ή απαιτείται ενδοαρτηριακή αντλία με μπαλόνι.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη χορήγηση του AGGRASTAT σε ασθενείς στους οποίους διεξάγεται επείγουσα PTCA.

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με AGGRASTAT στα παιδιά, ως εκ τούτου το AGGRASTAT δεν συνιστάται σ' αυτά.

#### Άλλες προληπτικές επισημάνσεις και μέτρα

Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία σχετικά με την επαναχορήγηση AGGRASTAT.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AGGRASTAT. Εάν είναι απαραίτητη θεραπεία για την αιμορραγία, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της χορήγησης AGGRASTAT (βλέπε επίσης παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία). Σε περιπτώσεις μεγάλων ή μη ελεγχόμενων αιμορραγιών, το tirofiban hydrochloride πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Το AGGRASTAT πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή στις ακόλουθες καταστάσεις και ομάδες ασθενών:

- Πρόσφατη, κλινικά σημαντική αιμορραγία (λιγότερο από ένα έτος πριν)

- Παρακέντηση σε μη συμπίεστο αγγείο 24 ώρες πριν τη χορήγηση AGGRASTAT
- Πρόσφατη επισκληρίδιος διαδικασία ( περιλαμβάνονται οσφυϊκή παρακέντηση και ραχιαία αναισθησία)
- Σοβαρή οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιογενές σόκ
- Ηπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια
- Αριθμός αιμοπεταλίων < 150.000/mm<sup>3</sup>, γνωστό ιστορικό παθολογικής πήξης αίματος ή διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων ή θρομβοκυτοπενία
- Συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 11 g/dl ή αιμοτοκρίτη < 34 %.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με ticlopidine, clopidogrel, adenosine, dipyridamole, sulfinpyrazone και prostacyclin.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς, γυναίκες και ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος

Ηλικιωμένοι ασθενείς και/ή γυναίκες, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών από νεότερους ή άνδρες ασθενείς, αντίστοιχα. Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση αιμορραγίας από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος. Για τους λόγους αυτούς το AGGRASTAT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και να παρακολουθείται προσεκτικά η επίδραση της ηπαρίνης.

#### Υπάρχει ένδειξη από κλινικές μελέτες ότι ο κίνδυνος για αιμορραγία αυξάνεται με τη μείωση της

κάθαρσης της κρεατινίνης που επίσης οδηγεί σε μειωμένη απομάκρυνση του tirofiban στο πλάσμα. Ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min) πρέπει επομένως να παρακολουθούνται προσεκτικά για αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AGGRASTAT και πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η επίδραση της ηπαρίνης. Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η δόση του AGGRASTAT πρέπει να μειώνεται (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης)

#### Καθετηριασμός μηριαίας αρτηρίας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AGGRASTAT υπάρχει σημαντική αύξηση, στις αιμορραγίες, ειδικά στην περιοχή της μηριαίας αρτηρίας όπου εισάγεται το θηκάρι του καθετηριασμού. Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να διασφαλίζεται η παρακέντηση μόνο του προσθίου τμήματος της μηριαίας αρτηρίας. Τα αρτηριακά θηκάρια μπορούν να αφαιρεθούν όταν η ηθικτικότητα του αίματος επανέλθει στο φυσιολογικό, π.χ. όταν ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης του αίματος (ACT) είναι μικρότερος από 180 δευτερόλεπτα, (συνήθως 2-6 ώρες μετά τη διακοπή της ηπαρίνης).

Μετά την απομάκρυνση του θηκαριού, πρέπει να εξασφαλίζεται προσεκτική αιμόσταση κάτω από στενή παρακολούθηση.

#### Ο αριθμός των αρτηριακών και φλεβικών παρακεντήσεων, καθώς και των ενδομυϊκών ενέσεων θα

πρέπει να περιορισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AGGRASTAT. Όταν γίνεται I.V. χορήγηση, η παρακέντηση πρέπει να γίνεται σε συμπίεστά μέρη του σώματος. Όλα τα αρτηριακά τμήματα που διατρύπονται θα πρέπει να καταγράφονται και να παρακολουθούνται στενά. Η χρήση ουροκαθετήρων, ρινοτραχειακών διασωληνώσεων και ρινογαστρικών σωλήνων πρέπει να αποφασίζεται με προσοχή.

#### Παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη πρέπει να προσδιορίζονται πριν τη θεραπεία με AGGRASTAT καθώς και εντός 2-6 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας με AGGRASTAT και ακολούθως τουλάχιστον μία φορά ημερησίως ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία (ή πιό συχνά εάν υπάρχει ένδειξη σημαντικής μείωσης αυτών). Στους ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως ανταγωνιστές των υποδοχέων GP IIb/IIIa (μπορεί να εμφανισθεί

διασταυρούμενη αντίδραση) θα πρέπει ο αριθμός των αιμοπεταλίων να παρακολουθείται αμέσως ,για παράδειγμα κατά την πρώτη ώρα της χορήγησης μετά την επανέκθεση(βλ. επίσης 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω από 90.000/mm<sup>3</sup>, πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μετρήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων ώστε να αποκλεισθεί ψευδοθρομβοκυταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί θρομβοκυταροπενία, το AGGRASTAT και η ηπαρίνη πρέπει να διακοπούν. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση αιμορραγίας και να ακολουθούν αγωγή εάν είναι απαραίτητο (βλέπε επίσης παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία).

Επιπρόσθετα, ο ενεργοποιημένος χρόνος θρομβοπλαστικής (APTT) θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν τη θεραπεία και οι αντιπηκτικές ιδιότητες της ηπαρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά επαναλαμβάνοντας τους προσδιορισμούς του APTT και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης ). Είναι πιθανή τυχόν αιμορραγία απειλητική για τη ζωή,ειδικά όταν η ηπαρίνη χορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση,όπως οι ανταγωνιστές του υποδοχέα GP IIb/ IIIa.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χορήγηση πολλών αναστολέων συγκόλλησης των αιμοπεταλίων αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας , όπως και ο συνδυασμός τους με ηπαρίνη, βαρφαρίνη και θρομβολυτικά. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά όλες οι κλινικές και βιολογικές παράμετροι της αιμόστασης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση AGGRASTAT και ASA (ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ασπιρίνη ) αυξάνει την αναστολή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με την χορήγηση ASA μόνο, όταν μετράται με την ex vivo, επαγόμενη από τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Η ταυτόχρονη χορήγηση AGGRASTAT και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, παρατείνει το χρόνο ροής σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μόνο.

Με την ταυτόχρονη χρήση AGGRASTAT, μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ASA υπήρχε μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγιών σε σύγκριση με τη χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ASA μαζί (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Η χορήγηση του AGGRASTAT παρέτεινε το χρόνο ροής, ωστόσο η συνδυασμένη χορήγηση AGGRASTAT και ticlopidine δεν επηρέασε επιπρόσθετα το χρόνο ροής.

Σε δόση 360 mg ημερησίως AGGRASTAT σε ασθενείς με διαβήτη, η επίπτωση αιμορραγιών δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη που παρατηρείται με τη χορήγηση placebo.

Το AGGRASTAT δεν συνιστάται να χορηγείται με θρομβολυτική θεραπεία , ταυτόχρονα ή λιγότερο από 48 ώρες πριν τη χορήγηση του tirofiban hydrochloride ή ταυτόχρονα με φάρμακα που αυξάνουν το κίνδυνο αιμορραγίας σε σημαντικό βαθμό ( π.χ αντιπηκτικά από το στόμα , άλλοι περεντερικοί αναστολείς GPIIb/IIIa και διαλύματα δεξτράνης). Υπάρχει ανεπαρκής εμπειρία με τη χορήγηση tirofiban hydrochloride σ' αυτές τις συνθήκες, παρότι υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για εγκυμοσύνες που να έχουν εκτεθεί σε tirofiban hydrochloride.Οι μελέτες με πειραματόζωα παρέχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση στην εγκυμοσύνη, εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την μετά τη γέννηση ανάπτυξη. Το AGGRASTAT δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το AGGRASTAT εκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά είναι γνωστό ότι εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων.Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο

βρέφος που θηλάζει, πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για το εάν το AGGRASTAT επιδρά αρνητικά στην ικανότητα για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Αιμορραγία

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια αιτιολογικά σχετιζόμενη με τη θεραπεία με AGGRASTAT (χρησιμοποιούμενο ταυτόχρονα με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ASA) ήταν αιμορραγία, η οποία ήταν συνήθως ήπιας φύσης.

