



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 56 Mikrogramm Tirofibanhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 50 Mikrogramm Tirofiban.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 31 mmol (oder 715 mg) Natrium pro Infusionsbeutel (250 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (250 ml Infusionsbeutel)
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung ist angezeigt zur Prävention eines drohenden Myokardinfarkts bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS), bei denen die letzte Episode von Brustschmerzen während der letzten 12 Stunden auftrat und EKG-Veränderungen und/oder erhöhte Myokardenzyme vorliegen.

Von der Therapie mit Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung profitieren insbesondere Patienten, die hoch gefährdet sind, innerhalb der ersten 3 - 4 Tage nach dem Auftreten der Symptome einer akuten Angina pectoris einen Myokardinfarkt zu entwickeln, einschließlich z. B. solcher Patienten, bei denen eine frühe perkutane Koronararterienintervention (PCI) wahrscheinlich ist.

Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung ist auch angezeigt zur Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI), bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung soll zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) und unfraktioniertem Heparin angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die Anwendung im Krankenhaus durch Ärzte, die ausreichend Erfahrung in der Behandlung akuter Koronarsyndrome haben, bestimmt.

Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung soll zusammen mit unfraktioniertem Heparin und oralen Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, angewendet werden.

Dosierung

Bei Patienten, die mit einer früh invasiven Strategie für NSTEMI-ACS behandelt werden, bei denen jedoch mindestens innerhalb der nächsten 4 Stunden und bis zu 48 Stunden nach der Diagnose keine Angiographie vorgesehen ist, wird Tirofiban intravenös mit einer initialen Infusionsrate von 0,4 Mikrogramm/kg/min für 30 Minuten gegeben. Nach Beendigung der Initialinfusion sollte Tirofiban mit einer Erhaltungsinfusionsrate von 0,1 Mikrogramm/kg/min fortgesetzt werden.

Tirofiban soll mit unfraktioniertem Heparin (in der Regel intravenöser Bolus von 50 - 60 Einheiten [IE]/kg gleichzeitig mit Beginn der Therapie mit Tirofiban, dann ca. 1.000 IE pro Stunde titriert anhand der aktivierten Thromboplastinzeit [aPTT], welche ca. das 2-fache des Normalwertes betragen sollte) und, sofern nicht kontraindiziert, mit oralen Thrombozytenaggregationshemmern einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf ASS angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit NSTEMI-ACS, die innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Diagnose eine PCI erhalten sollen, sowie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist, sollte Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung als Initialbolus von 25 Mikrogramm/kg über 3 Minuten verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Erhaltungsinfusion mit einer Rate von 0,15 Mikrogramm/kg/min über 12 - 24, und bis zu 48 Stunden. Tirofiban soll mit unfraktioniertem Heparin (Dosierung wie oben beschrieben) und, sofern nicht kontraindiziert, oralen Thrombozytenaggregationshemmern einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf ASS angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Dosierung von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung um 50 % zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung bei Kindern und Jugendli-

chen unter 18 Jahren wurde nicht bewertet. Es sind keine Daten vorhanden.

Tabelle zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung siehe Seite 2.

Beginn und Dauer der Therapie mit Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Bei Patienten, die mit einer frühen invasiven Strategie bei NSTEMI-ACS behandelt werden und bei denen jedoch mindestens innerhalb der nächsten 4 Stunden und bis zu 48 Stunden nach der Diagnose keine Angiographie vorgesehen ist, sollte die Behandlung mit Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung als Initialdosis mit 0,4 Mikrogramm/kg/min nach der Diagnose eingeleitet werden. Die empfohlene Behandlungsdauer der Erhaltungsinfusion sollte mindestens 48 Stunden betragen.

Die Infusion von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung und unfraktioniertem Heparin kann während einer Koronarangiographie fortgesetzt werden und sollte mindestens 12 und maximal 24 Stunden nach einer Angioplastie/Athekrektomie beibehalten werden. Sobald der Patient klinisch stabil ist und vom behandelnden Arzt keine koronare Intervention geplant ist, sollte die Infusion abgesetzt werden. Die gesamte Behandlungsdauer sollte 108 Stunden nicht überschreiten.

Falls bei dem mit NSTEMI-ACS diagnostizierten und mit einer invasiven Strategie behandelten Patienten innerhalb von 4 Stunden nach der Diagnose eine Angiographie durchgeführt wird, sollte die Bolus-Behandlung mit Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung mit 25 Mikrogramm/kg zu Beginn der PCI eingeleitet werden und mittels einer Infusion während der nächsten 12 - 24 Stunden bis höchstens 48 Stunden fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist, sollte das Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Tirofiban sobald wie möglich nach der Diagnose eingeleitet werden.

Begleittherapie (unfraktioniertes Heparin, orale Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich ASS)

Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin wird mit einem intravenösen Bolus von 50 - 60 IE/kg begonnen und dann mit einer Erhaltungsinfusion von 1.000 IE pro Stunde fortgesetzt. Die Heparindosierung wird so titriert, dass eine aPTT vom Doppelten des Normalwertes aufrechterhalten wird.

Sofern nicht kontraindiziert sollen alle Patienten vor Beginn der Therapie mit Tirofi-



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Die folgende Tabelle dient zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung.

	Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min Normale Patienten		Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Normale Patienten		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
	Patienten- gewicht (kg)	30 min Initial- infusionsrate (ml/h)	Erhaltungs- infusions- rate (ml/h)	30 min Initial- infusionsrate (ml/h)	Erhaltungs- infusions- rate (ml/h)	Bolus (ml)	Erhaltungs- infusions- rate (ml/h)	Bolus (ml)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

ban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung orale Thrombozytenaggregationshemmer einschließlic, aber nicht beschränkt auf ASS erhalten (siehe Abschnitt 5.1). Diese Medikation ist zumindest für die Dauer der Infusion von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung fortzusetzen.

In den meisten Studien, die die Verabreichung von Tirofiban als Ergänzung zur PCI untersuchten, bestand die Therapie mit oralen Thrombozytenaggregationshemmern aus einer Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Die Wirksamkeit der Kombination von Tirofiban entweder mit Prasugrel oder Ticagrelor wurde nicht in randomisierten kontrollierten Studien geprüft.

