

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aggrastat 0,25 mg/ml concentraat, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor de bereiding van een oplossing voor infusie bevat 281 microgram tirofibanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 250 microgram tirofiban.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie. Een heldere, kleurloze, geconcentreerde oplossing (50 ml flacon).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aggrastat is geïndiceerd voor de preventie van een vroegtijdig myocardinfarct bij volwassen patiënten die zich aandienen met acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (NSTEMI) waarbij de laatste aanval van pijn op de borst in de voorgaande 12 uur heeft plaatsgevonden en met ECG-veranderingen en/of verhoogde hartenzymen.

De patiënten die de meeste kans hebben gebaat te zijn bij behandeling met Aggrastat, zijn die met een hoog risico op het ontwikkelen van een myocardinfarct in de eerste 3-4 dagen na het begin van acute anginasymptomen, waaronder bijvoorbeeld zij die waarschijnlijk vroegtijdig percutane coronaire interventie (PCI) zullen ondergaan. Aggrastat is ook geïndiceerd voor de vermindering van grote cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met acuut myocardinfarct (STEMI) voor wie primaire PCI gepland is (zie ook 4.2 Dosering en wijze van toediening en 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Aggrastat is bedoeld voor toepassing met acetylsalicylzuur (ASA) en ongefractioneerde heparine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit product is alleen voor toepassing in ziekenhuizen, door specialisten met ervaring in de behandeling van acute coronaire syndromen.

Aggrastat concentraat moet voor gebruik worden verdund.

Aggrastat moet worden toegediend samen met ongefractioneerde heparine en orale behandeling tegen bloedplaatjesaggregatie, waaronder ASA.

Dosering

Bij patiënten die worden behandeld met een vroege invasieve strategie voor NSTEMI maar waarbij geen angiografie gepland is gedurende ten minste 4 uur en maximaal 48 uur na de diagnose, wordt

Aggrastat intraveneus toegediend, aanvankelijk met een infusiesnelheid van 0,4 microgram/kg/min gedurende 30 minuten. Na de initiële infusie moet toediening van Aggrastat worden voortgezet met een onderhoudsinfusie van 0,1 microgram/kg/min. Bij aanvang van de behandeling moet Aggrastat tegelijkertijd worden toegediend met ongefractioneerde heparine (meestal een intraveneuze bolus van 50-60 eenheden (E)/kg, daarna ongeveer 1000 E per uur, getitreerd op geleide van de geactiveerde tromboplastinetijd (activated thromboplastin time-APTT), die ongeveer tweemaal de normaalwaarde moet zijn) en een oraal geneesmiddel tegen bloedplaatjesaggregatie met inbegrip van maar niet beperkt tot acetylsalicylzuur (ASA) (zie rubriek 5.1), tenzij gecontra-indiceerd.

Bij NSTEMI-ACS patiënten bij wie binnen 4 uur na de diagnose PCI gepland is of bij patiënten met acuut myocardinfarct voor wie primaire PCI gepland is, moet Aggrastat worden toegediend met gebruik van een eerste bolus van 25 microgram/kg toegediend gedurende een periode van 3 minuten, gevolgd door een doorlopende infusie met een snelheid van 0,15 microgram/kg/min gedurende 11-24 en tot maximaal 48 uur. Aggrastat dient te worden toegediend met ongefractioneerde heparine (dosering zoals hierboven beschreven) en een orale behandeling tegen bloedplaatjesaggregatie, met inbegrip van maar niet beperkt tot ASA, (zie rubriek 5.1) tenzij gecontra-indiceerd.

Ouderen

Voor ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Patiënten met ernstig nierfalen

Bij ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosering van Aggrastat worden gehalveerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aggrastat bij kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Tabel 1 dient als richtlijn voor bepaling van de dosering op basis van lichaamsgewicht.

Aggrastat concentraat moet eerst verdund worden tot dezelfde sterkte als Aggrastat oplossing, zoals aangegeven bij gebruiksaanwijzing.

Tabel 1: Doseringstabel

| Lichaamsgewicht patient (kg) | 0,4 microgram/kg/min Oplaaadinfluus behandeling Meeste patiënten | | 0,4 microgram/kg/min Oplaaadinfluus behandeling Ernstig nierfalen | | 25 microgram/kg Bolusinjectie behandeling Meeste patiënten | | 25 microgram/kg Bolusinjectie behandeling Ernstig nierfalen | |
|------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | Initiële infusiesnelheid, 30 minuten (ml/uur) | Onderhouds infusiesnelheid (ml/uur) | Initiële infusiesnelheid, 30 minuten (ml/uur) | Onderhouds infusiesnelheid (ml/uur) | Bolus (ml) | Onderhouds infusiesnelheid (ml/uur) | Bolus (ml) | Onderhouds infusiesnelheid (ml/uur) |
| 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 |

| Lichaamsge- wicht patient (kg) | 0,4 microgram/kg/min Oplaaadinfuus behandeling Meeste patiënten | | 0,4 microgram/kg/min Oplaaadinfuus behandeling Ernstig nierfalen | | 25 microgram/kg Bolusinjectie behandeling Meeste patiënten | | 25 microgram/kg Bolusinjectie behandeling Ernstig nierfalen | |
|--------------------------------------|--|--|--|---|--|---|---|---|
| | Initiële infusiesnel- heid, 30 minuten (ml/uur) | Onderhouds infusie- snelheid (ml/uur) | Initiële infusie- snelheid, 30 minuten (ml/uur) | Onder- houds infusie- snelheid (ml/uur) | Bolus (ml) | Onderhouds infusiesnelheid (ml/uur) | Bolus (ml) | Onderhouds infusiesnelheid (ml/uur) |
| 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 |

Aanvang en duur van de behandeling met Aggrastat

Bij patiënten die worden behandeld met een vroege invasieve strategie voor NSTEMI-ACS maar waar geen angiografie gepland is gedurende ten minste 4 uur en maximaal 48 uur na de diagnose dient de Aggrastat 0,4 microgram/kg/min oplaaadinfuusbehandeling na de diagnose begonnen te worden. De aanbevolen behandelingsduur van het onderhoudsinfuus dient minstens 48 uur te zijn. Infusie van Aggrastat en ongefractioneerde heparine hoeft bij coronairangiografie niet te worden stopgezet en moet na angioplastiek/atherectomie ten minste 12 uur en niet langer dan 24 uur worden voortgezet. Als de patiënt klinisch stabiel is en er door de behandelend arts geen coronaire interventie gepland is, moet de infusie worden gestopt. De totale behandelingsduur mag niet langer zijn dan 108 uur.

