

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AGGRASTAT™\* (250 micrograms/ml ) πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 281 micrograms tirofiban hydrochloride monohydrate, ισοδύναμο με 250 micrograms tirofiban.

Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαφανές, άχρωμο πυκνό διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AGGRASTAT ενδείκνυται για πρόληψη στην πρώιμη φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς, που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του 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 των οξέων συμπτωμάτων της στηθάγχης, περιλαμβανομένων για παράδειγμα αυτών 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 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 πυκνό διάλυμα AGGRASTAT για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιωθεί πριν τη χρήση.

Το AGGRASTAT χορηγείται ενδοφλεβίως με αρχικό ρυθμό έγχυσης 0,4 microgram/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, έπειτα περίπου 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 (ASA) (βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, PRISM-PLUS μελέτη), εκτός και εάν αντενδείκνυται.

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

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια

---

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.

**AGGRASTAT πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει πρώτα να αραιωθεί στην ίδια συγκέντρωση όπως το προαναμεγμένο ενέσιμο AGGRASTAT, όπως αναφέρεται στην παράγραφο Οδηγίες για τη χρήση.**

Βάρος Ασθενού (kg)	Για τους Περισσότερους Ασθενείς		Ασθενείς με Σοβαρή Νεφρική Ανεπάρκεια	
	30 Min Αρχικός Ρυθμός Εγχυσης (ml/hr)	Ρυθμός Εγχυσης για Συντήρησης (ml/hr)	30 Min Αρχικός Ρυθμός Εγχυσης (ml/hr)	Ρυθμός Εγχυσης 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

#### Εναρξη και διάρκεια της θεραπείας με AGGRASTAT

Το καλύτερο θα είναι το AGGRASTAT να χορηγηθεί εντός 12 ωρών μετά το τελευταίο επεισόδιο στηθάγχης. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι τουλάχιστον 48 ώρες. Η έγχυση του AGGRASTAT και της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μπορεί να συνεχισθεί κατά τη διάρκεια της στεφανιογραφίας και πρέπει να διατηρηθεί για 12 ώρες τουλάχιστον και όχι περισσότερο από 24 ώρες μετά την αγγειοπλαστική/ αθηρωματεκτομή. Όταν ο ασθενής σταθεροποιηθεί κλινικά και δεν προγραμματίζεται από τον θεράποντα ιατρό κάποια στεφανιαία παρεμβατική διαδικασία, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας δε θα πρέπει να ξεπεράσει τις 108 ώρες.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ASA)

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 AGGRASAT (βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, PRISM-PLUS μελέτη). Η χορήγηση του φαρμάκου αυτού πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον για όλη τη διάρκεια της έγχυσης του AGGRASAT.

Εάν χρειασθεί αγγειοπλαστική (PTCA), η ηπαρίνη πρέπει να διακοπεί μετά την PTCA και τα θηκάρια του καθετηριασμού να αφαιρεθούν μόλις η πήκτικότητα του αίματος επανέλθει στο φυσιολογικό π.χ. όταν ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT) είναι μικρότερος από 180 δευτερόλεπτα (συνήθως 2-6 ώρες μετά τη διακοπή της ηπαρίνης).

### **Οδηγίες για τη χρήση**

Το AGGRASAT, πυκνό διάλυμα προς έγχυση, πρέπει να αραιωθεί πριν τη χρήση:

1. Από τον περιέκτη 250 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 % ή γλυκόζης 5 % αφαιρούνται 50 ml. Προσθέστε τα 50 ml AGGRASAT (από το φιαλίδιο 50 ml με πώμα που διατρύπεται) στον περιέκτη των 250 ml ώστε να φτιάξετε διάλυμα AGGRASAT συγκέντρωσης 50 microgram/ml. Αναμείξτε καλά πριν τη χρήση.

Comment [MV1]:

2. Χρησιμοποιήστε σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα δοσολογίας.

Όπου το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν, τα παρεντερικά χορηγούμενα φάρμακα πριν από τη χρήση, πρέπει να ελέγχονται για ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

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

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

Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να διασφαλιστεί ότι δε 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.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το AGGRASAT 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 AGGRASAT αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου τις προηγούμενες 30 ημέρες ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου .
- 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 έξι 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(International Normalized Ratio) > 1,5).
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

#### 4.4 Ειδικές 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 εποχαρίνη (βλ. επίσης 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Η ταυτόχρονη χορήγηση AGGRASTAT με εποχαρίνη 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 εποχαρίνη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται επιπλέον μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε συσχέτισμό με αγγειογραφία και/ή PCI.