Muss eine Angioplastie (PCI) durchgeführt werden, ist die Gabe von Heparin nach der PCI zu stoppen; die Schleusen sollen gezogen werden, sobald sich die Gerinnung normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) weniger als 180 Sekunden beträgt (üblicherweise 2 - 6 Stunden nach Absetzen von Heparin).

Art der Anwendung

Hinweise für die Anwendung

Lösung nicht direkt mit einer Spritze aus dem Infusionsbeutel entnehmen.

Öffnen: Die Folienschutzhülle am Schlitz herunterziehen und den Infusionsbeutel entnehmen. Es kann durch Aufnahme von Feuchtigkeit während der Sterilisation eine geringe Trübung des Plastikmaterials vorkommen. Das ist normal und beeinflusst weder die Qualität noch die Verträglichkeit der Lösung. Die Trübung wird sich allmählich verringern. Durch festes Drücken ist der innere Beutel auf kleine undichte Stellen zu prüfen. Wenn undichte Stellen gefunden werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Nur anwenden, wenn die Lösung klar und die Versiegelung unversehrt ist.

Keine weiteren Arzneimittel zusetzen und keine Lösung mit einer Spritze direkt aus dem Beutel entnehmen.

ACHTUNG: Plastik-Infusionsbeutel nicht in Serienschaltung anwenden. Dieses Vorgehen könnte zu Luftembolie führen, da Restluft aus dem ersten Infusionsbeutel gezogen werden könnte, bevor die Verabreichung der Flüssigkeit aus dem zweiten Infusionsbeutel beendet ist.

Vorbereitung zur Anwendung

1. Infusionsbeutel an der Öse aufhängen.
2. Plastikschrutzkappe am Auslass an der

Unterseite des Infusionsbeutels entfernen.

3. Infusionsbesteck anbringen. Hierfür beigefügte vollständige Anweisungen beachten.

Anwendung entsprechend der oben aufgeführten Dosierungstabelle.

4.3 Gegenanzeigen

Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten, die überempfindlich gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind oder die bei einer früheren Anwendung eines GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten eine Thrombozytopenie entwickelt haben.

Da eine Hemmung der Thrombozytenaggregation das Blutungsrisiko erhöht, ist Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung kontraindiziert bei Patienten mit

- anamnestisch bekanntem Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage oder jeglichem anamnestisch bekanntem hämorrhagischen Schlaganfall
- anamnestisch bekannter intrakranieller Erkrankung (z. B. Neoplasma, arteriovenöse Malformation, Aneurysma)
- aktiver oder kürzlich (innerhalb der letzten 30 Tage vor der Behandlung) zurückliegender klinisch relevanter Blu-



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

- tung (z. B. gastrointestinaler Blutung)
- maligner Hypertonie
 - relevantem Trauma oder größerem operativen Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen
 - Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³), Störungen der Plättchenfunktion
 - Gerinnungsstörungen (z. B. Prothrombinzeit > 1,3fache der Norm oder INR [International Normalized Ratio] > 1,5)
 - schwerer Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Tirofiban allein ohne unfractioniertes Heparin wird nicht empfohlen.

Für die Anwendung von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung mit Enoxaparin liegen begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Kombination von Tirofiban mit Enoxaparin wurde im Vergleich zur Kombination von Tirofiban mit unfractioniertem Heparin häufiger mit Hautblutungen und Blutungen im Mund, nicht aber Blutungen nach TIMI-Kriterien**, assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen kann bei einer Kombination von Tirofiban mit Enoxaparin nicht ausgeschlossen werden, insbesondere bei Patienten, die zusätzlich unfractioniertes Heparin im Rahmen einer Angiographie und/oder perkutanen koronaren Intervention erhalten. Die Wirksamkeit von Tirofiban in Kombination mit Enoxaparin wurde nicht geprüft. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Tirofiban in Kombination mit anderen niedermolekularen Heparinen wurde nicht untersucht.

Für die nachfolgend genannten Erkrankungen bzw. Umstände liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Tirofiban vor, jedoch ist ein erhöhtes Blutungsrisiko zu vermuten. Deshalb wird Tirofiban nicht empfohlen bei

- traumatischer oder verlängerter kardiopulmonaler Wiederbelebung, Organbiopsie oder Lithotripsie innerhalb der letzten 2 Wochen
- schwerem Trauma oder größerem operativen Eingriff vor mehr als 6 Wochen, aber weniger als 3 Monaten
- aktivem peptischen Ulkus innerhalb der letzten 3 Monate
- unkontrollierter Hypertonie (> 180/110 mm/Hg)
- akuter Perikarditis
- aktiver oder anamnestisch bekannter Vaskulitis
- Verdacht auf Aortendissektion
- hämorrhagischer Retinopathie
- okkultem Blut im Stuhl oder Hämaturie
- Thrombolyse-Therapie (siehe Abschnitt 4.5)

- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die erheblich das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.5)

Bei Patienten, für die eine Thrombolyse-Therapie angezeigt ist, liegen keine Therapieerfahrungen mit Tirofiban vor. Daher wird die Anwendung von Tirofiban in Kombination mit einer Thrombolyse-Therapie nicht empfohlen.

Die Infusion von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung ist sofort abzubrechen, wenn Umstände eintreten, die eine thrombolytische Therapie notwendig werden lassen (inklusive eines akuten Verschlusses während der PCI), oder falls der Patient notfallmäßig einer Bypass (CABG)-Operation unterzogen werden muss oder eine intraaortale Ballonpumpe benötigt.

Kinder und Jugendliche

Es existieren keine Therapieerfahrungen mit Tirofiban bei Kindern unter 18 Jahren, sodass die Anwendung von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird.

Weitere Vorsichtshinweise und -maßnahmen

Es existieren unzureichende klinische Erfahrungen hinsichtlich einer wiederholten Anwendung von Tirofiban.

Während der Therapie mit Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung sind die Patienten sorgfältig hinsichtlich eventueller Blutung zu überwachen. Wird eine Blutungsbehandlung erforderlich, ist ein Absetzen von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung zu erwägen (siehe Abschnitt 4.9). Bei schweren oder unkontrollierbaren Blutungen ist Tirofiban sofort abzusetzen.