Als de patiënt met diagnose van NSTEMI-ACS, en behandeld met een invasieve strategie, binnen 4 uur na de diagnose angiografie ondergaat, dient de Aggrastat 25 microgram/kg bolusinjectie behandeling te worden begonnen bij de start van PCI en daarna gedurende 12-24 uur en tot maximaal 48 uur worden voortgezet.

Bij patiënten met acuut myocardinfarct voor wie primaire PCI gepland is, dient de behandeling met de 25 microgram/kg bolusinjectie zo snel mogelijk na de diagnose te worden ingesteld.

Gelijktijdige therapie (ongefractioneerde heparine, orale behandeling tegen bloedplaatjesaggregatie, waaronder ASA)

Behandeling met ongefractioneerde heparine wordt ingesteld met een intraveneuze bolus van 50-60 E/kg en daarna voortgezet met een onderhoudsinfusie van 1000 E/uur. De heparinedosering wordt getitreerd om een APTT van ongeveer tweemaal de normaalwaarde in stand te houden.

Tenzij gecontra-indiceerd, moeten alle patiënten voor het gebruik van Aggrastat een oraal geneesmiddel tegen bloedplaatjesaggregatie met inbegrip van maar niet beperkt tot ASA, toegediend krijgen (zie rubriek 5.1). Deze medicatie moet voor minstens de duur van de infusie van Aggrastat worden voortgezet.

Bij de meeste onderzoeken naar de toediening van Aggrastat als aanvullende behandeling naast PCI, is ASA in combinatie met clopidogrel gebruikt als orale behandeling tegen bloedplaatjesaggregatie. De werkzaamheid van de combinatie van Aggrastat met ofwel prasugrel of ticagrelor is niet vastgesteld in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken.

Als angioplastiek (PCI) vereist is, moet de heparinetoediening na de PCI worden stopgezet, en moeten de 'sheaths' worden verwijderd als de stolling genormaliseerd is bijvoorbeeld als de geactiveerde stollingstijd (activated clotting time - ACT) minder dan 180 seconden is (meestal 2-6 uur na staken van de heparine).

Wijze van toediening

Gebruiksaanwijzing

Aggrastat concentraat moet voor gebruik worden verdund:

1. Zuig 50 ml uit een flesje met 250 ml steriel fysiologisch zout of 5% glucose in water en doe daarvoor in de plaats 50 ml Aggrastat (uit een injectieflacon van 50 ml) om een oplossing met een concentratie van 50 microgram/ml te bereiden. Voor gebruik goed mengen.
2. Gebruik dit geneesmiddel volgens de dosering in de bovenstaande tabel.

Waar de oplossing en het flesje dat mogelijk maken, moeten parenterale geneesmiddelen voor gebruik worden gecontroleerd op zichtbare deeltjes of verkleuring.

Aggrastat mag alleen intraveneus worden gegeven en mag door dezelfde infusieslang met ongefractioneerde heparine worden toegediend.

Het verdient aanbeveling Aggrastat toe te dienen met een gekalibreerde infusieset, gebruikmakend van steriele apparatuur.

Er moet op worden toegezien dat de eerste infusie niet te lang duurt en dat er geen verkeerde berekening van de infusiesnelheid van de onderhoudsdosis op basis van het gewicht van de patiënt wordt gemaakt.

4.3 Contra-indicaties

Aggrastat is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van het preparaat of die bij eerdere toepassing van een GPIIb/IIIa receptorantagonist trombocytopenie kregen.

Omdat de kans op bloeding door remming van de plaatjesaggregatie toeneemt, is Aggrastat gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Voorgeschiedenis van beroerte in de voorgaande 30 dagen of een voorgeschiedenis van een hemorragische beroerte.
- Bekende voorgeschiedenis van intracranieële ziekte (bijvoorbeeld neoplasmen, arterioveneuze misvorming, aneurysma).
- Actieve of recente (in de 30 dagen voor de behandeling) klinisch relevante bloeding (bijvoorbeeld gastro-intestinale bloeding).
- Maligne hypertensie.
- Relevant trauma of zware chirurgische ingreep in de afgelopen zes weken.
- Trombocytopenie (bloedplaatjes $<100.000/\text{mm}^3$), verstoorde plaatjesfunctie.
- Verstoorde stolling (bijvoorbeeld protrombintijd $> 1,3$ maal normaal of INR (International Normalized Ratio) $> 1,5$).
- Ernstig leverfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toediening van alleen Aggrastat zonder ongefractioneerde heparine wordt niet aanbevolen.

Er is beperkte ervaring met gelijktijdige toediening van Aggrastat met enoxaparine (zie rubriek 5.1 en 5.2). In vergelijking met gelijktijdige toediening van Aggrastat en ongefractioneerde heparine gaat gelijktijdige toediening van Aggrastat en enoxaparine gepaard met een hogere frequentie van cutane en orale bloedingen, maar niet van ernstige bloedingen op grond van de TIMI-criteria.** Een verhoogd risico op ernstige bloedingen bij gelijktijdige toediening van Aggrastat en enoxaparine kan niet worden uitgesloten, met name bij patiënten die daarnaast ongefractioneerde heparine krijgen voor angiografie en/of PCI. De werkzaamheid van Aggrastat in combinatie met enoxaparine is niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van Aggrastat in combinatie met andere laagmoleculaire heparines zijn niet onderzocht.

Bij de volgende ziektes en aandoeningen is onvoldoende ervaring met het gebruik van tirofibanhydrochloride, maar een verhoogde kans op bloeding wordt vermoed. Daarom wordt tirofibanhydrochloride niet aanbevolen bij:

- Traumatische of langdurige cardiopulmonale resuscitatie, orgaanbiopsie of lithotripsie in de afgelopen twee weken
- Ernstig trauma of zware chirurgie in de periode tussen 6 weken en 3 maanden geleden

- Actieve maagzweer in de afgelopen drie maanden
- Niet behandelde hypertensie (> 180/110 mm Hg)
- Acute pericarditis
- Actieve of bekende voorgeschiedenis van vasculitis
- Vermoede aneurysma dissecans van aorta
- Hemorragische retinopathie
- Occult bloed in de ontlasting of hematurie
- Trombolytische therapie (zie rubriek 4.5)
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de kans op bloeding in een relevante mate verhogen (zie rubriek 4.5).