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

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 δε 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 αιματοουρία

\*\*:: Μέγιστες αιμορραγίες κατά TIMI ορίζονται ως μία σταγόνα αιμοσφαιρίνης > 50g/l με ή χωρίς ένα καθορισμένο σημείο αιμορραγίας, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή καρδιακός επιποματισμός.

Ήσσονος σημασίας αιμορραγίες κατά TIMI ορίζονται ως μία σταγόνα αιμοσφαιρίνης > 30g/l αλλά < 50 g/l με αιμορραγία από ένα καθορισμένο σημείο ή αυθόρμητη διάχυτη αιματοουρία, αιματεμεσία, ή αιμόπτυση.

Αιμορραγίες κατά TIMI « χωρίς κάποιο σημείο » ορίζονται ως μία σταγόνα αιμοσφαιρίνης > 40g/l αλλά < 50 g/l χωρίς ένα καθορισμένο σημείο αιμορραγίας.

- 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 διατοίχωματικό έμφραγμα μυοκαρδίου με νέα παθολογικά κύματα - Q ή ανάρπαση του διαστήματος ST, αποκλεισμό του 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) 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 το AGGRASTAT στα παιδιά, ως εκ τούτου το AGGRASTAT δεν συνιστάται στα αυτά.

#### Άλλες προληπτικές επισημάνσεις και μέτρα

Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία σχετικά με την επαναχορήγηση του 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 του 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 κλινικώς σημαντική αιμορραγία (λιγότερο από ένα έτος πριν)
- Παρακέντηση σε μη συμπιεστό αγγείο 24 ώρες πριν τη χορήγηση του 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 του 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, sulfapyrazone και prostacyclin.

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς και/ή γυναίκες, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα αιμορραγικών επεισοδίων από νεότερους ή άνδρες ασθενείς, αντιστοίχως. 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.

### Επιβαρυνόμενη Νεφρική Λειτουργία

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 επιβαρυνόμενη 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 πήκτικότητα του αίματος έχει 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.

### Γενική Νοσηλευτική Φροντίδα

Ο αριθμός των αρτηριακών και φλεβικών παρακέντησεων, 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 συμπιεστά 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 πιο 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 ψευδοθρομβοκυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί θρομβοκυτοπενία, το AGGRASTAT και η ηπαρίνη θα πρέπει να διακοπούν. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση αιμορραγίας και να ακολουθούνται 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 του 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 ηπήρχε 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 του AGGRASTAT και του ticlopidine δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του tirofiban hydrochloride. Η ταυτόχρονη χορήγηση βαρφαρίνης με AGGRASTAT και ηπαρίνη συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

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 (όπως π.χ τα αντιπηκτικά από το στόμα , άλλοι περεντερικοί αναστολείς GPIIb/IIIa και διαλύματα δεξτράνης). Υπάρχει ανεπαρκής εμπειρία με τη χορήγηση του tirofiban hydrochloride υπό αυτές τις συνθήκες, παρότι υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για εγκυμοσύνες από έκθεση σε tirofiban hydrochloride. Οι μελέτες με πειραματόζωα παρέχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, εμβρυϊκή/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 αιματοουρία, 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, κρυοζήματος 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 περισσότερο 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.

Το ποσοστό των μη-σχετιζόμενων με αιμορραγία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο στις γυναίκες (σε σύγκριση με τους άνδρες) και σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (σε σύγκριση με μικρότερους σε ηλικία ασθενείς). Ωστόσο, τα ποσοστά των μη σχετιζόμενων με αιμορραγία ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς τους ασθενείς ήταν συγκρίσιμα για την ομάδα "AGGRASTAT με ηπαρίνη" και την ομάδα "ηπαρίνη μόνο".

[Συχνές : (>1/100, <1/10)

#### **Νευρικό σύστημα και ψυχιατρικές διαταραχές:**

Συχνές : κεφαλαλγία

#### **Γαστρεντερικές διαταραχές:**

Συχνές : ναυτία

#### **Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης:**

Συχνές : πυρετός

#### Εργαστηριακός έλεγχος

Οι πιο συχνές αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους σχετιζόμενες με το AGGRASTAT και σχετιζόμενες με αιμορραγία ήταν: μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και αύξηση στην εμφάνιση μικροσκοπικής αιμορραγίας στα ούρα και στα κόπρανα.