Tirofiban ist bei den im Folgenden genannten Bedingungen und Patientenkollektiven mit besonderer Vorsicht anzuwenden:

- klinisch relevante Blutung vor kurzer Zeit (weniger als 1 Jahr)
- Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes innerhalb 24 Stunden vor Gabe von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung
- kürzlich zurückliegende epidurale Eingriffe (einschließlich Lumbalpunktion und Spinalanästhesie)
- schwere akute oder chronische Herzinsuffizienz
- kardiogener Schock
- leichte bis mäßige Leberinsuffizienz
- Thrombozytenzahl unter 150.000/mm³, anamnestisch bekannte Koagulopathie bzw. Thrombozytenfunktionsstörung oder Thrombozytopenie
- Hämoglobin-Konzentration unter 11 g/dl bzw. Hämatokrit < 34 %.

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Ticlopidin, Clopidogrel, Adenosin, Dipyridamol, Sulfinpyrazon und Prostacyclin.

Wirksamkeit hinsichtlich der Dosis

Im Vergleich zu Abciximab zeigte die Verabreichung eines 10 Mikrogramm/kg Bolus Tirofiban keine Nicht-Unterlegenheit („Non-inferiority“) bei den klinisch relevanten Endpunkten nach 30 Tagen (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten, weibliche Patienten und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Ältere und/oder weibliche Patienten hatten häufiger Blutungskomplikationen als jüngere bzw. männliche Patienten. Patienten mit niedrigem Körpergewicht hatten häufiger Blutungen als Patienten mit höherem Körpergewicht. Daher sollte Tirofiban bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und die Wirkung von Heparin sollte sorgfältig überwacht werden.

Nierenfunktionsstörungen

Es gibt Hinweise aus klinischen Studien, dass das Blutungsrisiko mit abfallender Kreatinin-Clearance, und demzufolge auch verminderter Plasma-Clearance von Tirofiban, ansteigt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sind deshalb während der Therapie mit Tirofiban sorgfältig hinsichtlich Blutungen und bezüglich der Wirkung von Heparin zu überwachen. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist die Dosis von Tirofiban zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Femoralarterienzugang

Unter der Behandlung mit Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Blutungsraten, besonders im Femoralarterienbereich, wo die Einführschleuse für den Katheter platziert wird. Es ist darauf zu achten, dass nur die Vorderwand der Femoralarterie punktiert wird. Arterielle Schleusen können entfernt werden, wenn sich die Blutgerinnung normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT = activated clotting time) unter 180 Sekunden liegt (üblicherweise 2 - 6 Stunden nach Absetzen von Heparin).

Nach Entfernen der Einführschleuse ist für eine sorgfältige Blutstillung unter engmaschiger Nachbeobachtung zu sorgen.

Generelle Behandlungs- und Pflegeanweisungen

Die Zahl von Gefäßpunktionen und intramuskulären Injektionen soll während der Therapie mit Tirofiban so gering wie möglich gehalten werden. Intravenöse Zugän-



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

ge sollten nur an komprimierbaren Stellen des Körpers angelegt werden. Alle Gefäßpunktionsstellen sind sorgsam zu dokumentieren und zu kontrollieren. Die Anwendung von Blasenkathetern, nasotrachealer Intubation oder nasogastralen Sonden muss kritisch erwogen werden.

Überwachung von Laborwerten

Thrombozytenzahl, Hämoglobin sowie Hämatokrit sind vor Behandlung mit Tirofiban zu bestimmen sowie innerhalb von 2 - 6 Stunden nach Beginn der Therapie mit Tirofiban und danach mindestens täglich für die Dauer der Therapie (oder häufiger, wenn Hinweise auf eine deutliche Abnahme bestehen).

Bei Patienten, die bereits zuvor mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt wurden (Kreuzreaktionen sind möglich), ist die Thrombozytenzahl sofort zu überwachen, d. h. innerhalb der ersten Stunde der Anwendung nach Reexposition (siehe Abschnitt 4.8). Bei einer Verringerung der Thrombozytenzahl unter $90.000/\text{mm}^3$ sind weitere Thrombozytenzählungen durchzuführen, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Bestätigt sich die Thrombozytopenie, sind Tirofiban und Heparin abzusetzen. Die Patienten sind hinsichtlich Blutungen zu überwachen und gegebenenfalls zu behandeln (siehe Abschnitt 4.9).

Zusätzlich ist vor Behandlungsbeginn die aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT] zu bestimmen. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin sollte sorgfältig durch wiederholte Bestimmungen der aPTT überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Es kann zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen, insbesondere wenn Heparin gemeinsam mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die die Hämostase beeinflussen, wie z. B. GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten.

Dieses Arzneimittel enthält 31 mmol (oder 715 mg) Natrium pro Infusionsbeutel (250 ml). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

** Starke Blutungen sind gemäß der TIMI-Kriterien definiert als Hämoglobinabfall $> 50 \text{ g/l}$ mit oder ohne identifizierte Blutungsstelle, intrakranielle Hämorrhagie oder Herztamponade. Schwache Blutungen sind definiert als Hämoglobinabfall $> 30 \text{ g/l}$ bzw. $\leq 50 \text{ g/l}$ mit identifizierter Blutungsstelle oder spontane starke Hämaturie, Hämatemesis oder Hämoptyse. „Blutverlust ohne Blutungsstelle“ wird gemäß der TIMI-Kriterien definiert als Hämoglobinverlust $> 40 \text{ g/l}$ und $< 50 \text{ g/l}$ ohne identifizierte Blutungsstelle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.

Die Anwendung mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer erhöht das Blutungsrisiko, ebenso ihre Kombination mit Heparin, Warfarin und Thrombolytika. Klinische und biologische Parameter der Hämostase sind regelmäßig zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tirofiban und ASS (Acetylsalicylsäure) führt zu einer stärkeren Hemmung der Plättchenaggregation als ASS allein, wie Messungen mit dem *ex vivo* Adenosindiphosphat (ADP)-induzierten Plättchenaggregationstest zeigen. Die gleichzeitige Anwendung von Tirofiban und unfraktioniertem Heparin führt im Vergleich zur alleinigen Gabe von unfraktioniertem Heparin zu einer stärkeren Verlängerung der Blutungszeit.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tirofiban, unfraktioniertem Heparin, ASS und Clopidogrel kam es zu vergleichbaren Blutungsraten wie bei einer gleichzeitigen Verabreichung von unfraktioniertem Heparin, ASS und Clopidogrel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tirofiban verlängerte die Blutungszeit, jedoch beeinflusste die gemeinsame Anwendung von Tirofiban und Ticlopidin die Blutungszeit nicht zusätzlich. Der gemeinsame Gebrauch von Warfarin und Tirofiban plus Heparin war mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Tirofiban wird nicht gleichzeitig zu einer Thrombolyse-Therapie empfohlen; die Verabreichung von Tirofibanhydrochlorid wird auch nicht in einem geringeren Abstand als 48 Stunden zur Thrombolyse-Therapie empfohlen. Die Kombination mit Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erheblich erhöhen (z. B. orale Antikoagulantien, andere parenterale GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dextranlösungen) wird ebenfalls nicht empfohlen. Die Erfahrungen zur Anwendung von Tirofibanhydrochlorid unter diesen Bedingungen sind unzureichend, jedoch ist ein erhöhtes Blutungsrisiko zu vermuten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tirofiban bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung während der

Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirofiban in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tirofiban in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tirofiban verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit war in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten, welche mit verschiedenen Dosen von Tirofiban behandelt wurden, nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien sind jedoch nicht ausreichend, um Rückschlüsse auf die Reproduktionstoxizität beim Menschen zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten vor, ob Tirofiban die Fähigkeit zum Fahren oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis während der Behandlung mit Tirofiban bei gleichzeitiger Anwendung mit Heparin, Acetylsalicylsäure und anderen oralen Thrombozytenhemmern waren Blutungen, welche zumeist leichte Schleimhautblutungen oder leichte Blutungen am Ort der Katheterisierung umfassten.

Es wurde auch über gastrointestinale, retroperitoneale und intrakranielle Blutungen, Hämorrhoidalblutungen und postoperative Blutungen, epidurale Hämatoeme im Spinalbereich, Hämoperikard und pulmonare (alveoläre) Blutungen berichtet. Die Rate starker und intrakranieller Blutungen gemäß TIMI-Kriterien lag in den zulassungsrelevanten Tirofiban-Studien bei $\leq 2,2 \%$ bzw. $< 0,1 \%$. Die schwerwiegendste Nebenwirkung waren tödliche Blutungen.

In den zulassungsrelevanten Studien war die Verabreichung von Tirofiban mit Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 90.000/\text{mm}^3$) assoziiert; diese trat bei $1,5 \%$ der mit Tirofiban und Heparin behandelten Patienten auf. Die Inzi-



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Tabelle: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Akute und/oder schwere Thrombozytopenie (< 20.000/mm ³)
Erkrankungen des Immunsystems				Schwere allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			Intrakranielle Blutung, spinal-epidurales Hämatom
Herzerkrankungen				Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Hämatom			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse, Epistaxis		Lungen-/Alveolar-Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Zahnfleischbluten, Blutung im Mundraum	Gastrointestinale Blutung, Hämatemesis	Retroperitoneale Blutung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Post-operative Blutung*	Blutung an der Punktionsstelle		
Untersuchungen	Okkultes Blut in Urin und Fäzes	Hämatokrit-/Hämoglobin-Abnahme, Thrombozytopenie (< 90.000/mm ³)	Thrombozytopenie (< 50.000/mm ³)	

* Hauptsächlich an der Katheterschleuse

denz von schweren Thrombozytopenien (Thrombozyten < 50.000/mm³) lag bei 0,3 %. Die häufigsten nicht blutungsbezogenen Nebenwirkungen von Tirofiban bei gleichzeitiger Gabe von Heparin waren Übelkeit (1,7 %), Fieber (1,5 %) und Kopfschmerzen (1,1 %).

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die obenstehende Tabelle führt alle Nebenwirkungen auf, die auf Erfahrungen von sechs doppelblinden kontrollierten klinischen Studien (mit 1.953 Patienten, die Tirofiban und Heparin erhielten) beruhen, sowie zusätzlich auch die Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurde. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Da Nebenwirkungen nach Markteinführung mittels Spontanberichten aus einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht

möglich, deren Häufigkeit abzuschätzen. Daher wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ eingestuft.

Daten aus klinischen Studien

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Sowohl mit der 0,4 Mikrogramm/kg/min Tirofiban Infusionsbehandlung als auch mit der 25 Mikrogramm/kg Bolusdosis ist die Rate der schwerwiegenden Blutungskomplikationen niedrig und nicht signifikant erhöht.

In der PRISM-PLUS-Studie, in welcher das 0,4 Mikrogramm/kg/min Infusions-Regime mit Tirofiban angewandt wurde, war die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen gemäß TIMI-Kriterien 1,4 % für Tirofiban in Kombination mit Heparin und 0,8 % für Heparin allein. Die Inzidenz von geringen Blutungen gemäß TIMI-Kriterien betrug 10,5 % für Tirofiban in Kombination mit Heparin und 8,0 % für Heparin allein. Der Prozentsatz von Patienten, die Transfusionen erhielten, war 4,0 % für Tirofiban in Kombination mit Heparin und 2,8 % für Heparin allein.

Bei der Therapie mit einer Bolusdosis von 25 Mikrogramm/kg Tirofiban weisen die Daten der ADVANCE-Studie darauf hin, dass die Anzahl der Blutungsereignisse gering ist und im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht ist. Beide Gruppen hatten weder schwerwiegende Blutungen gemäß TIMI-Kriterien noch Transfusionen. Geringe Blutungen gemäß TIMI-Kriterien gab es in der Therapie mit der Bolusdosis von 25 Mikrogramm/kg Tirofiban bei 4 % der Patienten verglichen mit 1 % in der Placebo-Gruppe (p = 0,19).

In der On-TIME 2-Studie wurden keine signifikanten Unterschiede der Inzidenz von starken TIMI Blutungen (3,4 % vs 2,9 %; p = 0,58) und schwachen TIMI Blutungen (5,9 % vs 4,4 %; p = 0,206) zwischen dem Tirofiban Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg und der Kontrollgruppe beobachtet. Die Inzidenz schwerer (2,4 % vs 1,6 %; p = 0,44) oder leichter Blutungen (4,8 % vs 6,2 %; p = 0,4) gemäß TIMI-Kriterien war auch zwischen dem Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolusdosis-Regime und einer Standarddosis von Abciximab, die in der MULTISTRATEGY-Stu-



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

die verglichen wurde, nicht signifikant unterschiedlich. Blutungskomplikationen mit Tirofiban wurden im Rahmen einer Meta-Analyse (N = 4.076 ACS Patienten) bewertet. Die Inzidenz schwerer Blutungen oder von Thrombozytopenie war mit dem Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht. Bezüglich des Vergleiches des Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regimes mit Abciximab deuten individuelle Studien auf keinen signifikanten Unterschied starker Blutungskomplikationen zwischen beiden Therapien hin.