Er is geen therapeutische ervaring met tirofibanhydrochloride bij patiënten voor wie trombolytische therapie aangewezen is (bijvoorbeeld acuut transmuraal myocardinfarct met nieuwe pathologische Q-waves of verhoogde ST-segmenten of linkerbundeltakblok in het ECG). Daarom wordt gebruik van tirofibanhydrochloride niet aanbevolen in combinatie met trombolytische therapie..

Infusie van Aggrastat moet direct worden stopgezet als er zich omstandigheden voordoen die trombolytische therapie noodzakelijk maken (waaronder acute occlusie tijdens PCI) of als de patiënt een spoedeisende coronaire bypass-operatie (CABG) moet ondergaan of een intra-aortale ballonpomp nodig heeft.

Pediatrie patiënten

Er is geen ervaring met behandeling met Aggrastat bij kinderen, daarom wordt Aggrastat bij deze patiënten niet aanbevolen.

Overige opmerkingen en voorzorgsmaatregelen

Er bestaan onvoldoende gegevens over herhaalde toediening van Aggrastat.

Patiënten moeten tijdens de behandeling met Aggrastat zorgvuldig op bloeding worden gecontroleerd. Als behandeling van een bloeding nodig is, moet stopzetting van Aggrastat worden overwogen (zie rubriek 4.9). In geval van een ernstige of onbeheersbare bloeding moet de toediening van tirofibanhydrochloride direct worden stopgezet.

** Een ernstige bloeding op grond van de TIMI-criteria wordt gedefinieerd als vermindering in hemoglobine van > 50 g/l met of zonder een vastgestelde locatie, intracranieële bloeding, of harttamponade. Een geringe bloeding op grond van de TIMI-criteria wordt gedefinieerd als een vermindering in hemoglobine van > 30 g/l maar ≤ 50 g/l met bloeding op een bekende locatie, spontane macroscopische hematurie, haematemesis of haemoptysis. TIMI 'loss no site' wordt gedefinieerd als een vermindering in hemoglobine > 40 g/l maar < 50 g/l zonder een vastgestelde bloedingsplaats.

Aggrastat moet met extra voorzichtigheid worden toegepast in de volgende omstandigheden en patiëntengroepen:

- Recente klinisch relevante bloeding (minder dan een jaar geleden).
- Punctie in een vat waar geen compressie mogelijk is binnen 24 uur voor toediening van Aggrastat.
- Recente epidurale ingreep (waaronder lumbaalpunctie en spinale anesthesie).
- Ernstig acuut of chronisch hartfalen.
- Cardiogene shock.
- Lichte tot matige leverinsufficiëntie.
- Aantal trombocyten $< 150.000/\text{mm}^3$, bekende voorgeschiedenis van coagulopathie of verstoorde plaatjesfunctie of trombocytopenie.
- Hemoglobineconcentratie minder dan 11 g/dl of hematocriet $< 34\%$.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van ticlopidine, clopidogrel, adenosine, dipyridamol, sulfinpyrazon en prostacycline.

Effectiviteit met betrekking tot dosis

Bij toediening van een 10 microgram/kg bolusbehandeling van tirofiban kon geen 'non-inferiority' worden aangetoond in klinisch relevante eindpunten na 30 dagen vergeleken met abciximab (zie rubriek 5.1)

Oudere patiënten, vrouwelijke patiënten en patiënten met een laag lichaamsgewicht

Oudere en/of vrouwelijke patiënten vertoonden een hogere incidentie van bloedingscomplicaties dan respectievelijk jongere of mannelijke patiënten. Patiënten met een laag lichaamsgewicht vertoonden een hogere incidentie van bloeding dan patiënten met een hoger lichaamsgewicht. Om deze redenen moet Aggrastat bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast en moet het effect van de toegediende heparine zorgvuldig worden gecontroleerd.

Verminderde nierfunctie

Er zijn aanwijzingen uit klinisch onderzoek dat het risico op een bloeding toeneemt bij afnemende creatinineklaring en daardoor ook verminderde plasmaklaring van tirofiban. Daarom moeten patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) tijdens de behandeling met Aggrastat zorgvuldig op een bloeding worden gecontroleerd en moet het effect van de toegediende heparine nauwkeurig worden gevolgd. Bij ernstig nierfalen moet de dosering van Aggrastat worden verminderd (zie rubriek 4.2).

Femorale arteriëlijn

Tijdens behandeling met Aggrastat is er een aanzienlijke toename in bloedingen, vooral in het gebied rond de a. femoralis waar de catheter 'sheath' wordt ingebracht. Er moet voor worden gezorgd dat alleen de voorwand van de a. femoralis doorgeprikt wordt. Arteriële 'sheaths' mogen worden verwijderd als de

stolling genormaliseerd is, bijvoorbeeld als de 'activated clotting time' (ACT) minder dan 180 seconden is (normaal 2-6 uur na stopzetting van de heparine).

Na verwijdering van de 'introducer sheath' moet er voor een zorgvuldige hemostase worden gezorgd.

Algehele verpleegkundige zorg

Het aantal vaatpuncties en intramusculaire injecties moet tot een minimum worden beperkt gedurende de behandeling met Aggrastat. Een intraveneus infuus moet alleen op plaatsen van het lichaam worden aangelegd waar compressie mogelijk is. Alle plaatsen van de vaatpuncties moeten worden vastgelegd en zorgvuldig worden gecontroleerd. De toepassing van urinewegcatheters, nasotracheale intubatie en neussondes moet kritisch worden overwogen.

Controle van laboratoriumwaarden

Aantal trombocyten, hemoglobine en hematocriet moeten vóór behandeling met Aggrastat en binnen 2-6 uur na aanvang van de behandeling met Aggrastat en daarna minstens eenmaal daags gedurende de behandeling (of vaker als er aanwijzingen zijn voor een sterke vermindering) worden bepaald. Bij patiënten die eerder een GP-IIb/IIIa-receptorantagonist hebben ontvangen (kruisreactiviteit kan optreden), moet de trombocytentelling direct worden gecontroleerd, bijvoorbeeld binnen het eerste uur na hernieuwde toediening (zie rubriek 4.8). Als het aantal trombocyten onder de 90.000/mm³ komt, moeten er verdere trombocytentellingen worden uitgevoerd om pseudotrombocytopenie uit te sluiten. Als trombocytopenie bevestigd wordt, dient de behandeling met Aggrastat en heparine te worden stopgezet. De patiënten moeten worden gecontroleerd op bloeding en waar nodig behandeld (zie rubriek 4.9).