Περιστασιακά κατά τη διάρκεια θεραπείας με AGGRASTAT συνέβη απότομη πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων ή θρομβοκυτοπενία. Το επί τοις εκατό ποσοστό των ασθενών στους οποίους ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώθηκε κάτω από 90.000/mm<sup>3</sup> ήταν 1,5 %. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώθηκε κάτω από 50.000/mm<sup>3</sup> ήταν 0,3 %. Οι μειώσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή του AGGRASTAT. Αιφνίδιες και σοβαρές μειώσεις των αιμοπεταλίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς κανένα προηγούμενο ιστορικό θρομβοκυτοπενίας με την επαναχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων GP IIb/IIIa

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σπάνια κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος: προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές για τις οποίες η ακριβής συχνότητα εμφάνισης δεν μπορεί να προσδιορισθεί.

#### **Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:**

Ενδοκρανιακή αιμορραγία, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, αιμοπερικάρδιο, πνευμονική (κυψελιδική) αιμορραγία, και επισκληρίδιο αιμάτωμα στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Θανατηφόρες αιμορραγίες έχουν αναφερθεί σπάνια.

Οξεία και/ή σοβαρή (< 20.000/mm<sup>3</sup>) μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να σχετίζεται με ρίγη, χαμηλού βαθμού πυρετό ή αιμορραγικές επιπλοκές (βλέπε λήμμα Έρευνες).

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ βρογχόσπασμος, κνίδωση) συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων. Τα περιστατικά που έχουν αναφερθεί συνέβησαν κατά την αρχική θεραπεία (επίσης και κατά την πρώτη ημέρα) και κατά την επαναχορήγηση του tirofiban. Μερικές περιπτώσεις έχουν συσχετισθεί με σοβαρή θρομβοκυτοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 10.000/mm<sup>3</sup>).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Ακούσια υπερδοσολογία με tirofiban hydrochloride συνέβη σε κλινικές μελέτες με χορηγηθείσα δόση μέχρι 50 microgram/kg ως ώση (bolus) 3 λεπτών ή 1,2 microgram/kg/min ως έγχυση έναρξης. Επίσης συνέβη υπερδοσολογία με χορηγηθείσα δόση μέχρι 1,47 microgram/kg/min ως ρυθμός έγχυσης συντήρησης.

#### **α) Συμπτώματα υπερδοσολογίας**

Το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα υπερδοσολογίας ήταν αιμορραγία, συνήθως αιμορραγία στο βλεννογόνο και εντοπισμένη αιμορραγία στο σημείο παρακέντησης της αρτηρίας, για καρδιακό καθετηριασμό αλλά επίσης και μεμονωμένες περιπτώσεις ενδοκρανιακών αιμορραγιών και οπισθοπεριτοναϊκών αιμορραγιών (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη χρήση και παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες, PRISM-PLUS μελέτη).

#### **β) Μέτρα**

Η υπερδοσολογία με tirofiban hydrochloride πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την κατάσταση του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού. Εάν είναι απαραίτητο να ληφθούν θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, η έγχυση του AGGRASTAT πρέπει να διακοπεί. Μετάγγιση αίματος και/ή αιμοπεταλίων θα πρέπει επίσης να εξετάζεται. Το AGGRASTAT μπορεί να 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 της χορήγησης.

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.

#### Μελέτη PRISM PLUS

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

Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν παρατεταμένο, επαναλαμβανόμενο στηθαγχικό πόνο ή μετεμφραγματική στηθάγχη μέσα σε διάστημα 12 ωρών πριν από την τυχαιοποίηση, συνοδευόμενο από νέες παροδικές ή επιμένουσες αλλαγές του ST-T (ST κατάσπαση ή ανάσπαση  $\geq 0,1$  mV, αναστροφή του T  $\geq 0,3$  mV) ή αυξημένα καρδιακά ένζυμα (ολική CPK  $\geq 2$  φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού ή αυξημένο το κλάσμα CK-MB κατά την εισαγωγή στη μελέτη ( $> 5$  % ή μεγαλύτερη από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού).