Thrombozytopenien

Während einer Therapie mit Tirofiban traten akute Abfälle der Thrombozyten oder eine Thrombozytopenie häufiger auf als unter Placebo. Diese Senkung war nach Abbruch von Tirofiban reversibel. Bei wiederholter Gabe von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wurden, auch bei Patienten ohne vorherige Thrombozytopenie in der Anamnese, akute und schwere Verminderungen der Thrombozytenzahl (Thrombozyten < 20.000/mm³) beobachtet; diese können mit Schüttelfrost, leichtem Fieber oder Blutungskomplikationen assoziiert sein.

Eine Analyse von Studien, die das Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime mit Abciximab verglichen, zeigte signifikant weniger Thrombozytopenien mit Tirofiban (0,45 % vs 1,7 %; OR = 0,31; p = 0,004).

Erkrankungen des Immunsystems

Schwere allergische Reaktionen (z. B. Bronchospasmus, Urtikaria) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen traten sowohl während der Initialinfusion (auch schon am ersten Tag) als auch während einer neuerlichen Verabreichung von Tirofiban auf. Einige Fälle waren mit schweren Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl < 10.000/mm³) assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien kam es zu versehentlicher Überdosierung von Tirofiban bis zu 50 Mikrogramm/kg als 3-Minuten-Bolus beziehungsweise 1,2 Mikrogramm/kg/min als Initialinfusion. Eine Überdosierung von bis zu 1,47 Mikrogramm/kg/min als Erhaltungsinfusionsrate kam ebenfalls vor.

a. Symptome einer Überdosierung

Das am häufigsten berichtete Symptom einer Überdosierung waren Blutungen, zumeist Schleimhautblutungen und lokalisierte Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle für die Herzkatheterisierung, aber auch Einzelfälle von intrakraniellen und retroperitonealen Blutungen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

b. Maßnahmen

Eine Überdosierung von Tirofiban ist entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten sowie gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes zu therapieren. Ist eine Blutungsbehandlung erforderlich, sollte Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung abgesetzt werden. Transfusionen von Blut und/oder Thrombozyten sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Tirofiban Infusionslösung kann durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blut und blutbildende Organe – Antithrombotische Mittel – Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin
ATC-Code: B01A C17

Wirkmechanismus

Tirofiban ist ein nicht peptidischer Antagonist des GPIIb/IIIa-Rezeptors, welcher ein wichtiger an der Thrombozytenaggregation beteiligter Thrombozytenoberflächenrezeptor ist. Tirofibanhydrochlorid hindert Fibrinogen an der Bindung an den GPIIb/IIIa-Rezeptor und blockiert so die Thrombozytenaggregation.

Tirofibanhydrochlorid führt zu einer Hemmung der Thrombozytenfunktion, erkennbar an seiner Fähigkeit, die *ex vivo* ADP-induzierte Thrombozytenaggregation zu hemmen und die Blutungszeit (Bleeding Time, BT) zu verlängern. Die Plättchenfunktion kehrt innerhalb von 8 Stunden nach dem Absetzen auf den Ausgangswert zurück.

Das Ausmaß dieser Hemmung verläuft parallel zur Tirofibanhydrochlorid-Plasmakonzentration.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Infusionstherapie von 0,4 Mikrogramm/kg/min Tirofiban führte in Gegenwart von unfraktioniertem Heparin und ASS zu einer mehr als 70 %igen (im Mittel 89 %igen) Hemmung der *ex vivo* ADP-induzierten Plättchenaggregation bei 93 % der Patienten und einer 2,9-fachen Verlängerung der Blutungszeit während der Infusion. Die Hemmwirkung wurde mit der 30-minütigen Initialinfusion schnell erreicht und über die Dauer der Infusion aufrechterhalten.

Die Bolustherapie von 25 Mikrogramm/kg Tirofiban (gefolgt von einer 18 bis 24-stündigen Erhaltungsinfusion von 0,15 Mikrogramm/kg/min) in Gegenwart von unfraktioniertem Heparin und oralen Thrombozytenhemmern führte 15 bis 60 Minuten nach Behandlungsbeginn zu einer durchschnittlichen Inhibition der ADP-induzierten maximalen Aggregation von 92 % bis 95 % gemessen mit Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

PRISM-PLUS-Studie

Die doppelblinde, multizentrische, kontrollierte PRISM-PLUS-Studie verglich die Wirksamkeit von Tirofiban und unfraktioniertem Heparin (n = 773) mit unfraktioniertem Heparin (n = 797) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI), die anhaltende, wiederholte Angina-pectoris-Schmerzen oder eine Postinfarkt-angina, begleitet von erneuten vorübergehenden oder anhaltenden Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle oder von erhöhten Myokardenzymen aufwiesen.

Die Patienten erhielten randomisiert

- entweder Tirofiban (30 Minuten lang eine initiale Infusionsrate von 0,4 Mikrogramm/kg/min, gefolgt von einer Erhaltungsinfusionsrate von 0,10 Mikrogramm/kg/min) und Heparin (Bolus von 5.000 Einheiten [IE], gefolgt von einer Infusion von 1.000 IE/Stunde titriert, so dass eine aktivierte Thromboplastinzeit [aPTT] von der ca. 2-fachen Höhe des Kontrollwertes aufrechterhalten wurde)
- oder Heparin allein.

Alle Patienten erhielten ASS, sofern nicht kontraindiziert. Die Studienmedikation wurde innerhalb von 12 Stunden nach der letzten Angina-pectoris-Episode begonnen. Die Patienten wurden 48 Stunden therapiert, danach wurden sie einer Angiographie und gegebenenfalls, wenn indiziert, einer Angioplastie/Atherektomie unterzogen, während Tirofiban weiter infundiert wurde. Im Durchschnitt wurde Tirofiban 71,3 Stunden verabreicht.



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von refraktärer Ischämie, Myokardinfarkt oder Tod 7 Tage nach Beginn der Therapie mit Tirofiban.