Daarnaast moet de geactiveerde tromboplastinetijd (APTT) voor de behandeling worden bepaald en de stollingsremmende effecten van heparine moeten zorgvuldig worden gecontroleerd door herhaalde bepaling van de APTT en de dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2). Mogelijk levensbedreigende bloedingen kunnen optreden vooral als heparine wordt toegediend met andere producten die de hemostase beïnvloeden, zoals GP IIb/IIIa-receptorantagonisten.

Natriumgehalte

Aggrastat concentraat voor oplossing voor infusie bevat ongeveer 189 mg natrium per flacon van 50 ml, waarmee rekening moet worden gehouden bij patiënten met een natriumbeperkt dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door het gebruik van verschillende plaatjesaggregatieremmers neemt het bloedingsrisico toe, ook door combinatie ervan met heparine, warfarine en trombolitica. Klinische en biologische hemostatische parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden.

Aggrastat in combinatie met ASA remt de plaatjesaggregatie in hogere mate dan ASA alleen, gemeten met de ADP-geïnduceerde plaatjesaggregatietest *ex vivo*. Bij gelijktijdige toediening van Aggrastat en ongefractioneerde heparine neemt de verlenging van de bloedingstijd sterker toe dan bij ongefractioneerde heparine alleen.

Bij gelijktijdig gebruik van Aggrastat, ongefractioneerde heparine, ASA en clopidogrel was er een vergelijkbare incidentie van bloeding als bij gelijktijdig gebruik van alleen ongefractioneerde heparine, ASA en clopidogrel (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Aggrastat verlengde de bloedingstijd, maar de gecombineerde toediening van Aggrastat en ticlopidine had geen additioneel effect op de bloedingstijd.

Gelijktijdig gebruik van warfarine met Aggrastat plus heparine ging met een verhoogd risico op bloeding gepaard.

Aggrastat wordt niet aanbevolen bij trombolytische therapie- gelijktijdig of minder dan 48 uur voor toediening van tirofibanhydrochloride - of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het bloedingsrisico relevant doen toenemen (bijvoorbeeld orale anticoagulantia, andere parenterale GP-IIb/IIIa-remmers, dextraanoplossingen). Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van tirofibanhydrochloride onder deze omstandigheden; een hoger bloedingsrisico valt echter wel te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van tirofibanhydrochloride bij zwangere vrouwen. De gegevens uit dierstudies zijn onvoldoende wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Aggrastat wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tirofibanhydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat tirofibanhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Een risico voor de neonat kan niet worden uitgesloten. De keuze moet worden gemaakt om te stoppen met het geven van borstvoeding of om te stoppen met de behandeling met Aggrastat waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheid en voortplanting werden niet beïnvloed in studies met mannelijke en vrouwelijke ratten die werden behandeld met verschillende doses van tirofibanhydrochloride (zie rubriek 5.3). Echter, dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit om conclusies te trekken met betrekking tot reproductietoxiciteit bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerking die tijdens de behandeling met Aggrastat het vaakst werd gemeld, indien het middel gelijktijdig werd gebruikt met heparine, aspirine en andere orale anti-aggregantia, was bloeding. Doorgaans ging het daarbij om milde, mucocutane bloedingen of milde bloedingen op de katheterisatieplek.

Ook zijn gastro-intestinale, retro-peritoneale, intracraniale, hemorroïdale en postoperatieve bloeding, epiduraal hematoom in de ruggengraatsstreek, hemopericardium en pulmonaire (alveolaire) bloeding gemeld. Het percentage grote en intracraniale bloedingen volgens TIMI in de belangrijke Aggrastat-onderzoeken bedroeg respectievelijk < 2,2% en < 0,1%. De meest ernstige bijwerking was fatale bloeding.

In de belangrijke onderzoeken werd de toediening van Aggrastat in verband gebracht met trombocytopenie (trombocytentelling < 90.000/mm³) bij 1,5% van de patiënten die werden behandeld met Aggrastat en heparine. De incidentie van ernstige trombocytopenie (trombocytentelling < 50.000/mm³) was 0,3%. De meest voorkomende, niet aan bloedingen gerelateerde bijwerking die in verband worden gebracht met een gelijktijdige behandeling met Aggrastat en heparine waren misselijkheid (1,7%), koorts (1,5%) en hoofdpijn (1,1%).

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de bijwerkingen gebaseerd op ervaring uit zes dubbelblinde gecontroleerde klinische studies (waaronder 1953 patiënten die zowel Aggrastat als heparine kregen) evenals bijwerkingen gerapporteerd uit post-marketing ervaring. Binnen de systeem orgaan klassen, zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Omdat de post-marketing gebeurtenissen zijn afgeleid van spontane meldingen van een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk om de exacte incidentie te bepalen. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen gecategoriseerd als niet bekend.

Tabel 2: Bijwerkingen in klinische studies en uit post-marketing ervaring.

| Systeem Orgaan Klasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Niet bekend |
|-----------------------------------|-----------|------|------|---|
| Bloed-en lymfestelselaandoeningen | | | | Acute en / of ernstige (<20.000 / mm ³) daling van het aantal bloedplaatjes |

| | | | | |
|--|---|---|--|--|
| Immuunsysteem aandoeningen | | | | Ernstige allergische reacties, waaronder anafylactische reacties. |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | | | Intracranieële bloedingen, spinale epidurale hematoom |
| Hartaandoeningen | | | | Hemopericardium |
| Bloedvataandoeningen | Hematoom | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Haemoptysis, epistaxis | | Pulmonale (alveolaire) bloeding |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Misselijkheid | Orale bloeding, gingivale bloeding | GI bloeding, haematemesis | Retroperitoneale bloeding |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Ecchymose | | | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | Haematurie | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Koorts | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Post-operatieve bloeding* | Bloeding vaatpunctie | | |
| Onderzoeken | Occult bloed in de ontlasting of urine | Dalingen van hematocriet en hemoglobine, trombocytentelling <90.000 / mm3 | trombocytentelling <50,000/mm3 | |

*In de eerste plaats met betrekking tot catheterisatie locatie

c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Bloeding

Zowel met de Aggrastat 0,4 microgram/kg/min infusiebehandeling als met de 25 microgram/kg bolusbehandeling is de incidentie van bloedingscomplicaties laag en wordt deze niet significant verhoogd. In de PRISM-PLUS studie waar de Aggrastat 0,4 microgram/kg/min infusiebehandeling werd toegepast, was de incidentie van ernstige bloedingen op grond van de TIMI-criteria 1,4% voor Aggrastat in combinatie met heparine en 0,8% voor alleen heparine. De incidentie van geringe bloeding op grond

van de TIMI-criteria was 10,5% voor Aggrastat in combinatie met heparine en 8,0% voor alleen heparine. Het percentage patiënten die een transfusie kregen was 4,0% voor Aggrastat in combinatie met heparine en 2,8% voor alleen heparine.