Στη μελέτη PRISM-PLUS, η συνολική συχνότητα μείζονος αιμορραγίας, χρησιμοποιώντας τα TIMI-κριτήρια (που ορίζεται ως πτώση της αιμοσφαιρίνης > 50 g/l με προσδιορισμένη ή όχι θέση, ενδοκρανιακή αιμορραγία ή καρδιακός επιπωματισμός) σε ασθενείς που εθεραπεύοντο με AGGRASTAT σε συνδυασμό με ηπαρίνη δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου. Η συχνότητα της μείζονος αιμορραγίας χρησιμοποιώντας τα TIMI κριτήρια ήταν 1.4 % για το AGGRASTAT σε συνδυασμό με ηπαρίνη και 0.8 % για την ομάδα ελέγχου (η οποία ελάμβανε ηπαρίνη). Η συχνότητα ελάσσονος αιμορραγίας σύμφωνα με τα TIMI-κριτήρια (που ορίζεται ως πτώση της αιμοσφαιρίνης > 30 g/l με αιμορραγία από εντοπισμένη θέση, αυτόματη μακροσκοπική αιματουρία, αιματέμεση ή αιμόπτυση) ήταν 10,5 % για το AGGRASTAT σε συνδυασμό με ηπαρίνη και 8,0 % για την ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρχαν αναφορές ενδοκρανιακής αιμορραγίας με το AGGRASTAT σε συνδυασμό με ηπαρίνη ή στην ομάδα ελέγχου. Η συχνότητα οπισθοπεριτοναϊκής αιμορραγίας που αναφέρθηκε για το AGGRASTAT σε συνδυασμό με ηπαρίνη ήταν 0,0 % και 0,1 % για την ομάδα ελέγχου. Το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος (περιλαμβανομένων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, κρυσταλλικού ολικού αίματος και αιμοπεταλίων) ήταν 4,0 % για το AGGRASTAT και 2.8 % για την ομάδα ελέγχου.

Το AGGRASTAT όταν δόθηκε με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ASA συνδέθηκε με γαστρεντερική, αιμορροϊδική και μετεγχειρητική αιμορραγία, επίσταξη, αιμορραγίες ούλων και επιφανειακή δερματορραγία όπως και αιμορραγία διαπίδυσης στην περιοχή των σημείων των ενδοαγγειακών παρακεντήσεων (π.χ με καρδιακό καθετήρα) αξιοσημείωτα πιο συχνά σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και την ASA μόνο.

##### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μη συνδεδεμένες με αιμορραγία

Οι περισσότεροι συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ποσοστό μεγαλύτερο από 1 %) συνδεδεμένες με το AGGRASTAT όταν χορηγείται μαζί με ηπαρίνη, εκτός της αιμορραγίας, ήταν ναυτία (1,7 %), πυρετός (1,5 %) και κεφαλαλγία (1,1 %). Ναυτία, πυρετός και κεφαλαλγία εμφανίστηκαν σε ποσοστά 1,4 %, 1,1 % και 1,2 %, αντιστοίχως, στην ομάδα ελέγχου.