Nach 7 Tagen, dem Zeitpunkt des primären Endpunkts, ergab sich bei der Gruppe, die Tirofiban erhielt, eine 32 %ige Risikoreduktion (RR) (12,9 % vs 17,9 %) für den kombinierten Endpunkt ($p = 0,004$): Dies bedeutet ungefähr 50 Ereignisse, die bei 1.000 behandelten Patienten verhindert wurden. Nach 30 Tagen betrug die RR für den kombinierten Endpunkt aus Tod/Myokardinfarkt/refraktärer ischämischer Zustand/Wiedereinweisung aufgrund von instabiler Angina 22 % (18,5 % vs 22,3 %; $p = 0,029$).

Nach 6 Monaten war das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod/Myokardinfarkt/refraktärer ischämischer Zustand/Wiedereinweisung aufgrund von instabiler Angina um 19 % reduziert (27,7 % vs 32,1 %; $p = 0,024$). Wenn man den kombinierten Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt betrachtet, ergeben sich nach 7 Tagen für die Tirofiban-Gruppe eine RR von 43 % (4,9 % vs 8,3 %; $p = 0,006$), nach 30 Tagen eine RR von 30 % (8,7 % vs 11,9 %; $p = 0,027$) und nach 6 Monaten eine RR von 23 % (12,3 % vs 15,3 %; $p = 0,063$).

Die Reduzierung der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die Tirofiban erhielten, trat bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auf (innerhalb der ersten 48 Stunden) und konnte über 6 Monate aufrechterhalten werden. Bei den 30 % der Patienten, die einer Angioplastie/Atherektomie während der Ersteinweisung unterzogen worden waren, gab es eine RR von 46 % (8,8 % vs 15,2 %) für den primären kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen sowie eine RR von 43 % (5,9 % vs 10,2 %) für Tod oder Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Tirofiban (30 Minuten Initialinfusion von 0,4 Mikrogramm/kg/min gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,1 Mikrogramm/kg/min bis zu 108 Stunden lang) mit Enoxaparin ($n = 315$) und die gleichzeitige Anwendung von Tirofiban mit unfraktioniertem Heparin ($n = 210$) wurden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt anhand einer Verträglichkeitsstudie verglichen. Die Patienten der Enoxaparin-Gruppe erhielten eine subkutane Injektion von 1,0 mg/kg Enoxaparin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bis zu einer Höchstdauer von 96 Stunden. Die Therapie der Patienten der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin wurde mit einem

intravenösen Bolus von 5.000 IE begonnen und mit einer Erhaltungsinfusion von 1.000 IE pro Stunde über mindestens 24 Stunden bis zu einer Höchstdauer von 108 Stunden fortgesetzt. Die Gesamtinzidenz von Blutungen gemäß TIMI-Kriterien betrug 3,5 % für die Tirofiban/Enoxaparin-Gruppe und 4,8 % für die Gruppe unter Tirofiban in Kombination mit unfraktioniertem Heparin. Obwohl ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Hautblutungen zwischen beiden Gruppen (29,2 % bei den Patienten, die von Enoxaparin auf unfraktioniertes Heparin umgestellt wurden, und 15,2 % bei den mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patienten) zu verzeichnen war, kam es in keiner Gruppe zu starken Blutungen gemäß TIMI-Kriterien (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirksamkeit von Tirofiban in Kombination mit Enoxaparin wurde nicht geprüft.

Die PRISM-PLUS-Studie wurde zu einer Zeit durchgeführt, als der Behandlungsstandard für das akute Koronarsyndrom hinsichtlich der Verwendung von oralen ADP-Rezeptor (P2Y₁₂)-Antagonisten und dem Routinegebrauch von intrakoronaren Stents noch anders war.

ADVANCE-Studie

Die ADVANCE-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit einer Bolusdosis von 25 Mikrogramm/kg Tirofiban verglichen mit Placebo bei Patienten, die sich elektiv oder dringend einer PCI unterzogen und die hohe Risikofaktoren einschließlich mindestens einer Verengung eines Koronargefäßes von ≥ 70 % und Diabetes, die Notwendigkeit eines mehrere Gefäße betreffenden Eingriffs oder NSTEMI/ACS aufwiesen. Alle Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin, Acetylsalicylsäure (ASS) sowie eine Initialdosis von einem Thienopyridin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie. Insgesamt wurden 202 Patienten entweder für Tirofiban (25 Mikrogramm/kg Bolus i.v. über 3 Minuten gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 0,15 Mikrogramm/kg/min für 24 - 48 Stunden) oder Placebo unmittelbar vor der PCI randomisiert.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt, dringlicher Revaskularisierung des Zielgefäßes (uTVR) oder eine thrombotische Notbehandlung mit einem GPIIb/IIIa-Blocker innerhalb eines medianen Nachverfolgungszeitraums von 180 Tagen nach dem Indexverfahren. Die Sicherheitsendpunkte hinsichtlich schwerwiegender und leichter Blutungen wurden anhand der TIMI-Kriterien definiert.

In der Intent-to-treat-Population war die kumulative Inzidenz des primären Endpunkts 35 % in der Placebo-Gruppe und 20 % in der Tirofiban-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,51 [95 % Konfidenzintervall (CI), 0,29 bis 0,88]; $p = 0,01$). Verglichen mit der Placebo-Gruppe gab es eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt oder uTVR in der Tirofiban-Gruppe (31 % vs 20 %, HR 0,57 [95 % CI, 0,33 - 0,93]; $p = 0,048$).

EVEREST-Studie

Die randomisierte, offene EVEREST-Studie verglich die Upstream-Behandlung mit einer Initialdosis von 0,4 Mikrogramm/kg/min, die in der Koronareinheit eingeleitet wurde, mit der Bolustherapie von 25 Mikrogramm/kg Tirofiban oder Abciximab 0,25 mg/kg, die 10 Minuten vor der PCI eingeleitet wurde. Alle Patienten erhielten außerdem ASS und ein Thienopyridin. Die 93 untersuchten NSTEMI/ACS-Patienten unterzogen sich einer Angiographie und PCI, wenn angemessen, innerhalb 24 - 48 Stunden nach der Einweisung ins Krankenhaus.

Hinsichtlich der primären Endpunkte für Gewebepfusion und Freisetzung von Troponin I ergab die EVEREST-Studie signifikant niedrigere Raten für TMPG nach PCI 0/1 (6,2 % vs 20 % vs 35,5 %; $p = 0,015$) sowie verbesserte MCE-Werte nach PCI ($0,88 \pm 0,18$ vs $0,77 \pm 0,32$ vs $0,71 \pm 0,30$; $p < 0,05$).