Met de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling geven de gegevens van de ADVANCE studie aan dat het aantal bloedingincidenten laag is en niet significant hoger lijkt te zijn vergeleken met de placebo. Er waren geen ernstige bloedingen gebaseerd op de TIMI-criteria en geen transfusies in beide groepen. Geringe bloedingen gebaseerd op de TIMI-criteria kwamen voor in 4% in de groep met de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling in vergelijking met 1% in de placebogroep ($p=0,19$).

In de On-TIME 2 studie waren er geen significante verschillen in de incidentie van ernstige bloedingen op grond van de TIMI-criteria (3,4% versus 2,9%, $p = 0,58$) en geringe bloedingen op grond van de TIMI-criteria (5,9% versus 4,4%, $p = 0,206$) tussen de groep met de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling en de controlegroep.

Het percentage van ernstige bloedingen op grond van de TIMI-criteria (2,4% versus 1,6%, $p = 0,44$) of geringe bloedingen op grond van de TIMI-criteria (4,8% versus 6,2%, $p = 0,4$) waren ook niet significant verschillend tussen de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling en de standaarddosis abciximab, die werden vergeleken in de MULTISTRATEGY studie.

Op basis van een beoordeling van bloedingscomplicaties die is uitgevoerd in de context van een meta-analyse ($n=4076$ ACS-patiënten), zijn de percentages van ernstige bloedingen of trombocytopenie bij de groep die de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling kreeg, niet significant hoger vergeleken met de placebogroep. Als de studies met de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling worden vergeleken met de behandeling met abciximab, laten individuele onderzoeksresultaten geen significante verschillen in het percentage van ernstige bloedingen tussen de twee behandelingsregimes zien.

Trombocytopenie

Gedurende behandeling met Aggrastat trad acute verlaging in het aantal trombocyten of trombocytopenie vaker op dan in de placebo-groep. Deze verlagingen bleken na stopzetting van Aggrastat reversibel te zijn. Bij patiënten zonder voorgeschiedenis van trombocytopenie zijn bij hernieuwde toediening van GP-IIb/IIIa-receptorantagonisten acute en ernstige verlagingen van de trombocytentelling ($< 20.000/mm^3$) waargenomen die in verband kunnen worden gebracht met rillingen, lage koorts of bloedingscomplicaties.

Analyse van de studies waarin de 25 microgram/kg bolusbehandeling werd vergeleken met de abciximab behandeling, wees uit dat trombocytopenie significant minder vaak voorkwam in de Aggrastat-groep (0,45% versus 1,7% OR = 0,31, $p = 0,004$).

Allergische reacties:

Ernstige allergische reacties (b.v. bronchospasme, urticaria waaronder anafylactische reacties). De gemelde gevallen traden op tijdens de initiële behandeling (ook op de eerste dag) en tijdens hernieuwde toediening van tirofiban. Sommige gevallen zijn gepaard gegaan met ernstige trombocytopenie (trombocytentelling $< 10.000/mm^3$).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

In de klinische studies is onbedoelde overdosering met tirofibanhydrochloride opgetreden tot 50 microgram/kg als bolus (3 minuten) of 1,2 microgram/kg/min als eerste infuus. Ook is overdosering tot 1,47 microgram/kg/min bij onderhoudsinfusie opgetreden.

a) Symptomen van overdosering

Het meest gemelde symptoom van overdosering was bloeding, meestal mucosabloeding en lokale bloeding bij de plaats van de arteriepunctie voor hartcatheterisatie, maar ook enkele gevallen van intracraniale bloeding en retroperitoneale bloeding (zie rubriek 4.4 en 5.1).

b) Maatregelen

Een overdosering met tirofibanhydrochloride moet op geleide van de toestand van de patiënt en de inschatting van de arts worden behandeld. Als behandeling van de bloeding nodig is, moet de infusie met Aggrastat worden stopgezet. Ook moet transfusie van bloed en/of trombocyten worden overwogen. Aggrastat kan door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

Bloed en bloedvormende organen – antitrombotica - antitrombotica – trombocytenaggregatieremmers excl heparine

ATC-code: B01A C17

Werkingsmechanisme

Tirofibanhydrochloride (tirofiban) is een nonpeptide-antagonist van de GPIIb/IIIa-receptor, een belangrijke receptor aan de oppervlakte van het bloedplaatje die bij de plaatjesaggregatie van belang is. Tirofiban voorkomt de binding van fibrinogeen aan de GPIIb/IIIa-receptor, waarmee de plaatjesaggregatie wordt geblokkeerd.

Tirofiban leidt tot remming van de plaatjesfunctie, wat blijkt uit zijn vermogen om de door ADP geïnduceerde plaatjesaggregatie *ex vivo* te remmen en de bloedingstijd (BT) te verlengen. De plaatjesfunctie keert binnen acht uur na stopzetting naar de uitgangswaarde terug.

De mate van deze remming loopt parallel aan de concentratie van tirofiban in het plasma.

Farmacodynamische effecten

In de 0,4 microgram/kg/min infusiebehandeling met tirofiban leidde, in aanwezigheid van ongefractioneerde heparine en ASA, tirofiban bij 93% van de patiënten tijdens de infusie tot een remming van meer dan 70% (mediaan 89%) van de door ADP geïnduceerde plaatjesaggregatie *ex vivo* en verlenging van de bloedingstijd met een factor 2,9 tijdens de infusie. De remming werd met de 30 minuten durende eerste infusie snel verkregen en werd gedurende de gehele infusie gehandhaafd.

Tirofiban 25 microgram/kg bolusbehandeling (gevolgd door 18-24 uur onderhoudsinfusie van 0,15 microgram/kg/min), in de aanwezigheid van ongefractioneerde heparine en orale behandeling tegen bloedplaatjesaggregatie, leidde tot een gemiddelde, door ADP geïnduceerde remming van maximale aggregatie 15 tot 60 minuten na het begin van de behandeling van 92% tot 95% gemeten met lichttransmissie-aggregometrie (LTA).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

PRISM-PLUS-onderzoek

In het dubbelblind, gecontroleerd, multicenter PRISM PLUS-onderzoek is de werkzaamheid van Aggrastat en ongefractioneerde heparine (n=773) versus ongefractioneerde heparine (n=797) vergeleken bij patiënten met instabiele angina of acute non-Q-wave-myocardinfarct (NQWMI) met langdurige repetitieve anginale pijn of postinfarctangina vergezeld door nieuwe voorbijgaande of persisterende ST-T-golf-veranderingen of verhoogde hartenzymen.