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 θρομβοπλαστίνης (APTT) περίπου διπλάσιος του ελέγχου),
- ή σε ηπαρίνη μόνον (βλωμός 5.000 U, ακολουθούμενος από έγχυση 1000 U/hr, τιτλοποιημένη ώστε να διατηρηθεί χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, 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 υποβλήθηκαν 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 ανθιστάμενης στη θεραπεία 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 βασίσθηκαν 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 /επαναισθαγωγή λόγω ασταθούς στηθάγχης) μειώθηκε κατά 19 % (27.7 % έναντι 32.1 %, p=0,024)

Σχετικά με τον πλέον συνήθη χρησιμοποιούμενο διπλό συνδυασμένο τελικό στόχο, θάνατο ή έμφραγμα μυοκαρδίου, τα αποτελέσματα σε 7 ημέρες, 30 ημέρες και 6 μήνες ήταν ως ακολούθως: σε 7 ημέρες για την ομάδα με tirofiban η MK ήταν 43 % (4.9 % έναντι 8.3 %, p=0,006), σε 30 ημέρες η MK ήταν 30 % (8.7 % έναντι 11.9 %, p=0,027) και σε 6 μήνες η MK ήταν 23 % (12.3 % έναντι 15.3 %, p=0,063).

Η μείωση της συχνότητας εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε ασθενείς που λάμβαναν AGGRASAT παρουσιάστηκε νωρίς 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 μία ς μελέτης ασφάλειας, η ταυτόχρονη χορήγηση του AGGRASAT με enoxaparin (n=315) συγκρίθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση του AGGRASAT 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 υποδοριώς ενέσιμο enoxaparin 1.0 microgram/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 εμφανίσθηκαν 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 λάμβανε enoxaparin έναντι της ομάδας που λάμβανε 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 ,τιλοποιώντας 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 αιμορραγιών από το δέρμα μεταξύ των δύο ομάδων (το 29.2% στην ομάδα με enoxaparin 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 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) και στις δύο ομάδες .

Η αποτελεσματικότητα του AGGRASAT σε συνδυασμό με enoxaparin 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

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

### Στεφανιαία Νόσος

Σε ασθενείς με σταθνή στηθάγχη ή NQWMI (χωρίς έπαρμα Q έμφραγμα του μυοκαρδίου) η απομάκρυνση από το πλάσμα ήταν περίπου 200 ml/min, η νεφρική απομάκρυνση 39 % της απομάκρυνσης μέσω του πλάσματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 2 ώρες.

### Επιβαρυσμένη 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

Δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο όσον αφορά κάποια κλινικά σημαντική μείωση της απομάκρυνσης του tirofiban από το πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

### 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, paracetamol, alprazolam, amlodipine, aspirin preparations, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxin, diltiazem, docusate sodium, enalapril, furosemide, glibenclamide, unfractionated heparin, insulin, isosorbide,

lorazepam, lovastatin, metoclopramide, metoprolol, morphine, nifedipine, nitrate preparations, oxazepam, potassium chloride, propranolol, ranitidine, simvastatin, sucralfate και temazepam.

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του AGGRASTAT έχουν μελετηθεί ,όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με epocharaḡin (1 mg/kg υποδορρίως κάθε 12 ώρες; ) και συγκρίθηκε με τον συνδυασμό του AGGRASTAT με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη .Δεν υπήρξε 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 διαπερνά τον πλακούντα σε επίμυες και κουνέλια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium chloride, sodium citrate dihydrate, citric acid anhydrous, ενέσιμο ύδωρ, hydrochloric acid και/ή sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH ).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ασυμβατότητα έχει βρεθεί με τηνδιαζεπάμη.Για αυτό το λόγο το AGGRASTAT και το diazepam δεν πρέπει να χορηγούνται από την ίδια ενδοφλέβια οδό.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Από μικροβιολογική άποψη το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι συνθήκες φύλαξης που θα χρησιμοποιηθούν είναι ευθύνη του ατόμου που χρησιμοποιεί το προϊόν και κανονικά δεν θα πρέπει να φυλάσσεται για περισσότερο από 24 ώρες στους 2-8<sup>0</sup> C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα ασηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μην καταψύχεται. Να φυλάσσεται ο περιέκτης στο εξωτερικό κουτί για να προφυλάσσεται από το φώς.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο 50 mL από γυαλί Type I.

### **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,χλωριούχο κάλιο,υδροχλωρική προπρανολόλη και ενέσιμη φαμοτιδίνη.

Το πυκνό διάλυμα AGGRASTAT για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση. Δείτε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Η ποσότητα του διαλύματος που δεν χρησιμοποιήθηκε θα πρέπει να απορρίπτεται.

## **7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ BIANEE A.E**

8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
19940/6-4-2004
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
25-10-99
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
6-4-2004