Die Inzidenz von erhöhtem kardialen Troponin I (cTnI) nach Intervention wurde bei Patienten mit der Upstream-Tirofiban-Behandlung signifikant reduziert verglichen mit der PCI-Bolus-Behandlung von 25 Mikrogramm/kg Tirofiban oder Abciximab (9,4 % vs 30 % vs 38,7 %; $p = 0,018$). Die cTnI-Werte nach PCI waren ebenfalls signifikant niedriger mit der Upstream-Tirofiban-Behandlung verglichen mit PCI-Tirofiban ($3,8 \pm 4,1$ vs $7,2 \pm 12$; $p = 0,015$) und Abciximab ($3,8 \pm 4,1$ vs $9 \pm 13,8$; $p = 0,0002$). Der Vergleich zwischen der Bolusdosis-Behandlung von 25 Mikrogramm/kg PCI-Tirofiban und Abciximab-Behandlung wies keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der TMPG 0/1 Rate nach PCI (20 % vs 35 %; $p = \text{NS}$) auf.

On-TIME 2-Studie

Die multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte On-TIME 2-Studie untersuchte die Wirkung einer frühen Tirofiban Vorbehandlung mit dem 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime bei STEMI-Patienten mit geplanter primärer PCI. Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, eine 600 mg Clopidogrel Aufsattdosis und unfraktioniertes Heparin. Eine Notfallbehandlung mit Tirofiban war ent-



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

sprechend vorbestimmter Kriterien möglich. Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt: eine Pilot, open-label Phase (n = 414) gefolgt von einer größeren, doppelblinden Phase (n = 984).

Eine Gesamtanalyse der Daten aus beiden Studienphasen war prospektiv festgelegt worden, um die Wirkung des frühen 25 Mikrogramm/kg Tirofiban Bolus-Regimes im Vergleich zur Kontrollgruppe auf den primären Endpunkt, MACE (schwere unerwünschte kardiale Ereignisse: Tod, erneuter Myokardinfarkt oder notwendige Gefäß-Revaskularisation [uTVR]) nach 30 Tagen zu untersuchen.

In dieser Gesamtanalyse reduzierte die Tirofiban Vorbehandlung signifikant die MACE Inzidenz nach 30 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,8 % vs 8,6 %; p = 0,043). Zusätzlich war ein starker Trend zu geringerer Mortalität jeglicher Ursache mit Tirofiban (2,2 % mit Tirofiban vs 4,1 % in der Kontrollgruppe; p = 0,051) zu verzeichnen. Diese Mortalitätsenkung war hauptsächlich auf eine Reduktion kardialer Mortalität zurückzuführen (2,1 % vs 3,6 %; p = 0,086). Die Mortalitätsdifferenz wurde bis zu einem Jahr, dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt, aufrechterhalten (Tod jeglicher Ursache: 3,7 % vs 5,8 %; p = 0,078 und kardiale Mortalität: 2,5 % vs 4,4 %; p = 0,061).

Patienten, die eine primäre PCI erhielten (86 % der Studienpopulation der Gesamtanalyse), hatten mit Tirofiban im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Mortalitätsreduktion sowohl nach 30 Tagen (1,0 % vs 3,9 %; p = 0,001) als auch nach einem Jahr (2,4 % vs 5,5 %; p = 0,007).

MULTISTRATEGY-Studie

Die open-label, multinationale MULTISTRATEGY-Studie verglich bei STEMI Patienten mittels eines 2 x 2 faktoriellen Studiendesigns Tirofiban (n = 372) mit Abciximab (n = 372) in Verbindung mit entweder einem Sirolimus-freisetzenden (SES) oder Bare-Metal Stent (BMS). Die Therapie mit Tirofiban (25 Mikrogramm/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 0,15 Mikrogramm/kg/min für 18 - 24 Stunden) oder Abciximab (0,25 mg/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 0,125 Mikrogramm/kg/min für 12 Stunden) wurde vor der Einführung der arteriellen Einführschleuse während der Angiographie begonnen. Alle Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt des Arzneimittelvergleiches war die kumulative Auflösung der ST-Strecken-Hebung, ausgedrückt als der Anteil der Patienten, der innerhalb von 90 Minuten nach dem

letzten Aufblasen des Ballons eine mindestens 50 %ige Auflösung erreichte. Dieser Endpunkt wurde entsprechend der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese von Tirofiban gegenüber Abciximab untersucht.

In der Intent-to-treat-Population war der Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Auflösung der ST-Strecken-Hebung nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Tirofiban-Gruppe (85,3 %) und der Abciximab-Gruppe (83,6 %), was die Nicht-Unterlegenheit von Tirofiban gegenüber Abciximab zeigte (RR für Tirofiban vs Abciximab, 1,020; 97,5 % CI, 0,958 - 1,086; p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit).

Nach 30 Tagen waren die Inzidenzraten schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) von Abciximab und Tirofiban ähnlich (4,3 % vs 4,0 %; p = 0,85); dieses Ergebnis wurde auch nach 8 Monaten aufrechterhalten (12,4 % vs 9,9 %; p = 0,30).

In den On-TIME 2- und MULTISTRATEGY-Studien wurden die Patienten mit einer zweifachen oralen Thrombozytenaggregationshemmenden Therapie behandelt, bestehend aus Acetylsalicylsäure und hochdosiertem Clopidogrel. Die Wirksamkeit von Tirofiban in Kombination mit entweder Prasugrel oder Ticagrelor wurde nicht in randomisierten kontrollierten Studien geprüft.

Meta-Analyse randomisierter Studien mit dem Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolus-Regime

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse, die die Wirksamkeit des Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolus Regimes im Vergleich zu Abciximab bei 2.213 ACS-Patienten über das ACS-Spektrum (sowohl NSTEMI-ACS als auch STEMI-Patienten) untersuchte, ergaben keinen signifikanten Unterschied in der OR für Tod oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen zwischen den beiden Arzneimitteln (OR 0,87 [0,56 - 1,35]; p = 0,54). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tages-Mortalität zwischen Tirofiban und Abciximab (OR 0,73 [0,36 - 1,47]; p = 0,38). Darüber hinaus war die Inzidenz des Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt bei dem längsten Follow-up nicht signifikant unterschiedlich zwischen Tirofiban und Abciximab (OR 0,84 [0,59 - 1,21]; p = 0,35).