Patiënten werden willekeurig toegewezen aan Aggrastat (30 minuten initiële infusie van 0,4 microgram/kg/min gevolgd door een onderhoudsinfusie van 0,10 microgram/kg/min) en heparine (bolus van 5.000 eenheden (E) gevolgd door een infusie van 1000 E/uur die werd getitreerd om een geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) van ongeveer 2 maal die in de controlegroep te bereiken), of alleen heparine.

Alle patiënten kregen ASA tenzij dit gecontra-indiceerd was: Het onderzoeksgeneesmiddel werd binnen 12 uur na de laatste angina-aanval ingesteld. De patiënten werden 48 uur behandeld, waarna ze angiografie ondergingen en mogelijk angioplastiek/atherectomie als dit aangewezen was, terwijl Aggrastat werd voortgezet. Aggrastat werd gemiddeld 71,3 uur per infuus toegediend.

Het gecombineerde primaire studie-eindpunt was het optreden van refractaire ischemie, myocardinfarct of overlijden 7 dagen na aanvang van Aggrastat.

In de groep onder behandeling met tirofibanhydrochloride was er na 7 dagen wat betreft het primaire eindpunt een risicovermindering (RR) van 32% (12,9% vs. 17,9%) in de Aggrastat-groep voor het gecombineerde eindpunt (p=0,004): dit vertegenwoordigt een voorkoming van ongeveer 50 events per 1.000 behandelde patiënten. Na 30 dagen was de RR voor het samengestelde eindpunt van overlijden/myocardinfarct/refractaire ischemische aandoeningen/ heropname wegens instabiele angina 22% (18,5% vs. 22,3%; (p=0,029). Na 6 maanden was de relatieve kans op het samengestelde eindpunt

van overlijden/myocardinfarct/refractaire ischemische aandoeningen/ heropname wegens instabiele angina met 19% verminderd (27,7% vs. 32,1%; p=0,024).

Wat betreft het samengestelde eindpunt, van overlijden of myocardinfarct, was er na 7 dagen, voor de Aggrastat-groep een RR van 43% (4,9% vs 8,3%; p=0,006), na 30 dagen een RR van 30% (8,7% vs 11,9%; p=0,027) en was er na 6 maanden een RR van 23% (12,3% vs 15,3%; p=0,063).

De vermindering van myocardinfarct bij patiënten die Aggrastat kregen werd in een vroeg stadium van de behandeling zichtbaar (binnen de eerste 48 uur) en deze vermindering hield gedurende 6 maanden aan.

Bij 30% van de patiënten die tijdens de eerste ziekenhuisopname angioplastiek/atherectomie ondergingen, was er een RR van 46% (8,8% vs.15,2%) voor het primaire samengestelde eindpunt na 30 dagen en een RR van 43% (5,9% vs. 10,2%) voor overlijden of myocardinfarct.

In een studie over de veiligheid bij gebruik werd de gelijktijdige toediening van Aggrastat (30 minuten oplaaddosis van 0,4 microgram/kg/min gevolgd door een onderhoudsinfusie van 0,1 microgram/kg/min voor maximaal 108 uur) en enoxaparine (n=315) vergeleken met gelijktijdige toediening van Aggrastat en ongefractioneerde heparine (n=210) bij patiënten met onstabiele angor en non-Q-wave-myocardinfarct. Patiënten in de enoxaparinegroep kregen om de 12 uur een subcutane injectie van 1,0 milligram/kg gedurende een periode van minstens 24 uur en maximaal 96 uur. Patiënten die aan ongefractioneerde heparine waren toegewezen, kregen een intraveneuze bolus met 5000 eenheden ongefractioneerde heparine gevolgd door een onderhoudsinfusie met 1000 eenheden per uur gedurende minstens 24 uur en maximaal 108 uur. De globale incidentie van bloedingen volgens de TIMI criteria was 3,5% voor de Aggrastat/enoxaparinegroep tegen 4,8% voor de Aggrastat/ongefractioneerde-heparinegroep.

Hoewel er een significant verschil was tussen de beide groepen met betrekking tot het aantal cutane bloedingen (29,2% in de groep die van enoxaparine naar ongefractioneerde heparine was overgezet tegen 15,2% in de groep met ongefractioneerde heparine), waren er in geen van beide groepen ernstige bloedingen volgens de TIMI criteria (zie rubriek 4.4). De werkzaamheid van Aggrastat in combinatie met enoxaparine is niet vastgesteld.

Het PRISM PLUS-onderzoek werd uitgevoerd op een moment dat de standaard zorg voor het beheer van acute coronaire syndromen anders was dan in het heden in termen van orale bloedplaatjes ADP receptor (P2Y12) antagonisten gebruik en het routinematig gebruik van intracoronaire stents.

ADVANCE studie

De ADVANCE studie stelde de veiligheid en effectiviteit vast van de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling in vergelijking met placebo bij patiënten die electieve of urgente PCI ondergingen en die hoge-risico kenmerken vertoonden, waaronder de aanwezigheid van minstens één coronaire vernauwing $\geq 70\%$ en diabetes, noodzaak voor een interventie in meerdere vaten of NSTEMI-ACS. Alle patiënten kregen ongefractioneerde heparine,acetylsalicylzuur (ASA) en een thienopyridine oplaaddosis gevolgd door onderhoudstherapie. In totaal werden 202 patiënten willekeurig ingedeeld bij hetzij behandeling met Aggrastat (25 microgram/kg bolus intraveneus gedurende 3 minuten gevolgd door een doorlopende intraveneuze infusie van 0,15 microgram/kg/ minuut gedurende 24-48 uur) of placebo direct vóór PCI toegediend.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van overlijden, niet-fatale MI, urgente revascularisatie van het te behandelen bloedvat (uTVR) of trombotische bailout GPIIb/IIIa antagonisttherapie binnen een gemiddelde follow-up van 180 dagen na de indexprocedure. De veiligheidseindpunten van ernstige en geringe bloeding werden gedefinieerd volgens de TIMI-criteria. In de te behandelen populatie, was de cumulatieve incidentie van het primaire eindpunt 35% en 20% in de placebo- en Aggrastat-groepen, respectievelijk ('hazard ratio' (HR) 0.51 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI), 0,29 tot 0,88]; p=0,01). In vergelijking met placebo was er een aanzienlijk vermindering in het samengestelde eindpunt van overlijden, MI of uTVR in de Aggrastat-groep (31% vs. 20%, HR, 0,57 95% BI, 0,99–0,33; p=0,048).

De EVEREST studie

De gerandomiseerde, open-label studie EVEREST vergeleek de behandeling met een stroomopwaartse oplaaddosis van 0,4 microgram/kg/min begonnen in de afdeling hartbewaking met de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling of abciximab 0,25 milligram/kg waarmee 10 minuten vóór PCI begonnen werd.. Alle patiënten kregen daarnaast ASA en een thienopyridine. De 93 ingeschreven NSTEMI-ACS patiënten kregen binnen 24-48 uur na opname in het ziekenhuis angiografie en PCI zoals van toepassing..

Met betrekking tot de primaire eindpunten van perfusie op weefselniveau en troponine I vrijgave, stelden de resultaten van EVEREST aanzienlijke lagere aantallen post-PCI TMPG 0/1 (respectievelijk 6,2% vs. 20% vs. 35,5%; p=0,015), en een verbeterde post-PCI MCE score index (respectievelijk $0,88 \pm 0,18$ vs. $0,77 \pm 0,32$ vs. $0,71 \pm 0,30$; p<0,05).

Het voorkomen van post-procedurele cardiale troponine I (cTnI) verhoging was significant verminderd bij patiënten die vroeg behandeld waren met de Aggrastat oplaaddosis, vergeleken met de PCI 25 microgram/kg bolus Aggrastat of abciximab (respectievelijk 9,4% vs. 30% vs. 38,7%; p=0,018). De cTnI gehalten post-PCI waren ook significant verminderd met de vroegtijdige behandeling met Aggrastat oplaaddosis vergeleken met de PCI Aggrastat ($3,8 \pm 4,1$ vs. $7,2 \pm 12$; p=0,015) en abciximab ($3,8 \pm 4,1$ vs. $9 \pm 13,8$; p=0,0002). De vergelijking tussen de PCI Aggrastat 25 microgram/kg bolus- en abciximabbehandelingen gaven geen significante verschillen aan in het voorkomen van TMPG 0/1 post-PCI (20% vs. 35%; p=NS).

On-Time 2 studie

De On-TIME 2 studie was een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek dat was ontworpen om het effect te beoordelen van vroege toediening van de 25 microgram/kg bolusbehandeling met Aggrastat bij STEMI-patiënten die in aanmerking kwamen voor primaire PCI. Alle patiënten kregen ASA, een oplaaddosis clopidogrel van 600 mg en ongefractioneerd heparine. Het gebruik van Aggrastat in noodsituaties was toegestaan volgens vooraf gespecificeerde criteria. De studie bestond uit twee fasen: een open label pilotfase (n=414), gevolgd door een grotere, dubbelblinde fase (n=984). Er was vooraf een samengevoegde analyse van gegevens van beide fasen gespecificeerd om het effect van de 25 microgram/kg bolusbehandeling in vergelijking met placebo te evalueren, met het primair eindpunt gedefinieerd als het MACE-percentages na 30 dagen (overlijden, recidief myocardinfarct en spoed revascularisatie van de betrokken kransslagader).

In de samengevoegde analyse was MACE na 30 dagen significant lager in de groep die vroeg Aggrastat kreeg toegediend vergeleken met de placebogroep (5,8% versus 8,6%, p = 0,043). Bovendien was er een sterke trend naar een significante daling van mortaliteit door elke oorzaak met (2,2% in de Aggrastat-groep versus 4,1% in de controlegroep, p = 0,051). De daling in mortaliteit was voornamelijk te wijten

aan een daling in het aantal gevallen van hartdood (2,1% versus 3,6%, $p = 0,086$). Bij de follow-up na 1 jaar (het secundaire eindpunt) bleef het verschil in mortaliteit gehandhaafd (3,7% versus 5,8%, $p = 0,078$ voor dood door elke oorzaak en 2,5% versus 4,4% voor hartdood, $p = 0,061$).

Bij patiënten die primaire PCI ondergingen (86% van de onderzoekspopulatie van de samengevoegde analyse) werd een significante reductie in mortaliteit aangetoond, zowel na 30 dagen (1,0% in de Aggrastat-groep versus 3,9% in de placebogroep, $p = 0,001$) als na 1 jaar (2,4% voor Aggrastat versus 5,5% voor placebo, $p = 0,007$).

MULTISTRATEGY-studie

De MULTISTRATEGY studie was een open label, 2x2 factoriële, multinationale studie waarin het Aggrastat bolusregime ($n = 372$) werd vergeleken met abciximab ($n = 372$) als het werd gebruikt in combinatie met ofwel een sirolimus-eluting (SES) of een bare metal stent (BMS) bij patiënten met STEMI. Vóór de plaatsing van een arteriële schacht werd tijdens de angiografie ofwel Aggrastat (bolus van 25 microgram/kg gevolgd door een infuus van 0,15 microgram/kg/min voor 18-24 uur), ofwel abciximab (bolus van 0,25 mg/kg gevolgd door een 12 uur infuus van 0,125 microgram/kg/min) ingesteld. Alle patiënten kregen ongefractioneerd heparine, ASA en clopidogrel.

Het primaire eindpunt van de geneesmiddelenvergelijking was cumulatieve ST-segment resolutie, gedefinieerd als het percentage patiënten dat voor minstens 50% herstelde binnen 90 minuten na de laatste balloninflatie. De hypothese werd getest dat Aggrastat niet inferieur was aan abciximab wat betreft dit eindpunt.

In de intention-to-treat populatie was het percentage patiënten waarbij de ST-segmentstijging minstens voor 50% herstelde, niet significant anders tussen Aggrastat (85,3%) en abciximab (83,6%). Hiermee werd aangetoond dat Aggrastat niet inferieur was aan abciximab (RR voor Aggrastat versus abciximab, 1,020; 97,5% BI, 0,958-1,086; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit).

Na 30 dagen waren de percentages van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE) vergelijkbaar voor abciximab en Aggrastat (respectievelijk 4,3% en 4,0 %, $p = 0,85$) en deze resultaten bleven na 8 maanden ook gehandhaafd (respectievelijk 12,4% en 9,9%, $p = 0,30$).

In On-TIME 2 en MULTISTRATEGY werden patiënten behandeld met dubbele orale therapie tegen bloedplaatjesaggregatie, bestaande uit ASA en hoge doses clopidogrel. De werkzaamheid van Aggrastat in combinatie met ofwel prasugrel of ticagrelor is niet vastgesteld in gerandomiseerde, gecontroleerde studies.