Οι διότι οδύ ούι ις-ό÷άδθεαυιλαιύι ιά άέιιññάάβά άιάδθεέγίςδύι άιάññάέρι βδάί οθρευδαñι όδέο άδιάβεάδ (όά όγθεñέος ιά οϊδδ Üiañάδ) έάέ όά ιάάάέγδαñιδδ όά ρεέέβά άόεάιάβδ (όά όγθεñέος ιά ιέεñυδαñιδδ όά ρεέέβά άόεάιάβδ). Ύόδύοι, όά διότι οδύ ούι ις-ό÷άδθεαυιλαιύι ιά άέιιññάάβά άιάδθεέγίςδύι άιάññάέρι όά άδδιγδ οϊδδ άόεάιάβδ βδάί όδαεñβόείά άέα οçi iüää "AGGRASTAT ιά ρδαñβίς" έάέ οçi iüää "ϕδαñβίς iüii".

[Συχνές : (>1/100,<1/10)

**Νευρικό σύστημα και ψυχιατρικές διαταραχές:**

Συχνές : κεφαλαλγία

**Γαστρεντερικές διαταραχές:**

Συχνές : ναυτία





απομακρυνθεί με αιμοδιάλυση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

#### ATC-Code: B01A C17

Το tirofiban hydrochloride είναι ένας μη πεπτιδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα GP IIb/IIIa, ενός σημαντικού επιφανειακού υποδοχέα των αιμοπεταλίων που εμπλέκεται στη συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Το tirofiban hydrochloride εμποδίζει το ινωδογόνο να συνδεθεί με τον υποδοχέα GP IIb/IIIa και έτσι εμποδίζει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων.

Το tirofiban hydrochloride οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, που τεκμηριώνεται από την ικανότητα του να αναστέλει, *ex-vivo*, την επαγόμενη από τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) συνάθροιση των αιμοπεταλίων και να παρατείνει το χρόνο ροής (BT). Η λειτουργία των αιμοπεταλίων επανέρχεται στην αρχική εντός 8 ωρών μετά τη διακοπή.

Η έκταση αυτής της αναστολής προχωρά παράλληλα με τη συγκέντρωση του tirofiban hydrochloride στο πλάσμα..

Σε πληθυσμούς στόχους η συνιστώμενη δοσολογία του AGGRASTAT, παρουσία μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ASA, οδήγησε σε περισσότερο από 70 % (διάμεση τιμή 89 %) αναστολή της *ex-vivo* ADP-επαγόμενης συνάθροισης των αιμοπεταλίων σε ποσοστό 93 % των ασθενών και σε παράταση του χρόνου αιμορραγίας κατά έναν παράγοντα 2,9 κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Η αναστολή επιτεύχθηκε γρήγορα με την έγχυση έναρξης των 30-λεπτών και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

#### Ἰσχύος PRISM PLUS

Κατά τη διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη PRISM PLUS έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας του tirofiban και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (n=773) έναντι μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (n=797) σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή οξύ χωρίς Q-έπαρμα έμφραγμα του μυοκαρδίου (NQWMI).

Ἡ ἀσθενεία ἀπὸ τὴν ἰσχύος PRISM PLUS ἦταν ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων (εἰς τὴν ἰσχύος PRISM PLUS ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων ἦταν ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων). Ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων ἦταν ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων. Ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων ἦταν ἡ ἀνάγκη ἀποδοχῆς ἰσχυρῶν ἀντιπηκτικῶν φαρμάκων.

Σε αυτήν τη μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν

- είτε σε AGGRASTAT (έγχυση φόρτισης 0.4 microgram/kg/min για 30 λεπτά, ακολουθούμενη από έγχυση συντήρησης 0.10 microgram/kg/min) και ηπαρίνη (βλωμός 5.000 μονάδων (U) ακολουθούμενος από έγχυση 1.000 U/hr τιτλοποιημένη, ώστε να διατηρηθεί χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (APTT) περίπου διπλάσιος του ελέγχου),
- ή σε ηπαρίνη μόνον (βλωμός 5.000 U, ακολουθούμενος από έγχυση 1000 U/hr, αυξανόμενη ώστε να διατηρηθεί χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής, APTT, περίπου διπλάσιος του ελέγχου).

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ASA, εκτός εάν αντενδείκνυτο, για τις πρώτες 48 ώρες προτεινόταν 300-325 mg ημερησίως χορηγούμενα από το στόμα και ακολούθως 80-325 mg ημερησίως χορηγούμενα από το στόμα (όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό). Η έναρξη του φαρμάκου της μελέτης γινόταν εντός 12 ωρών μετά το τελευταίο επεισόδιο στηθάγχης. Οι ασθενείς ακολουθούσαν αγωγή για 48 ώρες και μετά υποβάλλονταν σε αγγειογραφία και πιθανόν αγγειοπλαστική/ αθηρωματεκτομή εφόσον ενδείκνυτο, ενώ το tirofiban hydrochloride συνεχιζόταν.

Το tirofiban hydrochloride χορηγήθηκε με έγχυση για μέσο χρονικό διάστημα 71,3 ώρες.

Ο πρωταρχικός συνδυασμένος τελικός στόχος της μελέτης ήταν η εμφάνιση επίμονης ισχαιμίας, εμφράγματος μυοκαρδίου ή θανάτου σε 7 ημέρες μετά την έναρξη του tirofiban hydrochloride.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 63 ετών, 32 % των ασθενών ήταν γυναίκες. Κατά την εισαγωγή περίπου 58% των ασθενών είχαν κατάσπαση του ST-τμήματος; 53 % είχαν αναστροφές του T; 46 % των ασθενών είχαν παρουσιασθεί με αυξημένα καρδιακά ένζυμα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης περίπου 90 % των ασθενών είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία; 30 % των ασθενών υποβλήθηκαν σε πρόωρη αγγειοπλαστική επέμβαση και 23 % υποβλήθηκαν σε πρόωρη χειρουργική επέμβαση παράκαμψης των στεφανιαίων αρτηριών.

Στον πρωταρχικό τελικό στόχο, υπήρχε 32 % μείωση του κινδύνου (MK) (12,9 % vs. 17,9 %) στην ομάδα του tirofiban hydrochloride για το συνδυασμένο στόχο ( $p=0,004$ ). Αυτό αντιπροσωπεύει περίπου 50 αποφευχθέντα περιστατικά για 1.000 ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία. Τα αποτελέσματα του πρωταρχικού τελικού στόχου κυρίως βασίστηκαν στην εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και ανθεκτικών στη θεραπεία ισχαιμικών επεισοδίων.

Μετά από 30 ημέρες η MK για το συνδυασμένο τελικό στόχο (θάνατος/έμφραγμα του μυοκαρδίου/ανθεκτικά στη θεραπεία ισχαιμικά επεισόδια /επαναισαγωγή λόγω ασταθούς στηθάγχης) ήταν 22 % (18.5% έναντι 22.3 %,  $p=0,029$ ).

Μετά από 6 μήνες ο κίνδυνος για τον συνδυασμένο τελικό στόχο (θάνατος/έμφραγμα του μυοκαρδίου/ανθεκτικά στη θεραπεία ισχαιμικά επεισόδια /επαναισαγωγή λόγω ασταθούς στηθάγχης) μειώθηκε κατά 19 % (27.7 % έναντι 32.1 %,  $p=0,024$ ).

Όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που ελάμβαναν AGGRASTAT παρουσίασθηκε χωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μέσα στις πρώτες 48 ώρες) και αυτή η μείωση διατηρήθηκε για 6 μήνες, χωρίς σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα.

Η μείωση της συχνότητας εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε ασθενείς που ελάμβαναν AGGRASTAT παρουσιάστηκε χωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μέσα στις πρώτες 48 ώρες) και αυτή η μείωση διατηρήθηκε για 6 μήνες, χωρίς σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα.

Στο 30 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική/αθηρωματεκτομή κατά τη διάρκεια της αρχικής νοσηλείας, υπήρχε 46 % MK (8,8 % vs. 15,2 %) για τον πρωταρχικό συνδυασμένο στόχο στις 30 ημέρες όπως και 43 % MK (5,9 % vs. 10,2 %) για «έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο».

Βάσει μίας μελέτης ασφάλειας, η ταυτόχρονη χορήγηση του AGGRASTAT με enoxaparin ( $n=315$ ) συγκρίθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση του AGGRASTAT με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ( $n=210$ ) σε ασθενείς που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q. Μετά από μία δόση εφόδου tirofiban (0.4 microgram/kg/min.) διάρκειας 30 λεπτών χορηγήθηκε έγχυση συντήρησης 0.1 microgram/kg/min σε διάστημα μέχρι 108 ώρες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα enoxaparin, έλαβαν υποδορίως ενέσιμο enoxaparin 1.0 mg/kg κάθε 12 ώρες για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών και για μέγιστη διάρκεια χορήγησης 96 ώρες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έλαβαν ενδοφλέβια ώση (bolus) 5000 μονάδες (U) μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και στη συνέχεια έγχυση συντήρησης 1000 μονάδων (U) την ώρα για 24 ώρες τουλάχιστον και για μέγιστη διάρκεια 108 ώρες.

Το συνολικό εύρος αιμορραγιών, κατά τα κριτήρια TIMI, ήταν 3.5% για την ομάδα tirofiban / enoxaparin και 4.8 % για την ομάδα tirofiban / μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Αιμορραγίες από το δέρμα και το στόμα εμφανίστηκαν σημαντικά συχνότερα σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα enoxaparin, έναντι της ομάδας με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Αιμορραγίες στο σημείο του καθετηριασμού ήταν πιο συχνές στην ομάδα που ελάμβανε enoxaparin έναντι της ομάδας που ελάμβανε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με enoxaparin, στους οποίους στη συνέχεια

απαιτήθηκε PCI, μεταφέρθηκαν στην ομάδα με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη κατά την διάρκεια της διαδικασίας, τιτλοποιώντας την δόση έτσι ώστε να διατηρηθεί ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης του αίματος (ACT) σε 250 seconds ή περισσότερο.

Αν και υπάρχει μία σημαντική διαφορά στο εύρος των αιμορραγιών από το δέρμα μεταξύ των δύο ομάδων (το 29.2% στην ομάδα με εποχαρίνη μεταφέρθηκε στην ομάδα με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και 15.2% στην ομάδα με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) δεν υπήρξαν μέγιστης σημασίας αιμορραγίες κατά TIMI (βλ. επίσης 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) και στις δύο ομάδες.

Η αποτελεσματικότητα του AGGRASAT σε συνδυασμό με εποχαρίνη δεν έχει τεκμηριωθεί.

Οι ασθενείς που είναι πιο πιθανόν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με AGGRASAT, είναι εκείνοι που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο να υποστούν έμφραγμα μυοκαρδίου στις επόμενες 3-4 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οξείας στηθάγχης. Σύμφωνα με επιδημιολογικά ευρήματα, μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων έχει σχετισθεί με ορισμένους δείκτες, για παράδειγμα: ηλικία, αυξημένος καρδιακός ρυθμός ή αυξημένη αρτηριακή πίεση, επιμένων ή επαναλαμβανόμενος ισχαιμικός καρδιακός πόνος, εκσεσημασμένες αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ιδιαίτερα ανωμαλία του τμήματος ST), αυξημένα καρδιακά ένζυμα ή δείκτες (π.χ CK-MB, τροπονίνες) και καρδιακή ανεπάρκεια.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Κατανομή

Το tirofiban δεν συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση σε εύρος από 0,01-25 microgram/ml. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα στο ανθρώπινο πλάσμα είναι 35 %.

Ο όγκος κατανομής του tirofiban στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 30 λίτρα.

### Βιομετατροπή

Πειράματα με tirofiban σημασμένο με <sup>14</sup>C έδειξαν ότι η ραδιενέργεια στα ούρα και τα κόπρανα αποδίδεται κυρίως με το αμετάβλητο tirofiban. Η ραδιενέργεια στο πλάσμα προέρχεται κυρίως από αμετάβλητο tirofiban (έως 10 ώρες μετά τη χορήγηση). Τα στοιχεία αυτά δείχνουν περιορισμένο μεταβολισμό του tirofiban.

### Απομάκρυνση

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση tirofiban σημασμένου με <sup>14</sup>C σε υγιή άτομα, 66 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα, 23 % στα κόπρανα. Η ολική ανάκτηση της ραδιενέργειας ήταν περίπου 91 %. Η νεφρική και ηπατική απέκκριση συμμετέχουν σημαντικά στην απομάκρυνση του tirofiban.

Σε υγιή άτομα η απομάκρυνση του tirofiban από το πλάσμα είναι περίπου 250 ml/min. Η νεφρική κάθαρση είναι 39-69 % της κάθαρσης στο πλάσμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 1,5 ώρες.

### Γένος

Η απομάκρυνση του tirofiban από το πλάσμα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η απομάκρυνση του tirofiban από το πλάσμα είναι περίπου 25 % μικρότερη σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο σε σύγκριση με αυτή σε νεότερους (≤ 65 ετών) ασθενείς.

### Εθνικότητα

Δεν βρέθηκε διαφορά στην απομάκρυνση μέσω του πλάσματος μεταξύ ασθενών διαφορετικών εθνικοτήτων.

### Στεφανιαία νόσος

Οά άοεάιάβδò ìá άόδάέβ όδρεÛã÷ç Æ NQWMI (÷ùñβδò Ýδάνιά Q Ýìðñááíá ðìð ìðìéáññβìð) ç άðììÛèñðìόç άδù ðì ðèÛóíá Æðáí ðáññðìð 200 ml/min, ç ìáðñééβ άðììÛèñðìόç 39 % ðçð άðììÛèñðìόçò ìÝòù ðìð ðèÛóíáðìð. Ì

÷ñüíìò çìβóáέάò æùϞò áβίάέ ðãñßðìò 2 þñãð.

### Επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία

Σε κλινικές μελέτες ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία εμφάνισαν μειωμένη απομάκρυνση του tirofiban από το πλάσμα, εξαρτώμενη από το βαθμό μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιάλυση, η απομάκρυνση του tirofiban από το πλάσμα είναι μειωμένη κατά ένα κλινικά σημαντικό βαθμό (πάνω από 50 %) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Το tirofiban απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Äáí ððÛñ÷áé êÛðìéí óðìé÷áβì üóíí áóìñÛ êÛðìéά êééíééÛ óçìáíðééϞ ìãβùòç ðçð áðìíÛêñðìóçð ðìð tirofiban áðü ðì ðêÛóíá óá áóéääíãð ìã Ϟðéá Ýùò ìÝðñéá çðáðééϞ áíáðÛñéáéá. Äáí ððÛñ÷ìðí äéééÝóéíá óðìé÷áβá óá áóéääíãð ìã óíääñϞ çðáðééϞ áíáðÛñéáéá.

### Επιδράσεις από άλλα φάρμακα

Η αποβολή του tirofiban μέσω του πλάσματος σε ασθενείς που ελάμβαναν ένα από τα ακόλουθα φάρμακα ήταν συγκρίσιμη με αυτή σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν τέτοιο φάρμακο σε μία υπο-ομάδα ασθενών (n=762) της μελέτης PRISM. Δεν υπήρχαν ουσιαστικές (> 15 %) επιδράσεις αυτών των φαρμάκων στην κάθαρση του tirofiban από το πλάσμα: acebutolol, acetaminophen, alprazolam, amlodipine, aspirin preparations, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxin, diltiazem, docusate sodium, enalapril, furosemide, glyburide, unfractionated heparin, insulin, isosorbide, lorazepam, lovastatin, metoclopramide, metoprolol, morphine, nifedipine, nitrate preparations, oxazepam, potassium chloride, propranolol, ranitidine, simvastatin, sucralfate και temazepam.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες και οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του AGGRASTAT διερευνήθηκαν κατά την ταυτόχρονη χορήγησή του με epochararin (1mg/kg υποδορρίως κάθε 12 ώρες ) και συγκρίθηκε με τον συνδυασμό του AGGRASTAT και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Δεν υπήρξε καμμιά διαφορά , ως προς την κάθαρση του AGGRASTAT, μεταξύ των δύο ομάδων.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκαλύπτουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση συμβατικές μελέτες ασφάλειας του φαρμάκου, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης και γονοτοξικότητας.