TARGET-Studie

In einer Studie mit einem Bolus von 10 Mikrogramm/kg, gefolgt von einer Infusion mit 0,15 Mikrogramm/kg/min Tirofiban (TARGET), zeigte Tirofiban keine Nicht-Unterlegenheit verglichen mit Abciximab: Die Inzidenz des primären kombinierten-Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt oder dringliche Revaskularisierung des

Zielgefäßes nach 30 Tagen) zeigte mit 7,6 % in der Tirofiban-Gruppe und 6,0 % in der Abciximab-Gruppe (p = 0,038), dass Abciximab hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte signifikant wirksamer war, was hauptsächlich auf einem signifikanten Anstieg der Myokardinfarktinzidenz nach 30 Tagen beruhte (6,9 % vs 5,4 %; p = 0,04).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Tirofiban wird nicht stark an Plasmaprotein gebunden, und die Proteinbindung ist im Bereich von 0,01-25 Mikrogramm/ml Konzentrationsunabhängig. Die nicht gebundene Fraktion im Plasma beim Menschen beträgt 35 %. Das Verteilungsvolumen von Tirofiban im Steady State beträgt ungefähr 30 Liter.

Biotransformation

Untersuchungen mit ¹⁴C-markiertem Tirofiban zeigten, dass die Radioaktivität in Urin und Fäzes hauptsächlich von unverändertem Tirofiban herrührte. Die Radioaktivität im zirkulierenden Plasma stammt hauptsächlich von unverändertem Tirofiban (bis zu 10 Stunden nach Verabreichung). Diese Daten lassen einen begrenzten Metabolismus von Tirofiban annehmen.

Elimination

Nach einer intravenösen Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Tirofiban an gesunde Probanden wurden 66 % Radioaktivität im Urin wiedergefunden, 23 % in den Fäzes. Die gesamte wiedergefundene Radioaktivität betrug 91 %. Renale und biliäre Exkretion tragen signifikant zur Ausscheidung von Tirofiban bei.

Bei gesunden Probanden liegt die Plasma-Clearance von Tirofiban bei ungefähr 250 ml/min. Die renale Clearance beträgt 39-69 % der Plasma-Clearance. Die Halbwertszeit beträgt etwa 1,5 Stunden.

Bestimmte Bevölkerungsgruppen

Geschlecht

Die Plasma-Clearance von Tirofiban bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bei Männern und Frauen ähnlich.

Ältere Patienten

Die Plasma-Clearance von Tirofiban ist bei älteren (> 65 Jahre) Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu jüngeren (≤ 65 Jahre) Patienten etwa 25 % geringer.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Plasma-Clearance bei Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit festgestellt.



Tirofiban HEXAL® 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NQWMI beträgt die Plasma-Clearance ca. 200 ml/min, die renale Clearance 39 % der Plasma-Clearance. Die Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wiesen Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Ausmaß der Einschränkung der Kreatinin-Clearance eine verminderte Plasma-Clearance von Tirofiban auf. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, einschließlich Hämodialysepatienten, ist die Plasma-Clearance von Tirofiban in klinisch relevantem Ausmaß (über 50 %) geringer (siehe Abschnitt 4.2). Tirofiban wird durch Hämodialyse entfernt.

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen gibt es keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Verminderung der Plasma-Clearance von Tirofiban. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Einfluss anderer Arzneimittel

In einer Patientenuntergruppe (n = 762) in der PRISM-Studie wurde die Plasma-Clearance von Tirofiban bei Patienten, die eines der nachfolgend genannten Arzneimittel erhielten, mit der bei Patienten, die dieses Arzneimittel nicht erhielten, verglichen. Es gab keine wesentlichen (> 15 %) Auswirkungen der nachfolgend genannten Substanzen auf die Plasma-Clearance von Tirofiban: Acebutolol, Alprazolam, Amlodipin, ASS-Zubereitungen, Atenolol, Bromazepam, Captopril, Diazepam, Digoxin, Diltiazem, Docusat-Natrium, Enalapril, Furosemid, Glibenclamid, unfraktioniertes Heparin, Insulin, Isosorbid, Lorazepam, Lovastatin, Metoclopramid, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Nitratzubereitungen, Oxazepam, Paracetamol, Kaliumchlorid, Propranolol, Ranitidin, Simvastatin, Sucralfat und Temazepam. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Tirofiban bei gleichzeitiger Anwendung mit Enoxaparin (1 mg/kg subkutan alle 12 Stunden) wurden mit denen von Tirofiban bei gleichzeitiger Anwendung mit unfraktioniertem Heparin verglichen. Diese Untersuchung ergab keinen Unterschied in der Plasma-Clearance von Tirofiban zwischen beiden Behandlungsgruppen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Verabreichung und Genotoxizität ergaben die nicht-klinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen.

Die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit war in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten, welche intravenöse Dosen von Tirofibanhydrochlorid bis zu 5 mg/kg/Tag verabreicht bekamen, nicht beeinträchtigt. Diese Dosen waren etwa 22-mal höher als die empfohlene maximale Tagesdosis beim Menschen.

Tierstudien sind jedoch nicht ausreichend, um Rückschlüsse auf die Reproduktionstoxizität beim Menschen zu ziehen.

Tirofiban passiert bei Ratten und Kaninchen die Plazenta-Schranke.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Mit Diazepam wurde eine Inkompatibilität festgestellt. Deshalb dürfen Tirofiban HEXAL 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung und Diazepam nicht mit demselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Lagerungsbedingungen beim Anwender und eine Dauer von 24 Stunden bei 2-8 °C sollte normalerweise nicht überschritten werden, außer die Rekonstitution wurde unter kontrollierten, validierten und aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren. Infusionsbeutel in Folien-schutzhülle aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Kunststoffinfusionsbeutel, farblos, dreilagige Polypropylenfolie mit Auslasshahn. Verpackt in einer dreifach-laminierten Schutzhülle.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine geringe Trübung des Plastikmaterials kann durch Aufnahme von Feuchtigkeit während der Sterilisation vorkommen. Das ist normal und beeinflusst weder Qualität noch Verträglichkeit der Lösung. Die Trübung wird sich allmählich verrin-

gern. Durch festes Drücken ist der innere Beutel auf kleine undichte Stellen zu prüfen. Wenn undichte Stellen gefunden werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84926.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig