

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aggrastat 250 mikrog/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Kirkas, väritön konsentraattiliuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Infuusiokonsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

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

#### Annostus

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

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

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

#### lääkkäät

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

#### Vaikea munuaisten vajaatoiminta

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

#### Pediatriset potilaat

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

Taulukossa 1 on ohjeita annoksen säätämiseen potilaan painon mukaan.

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

**Taulukko 1: Annostus**

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

#### Aggrastat-hoidon aloitus ja kesto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Antotapa

#### **Käyttöohjeet**

*Laimenna infuusiokonsentraatti ennen käyttöä näin:*

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

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

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

Aggrastat suositellaan annettavaksi kalibroidulla infuusiolaitteella steriilejä välineitä käyttäen.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pelkän Aggrastatin antoa ilman samanaikaista fraktioimatonta hepariinia ei suositella.

Aggrastatin ja enoksapariinin samanaikaisesta käytöstä on kokemusta vain vähän (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Aggrastatin ja enoksapariinin samanaikaiseen antoon liittyy enemmän ihon ja suun verenvuotoja, mutta ei kuitenkaan TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) -vuotoluokittelun mukaisia verenvuotoja<sup>1</sup>, kuin Aggrastatin ja fraktioimattoman hepariinin samanaikaiseen antoon. Vakavien vuototapahtumien vaaran suurenemista Aggrastatin ja enoksapariinin samanaikaisen käytön yhteydessä ei voida poissulkea, varsinkaan jos potilas saa lisäksi fraktioimatonta hepariinia sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen ja/tai PCI-toimenpiteen yhteydessä. Aggrastatin tehoa yhteiskäytössä enoksapariinin kanssa ei ole vahvistettu. Aggrastatin tehoa ja turvallisuutta yhteiskäytössä muiden pienimolekyylisten hepariinien kanssa ei ole tutkittu.

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

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

---

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

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Muut varoitukset ja varotoimet

Aggrastatin uudelleenannosta ei ole riittävästi tietoa.

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

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

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

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

#### Annoskohtainen teho

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

#### Iäkkäät potilaat, naispotilaat ja ruumiinpainoltaan pienet potilaat

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Reisivaltimokanyyli

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

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

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

#### Yleiset hoitotoimet

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

#### Laboratorioarvojen seuranta

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

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

#### Natriumsisältö

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

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

Varfariinin samanaikaiseen käyttöön Aggrastatin ja hepariinin kanssa liittyi vuotoavaaran suureneminen.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

##### b. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

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

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

\* Lähinnä kanylointikohdassa.

### c. Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Verenvuoto

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

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

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

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



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

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

#### *Trombosytopenia*

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

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

#### *Allergiset reaktiot*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

### a) Yliannostuksen oireet

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

### b) Toimenpiteet

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Verihiutaleiden aggregaation eston aste on verrannollinen plasman tirofibaanipitoisuuteen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### PRISM-PLUS-tutkimus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRISM-PLUS-tutkimuksen toteuttamisajankohtana sepelvaltimotautikohtauksen tavanomainen hoito erosi nykykäytännöistä trombosyyttien P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajien peroraalisen käytön ja sepelvaltimostenttien rutiinomaisen käytön suhteen.

### ADVANCE-tutkimus

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

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

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

### EVEREST-tutkimus

Satunnaistetussa, avoimessa EVEREST-tutkimuksessa verrattiin jo sydänvalvontayksikössä annettua

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

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

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

#### On-TIME 2 -tutkimus

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

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

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

#### MULTISTRATEGY -tutkimus

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

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

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

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

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

### TARGET-tutkimus

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Jakautuminen

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

Tirofibaanin jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on noin 30 litraa.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

### Sukupuoli

Tirofibaanin plasmapuhdistuma on samaa luokkaa mies- ja naispuolisilla sepelvaltimotautipotilailla.

### Iäkkäät potilaat

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

### Rotu

Tirofibaanin plasmapuhdistumassa ei ole todettu eroja eri roduilla.

### Sepelvaltimotauti

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Muiden lääkeaineiden vaikutus

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

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Tirofibaani läpäisee rotan ja kaniinin istukan.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

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

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

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

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä. Säilytä säiliö ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

50 ml:n injektio pullo tyyppi I lasia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Correvio  
15 rue du Bicentenaire  
92800 Puteaux  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13763

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.9.1999*

*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.1.2012*

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2018