Meta-analyse van gerandomiseerde studies van Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling

De resultaten van een meta-analyse waarin de werkzaamheid van de Aggrastat 25 microgram/kg bolusbehandeling werd vergeleken met abciximab (die 2213 ACS-patiënten over het hele ACS-spectrum omvatte, met zowel NSTEMI- als STEMI-patiënten) wezen niet op een significant verschil in de OR voor overlijden of MI na 30 dagen tussen de twee geneesmiddelen (OR, 0,87 [0,56-1,35]; $p = 0,54$). Ook waren er geen significante verschillen in de mortaliteit na 30 dagen tussen Aggrastat en abciximab (OR, 0,73 [0,36-1,47]; $p = 0,38$). Bovendien was bij de langste follow-up de incidentie van overlijden of MI niet significant verschillend tussen Aggrastat en abciximab (OR, 0,84 [0,59-1,21]; $p = 0,35$).

Target studie

In één studie die een 10 microgram/kg bolus gebruikte, gevolgd door een 0,15 microgram/kg/min infusie van Aggrastat, kon geen 'non-inferiority' worden aangetoond van Aggrastat ten opzichte van abciximab: de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt (overlijden, MI of uTVR na 30 dagen) liet zien dat abciximab aanzienlijk doeltreffender was bij klinisch relevante eindpunten, met 7,6% in de tirofiban- en 6,0% in de abciximab-groep ($p=0,038$), wat voornamelijk lag aan een significante toename in de incidentie van MI na 30 dagen (respectievelijk 6,9% vs. 5,4%; $p=0,04$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Tirofiban bindt zich niet sterk aan plasma-eiwitten, en de eiwitbinding hangt in het bereik van 0,01-25 microgram/ml niet met de concentratie samen. De ongebonden fractie in menselijk plasma is 35%. Het verdelingsvolume van tirofiban in steady state is ongeveer 30 liter.

Biotransformatie

Bij experimenten met ^{14}C -gemerkt tirofiban bleek dat de radioactiviteit in de urine en de feces voornamelijk afkomstig was van onveranderd tirofiban. De radioactiviteit in circulerend plasma is voornamelijk afkomstig van onveranderd tirofiban (tot tien uur na toediening). Deze gegevens wijzen op een beperkte metabolisatie van tirofiban.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van ^{14}C -gemerkt tirofiban aan gezonde personen werd 66% van de radioactiviteit in de urine, 23% in de feces teruggevonden. In totaal werd 91% van de radioactiviteit teruggevonden. Uitscheiding via de nieren en de gal draagt in hoge mate bij aan de eliminatie van tirofiban.

Bij gezonde personen is de plasmaklaring van tirofiban ongeveer 250 ml/min. De renale klaring is 39 - 69% van de plasmaklaring. De halfwaardetijd is ongeveer 1,5 uur.

Geslacht

De plasmaklaring van tirofiban bij patiënten met coronaire hartziekte komt bij mannen en vrouwen overeen.

Oudere patiënten

De plasmaklaring van tirofiban is bij oudere (> 65 jaar) patiënten met coronaire hartziekte ongeveer 25% minder dan bij jongere (\leq 65 jaar) patiënten.

Etnische groepen

Tussen patiënten uit verschillende etnische groepen werd geen verschil in de plasmaklaring gevonden.

Coronairlijden

Bij patiënten met instabiele angina pectoris of NQWMI was de plasmaklaring ongeveer 200 ml/min, de renale klaring 39% van de plasmaklaring. De halfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Verminderde nierfunctie

In klinisch onderzoek gaven patiënten met verminderde nierfunctie een verminderde plasmaklaring van tirofiban te zien, afhankelijk van de mate van vermindering van de creatinineklaring. Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, waaronder hemodialysepatiënten, wordt de plasmaklaring van tirofiban in een klinisch relevante mate (meer dan 50%) verminderd (zie rubriek 4.2). Tirofiban wordt door hemodialyse verwijderd.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch belangrijke vermindering van de plasmaklaring van tirofiban bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstig leverfalen.

Effecten van andere geneesmiddelen

In een subgroep van patiënten (n=762) in het PRISM-onderzoek werd de plasmaklaring van tirofiban bij patiënten die één van de volgende geneesmiddelen kregen, vergeleken met patiënten die dat geneesmiddel niet kregen. Er was geen substantieel (> 15%) effect van deze geneesmiddelen op de plasmaklaring van tirofiban: acebutolol, acetylsalicylzuurpreparaten, alprazolam, amlodipine, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxine, diltiazem, enalapril, furosemide, glibenclamide, insuline, isosorbide, kaliumchloride, lorazepam, lovastatine, metoclopramide, metoprolol, morfine, natriumdocusaat, nifedipine, nitraatpreparaten, ongefractioneerde heparine, oxazepam, paracetamol, propranolol, ranitidine, simvastatine, sucralfaat en temazepam.

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van Aggrastat zijn onderzocht bij gelijktijdige werd toediening met enoxaparine (1 milligram /kg subcutaan om de 12 uur) en zijn vergeleken met de combinatie van Aggrastat en ongefractioneerde heparine. Er was tussen de groepen geen verschil in de klaring van Aggrastat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Vruchtbaarheid en voortplanting werden niet beïnvloed in studies met mannelijke en vrouwelijke ratten die werden behandeld met intraveneuze doses van tirofibanhydrochloride tot 5 mg/kg/dag. Deze doseringen zijn ongeveer 22 maal hoger dan de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen. Echter, dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit om conclusies te trekken met betrekking tot reproductietoxiciteit bij de mens.

Tirofiban passeert bij ratten en konijnen de placenta.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, watervrij citroenzuur, water voor injectie, zoutzuur en/of natriumhydroxide(voor bijstelling pH).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is een onverenigbaarheid waargenomen met diazepam. Daarom mogen Aggrastat en diazepam niet via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Er zijn geen onverenigbaarheden gezien met Aggrastat en de volgende intraveneuze formulaties: atropinesulfaat, dobutamine, dopamine, epinefrine HCl, furosemide, heparine, lidocaïne, midazolam HCl, morfinesulfaat, nitroglycerine, kaliumchloride, propranolol HCl en famotidine injectie.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Uit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing voor infusie direct worden gebruikt. Zo niet, dan vindt bewaring vóór gebruik plaats onder verantwoordelijkheid van de gebruiker, normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 - 8 °C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml type I glazen injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aggrastat concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet voor gebruik worden verdund. Zie rubriek 4.2.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublín 9, D09 V504
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 23380.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 1999

Datum van laatste hernieuwing: 14 mei 2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 9 oktober 2024