Το tirofiban äéáðãñíÛ ðìí ðéáéìíýíðá óá áðβìðãð éáé êìðìíÝééá.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium chloride, sodium citrate dihydrate, citric acid anhydrous, áíÝóéíì ýäüñ, hydrochloric acid êáé/Ϟ sodium hydroxide (äéá ñýèìéóç ðìð pH ).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Áóðìááóüòçðá Ý÷áé ãñáéãβ ìã ðçí äéáæãðÛìç. Äéá áððü ðì êüãì ðì ÁΓGRASTAT éáé ç äéáæãðÛìç äáí ðñÝðáé íá ÷ìñçãìíýíðáé áðü ðçí βáéá áíáìðééÝáéá ìäü.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 ÷ñüíéá.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Íá ìçí êáðáøý÷áðáé. Íá öðëÛóóáðáé ì ðãñéÝêðçð áβðá óðçí áíùðãñéêÞ óððéãðáóβá áðù áëìðìéíüððëèì (ÄéÛéðìá ðñüð Ýã÷ðóç 250 ml) Þ óðì áíùðãñéêü èìððβ (ÄéÛéðìá ðñüð Ýã÷ðóç 500 ml) ãéá íá ðñìððëÛóóáðáé áðù òì øðð.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτης IntraVia™ 250 ml (πλαστικό PL 2408), άχρωμος, 3-στρώματα πολυολεφινική μεμβράνη με άνοιγμα και PVC σωλήνα με μπλε άκρο. Συσκευάζεται σε προτυπωμένη συσκευασία από αλουμινόφυλλο.

Περιέκτης IntraVia™ 500 ml (πλαστικό PL 2408), άχρωμος, 3-στρώματα πολυολεφινική μεμβράνη με άνοιγμα και PVC σωλήνα με μπλε άκρο. Συσκευάζεται σε προστατευτικό κάλυμμα για τη σκόνη από διάφανη πολυολεφίνη μη τυπωμένο.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 περιέκτης ή 3 περιέκτες με 250 ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ; 1 περιέκτης με 500 ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση. Μπορεί να μην κυκλοφορήσουν όλες οι συσκευασίες στην αγορά.

## 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν βρέθηκαν ασυμβατότητες με AGGRASTAT και τις ακόλουθες ενδοφλέβιες μορφές : θειϊκή ατροπίνη, ντοπουταμίνη, ντοπαμίνη, υδροχλωρική επινεφρίνη, φουροσεμίδη, ηπαρίνη, λιδοκαΐνη, υδροχλωρική μιδαζολάμη, θειϊκή μορφίνη, νιτρογλυκερίνη, γλωριούχο κάλιο, υδροχλωρική προπρανολόλη και ενέσιμη φαμοτιδίνη.

ç ðìóùðçðá òìð äéáéýìáðìð ðìð äáì ÷ñçóéììðìéÞçéã ðñÝðáé íá áðìññβððáðáé.

Δείτε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Μπορεί να παρατηρηθεί θάμπωμα στο πλαστικό εξαιτίας της απορρόφησης υγρασίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης. Αυτό θεωρείται φυσικό και δεν επηρεάζει την ποιότητα και την ασφάλεια του διαλύματος. Το θάμπωμα θα μειωθεί σταδιακά. Ο έλεγχος για μικρές διαρροές, γίνεται πιέζοντας τον εσωτερικό σάκο σταθερά. Εάν εντοπισθεί διαρροή, το διάλυμα απορρίπτεται διότι μπορεί να έχει επηρεασθεί η στείροτητά του.

Íá ìçí ÷ñçóéììðìéãβðáé òì ðñìüüì äÛì òì äéÛéðìá äáì áβìáé äéáóáíÝð éáé ç óðñáãéð ðìð áíÝðáðç

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEE A.E

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

50282

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

25-10-99

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27-11-2001