



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tirofiban Ibisqus 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Infusionslösung enthält 50 Mikrogramm Tirofiban.

Ein Infusionsbeutel mit 250 ml enthält 12,5 mg Tirofiban.

Jeder 250 ml Infusionsbeutel enthält ungefähr 916 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Eine klare, farblose Lösung, pH Wert 5,5–6,5 und Osmolarität 270–330 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Tirofiban 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 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 Ko-

ronararterienintervention (PCI) wahrscheinlich ist. Tirofiban ist auch angezeigt zur Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI), bei denen eine primäre PCI vorgesehen ist (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Tirofiban soll zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASA) und unfractioniertem 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 soll zusammen mit unfractioniertem 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 unfractioniertem 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 2fache des Normalwertes betragen sollte), und sofern nicht kontraindiziert, oralen Thrombozytenaggregationshemmern einschliesslich, jedoch nicht beschränkt auf Acetylsalicylsäure, 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 als Initialbolus von 25 Mikrogramm/kg über 3 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Erhaltungsinfusion mit einer Rate von 0,15 Mikrogramm/kg/min über 12 bis 24, und bis zu 48 Stunden. Tirofiban soll mit unfractioniertem Heparin (Dosierung wie oben beschrieben) und, sofern nicht kontraindiziert, oralen Thrombozytenaggregationshemmern angewendet werden einschliesslich, aber nicht beschränkt auf Acetylsalicylsäure, (siehe Abschnitt 5.1).

**Ältere Patienten**

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

**Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz**

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

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirofiban bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht bewertet. Es sind keine Daten vorhanden.

Tabelle 1 dient zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung.

Tabelle 1: Dosierungstabelle

	Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min		Initialdosis-Regime mit 0,4 Mikrogramm/kg/min		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg		Bolus-Regime mit 25 Mikrogramm/kg	
	Normale Patienten		Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz		Normale Patienten		Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	
Patientengewicht (kg)	30 min Initialinfusionsrate (ml/h)	Erhaltungsinfusionsrate (ml/h)	30 min Initialinfusionsrate (ml/h)	Erhaltungsinfusionsrate (ml/h)	Bolus (ml)	Erhaltungsinfusionsrate (ml/h)	Bolus (ml)	Erhaltungsinfusionsrate (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

**Beginn und Dauer der Therapie mit Tirofiban**

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, sollte die Behandlung mit Tirofiban als Initialdosis mit 0,4 Mikrogramm/kg/min nach der Diagnose eingeleitet werden. Die Behandlungsdauer der Erhaltungsinfusion sollte mindestens 48 Stunden betragen. Die Infusion von Tirofiban und unfractioniertem Heparin kann während einer Koronarangiographie fortgesetzt werden und sollte mindestens 12 und maximal 24 Stunden nach einer Angioplastie/Atherektomie 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 25 Mikrogramm/kg Tirofiban zu Beginn der PCI eingeleitet werden und mittels der Erhaltungsinfusion 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 (unfractioniertes Heparin, orale Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure)**

Die Therapie mit unfractioniertem 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.

Alle Patienten sollten – sofern nicht kontraindiziert – orale Thrombozytenaggregationshemmer, einschliesslich, aber nicht beschränkt auf Acetylsalicylsäure, vor Beginn der Therapie mit Tirofiban erhalten (siehe Abschnitt 5.1). Diese Medikation ist zumindest für die Dauer der Infusion von Tirofiban 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.

Wenn eine Angioplastie (PCI) durchgeführt werden muss, soll Heparin nach der PCI gestoppt werden; die Schleusen sollen gezogen werden, sobald sich die Gerinnung normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) weniger als 180 Se-

kunden beträgt (üblicherweise 2–6 Stunden nach Absetzen von Heparin).

**Art der Anwendung**

**Hinweise für die Anwendung**

Lösung nicht mit einer Spritze direkt aus dem Beutel entnehmen.

Nur anwenden, wenn die Lösung klar und die Packung 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. Plastikschutzkappe am Auslass an der Unterseite des Infusionsbeutels entfernen.
3. Infusionsbesteck anbringen. Hierfür beigefügte vollständige Anweisungen beachten.

Anwendung entsprechend der oben aufgeführten Dosierungstabelle.

Parenteral anzuwendende Arzneimittel sind, sofern Lösung bzw. Behälter es zulassen, vor Gebrauch auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen.

Tirofiban darf nur intravenös angewendet werden und kann mit unfractioniertem Heparin durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Es wird empfohlen, Tirofiban mit einem kalibrierten Infusionsbesteck zu verabreichen, wobei sterile Geräte zu verwenden sind.

Es ist darauf zu achten, dass die Infusion mit der Initialdosis nicht verlängert wird und eine Falschberechnung der Infusionsraten für die Erhaltungsdosis auf Basis des Patientengewichts vermieden wird.

**4.3 Gegenanzeigen**

Tirofiban 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 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 Blutung (z. B. gastrointestinaler Blutung)
- maligner Hypertonie

- relevantem Trauma oder größerem operativem Eingriff innerhalb der letzten 6 Wochen
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter 100.000/mm<sup>3</sup>), 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Für die Anwendung von Tirofiban mit Enoxaparin liegen begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 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<sup>1</sup> 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 operativem Eingriff vor mehr als 6 Wochen, aber weniger als 3 Monaten
- aktivem peptischem 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)

<sup>1</sup> Starke Blutungen sind gemäß der TIMI-Kriterien definiert als Hämoglobinabfall > 50 g/l mit oder ohne identifizierte Blutungsstelle, intrakranielle Hämorrhagie oder Herztamponade. Schwache Blutungen sind definiert als Hämoglobinabfall > 30 g/l bzw. ≤ 50 g/l mit identifizierter Blutungsstelle oder spontane starke Hämaturie, Hämatemesis oder Hämoptyse. „Blutverlust ohne Blutungsstelle“ wird gemäß der TIMI-Kriterien definiert als Hämoglobinverlust > 40 g/l und < 50 g/l ohne identifizierte Blutungsstelle.

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

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

Die Infusion von Tirofiban 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, so dass die Anwendung von Tirofiban 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 sind die Patienten sorgfältig hinsichtlich eventueller Blutung zu überwachen. Wird eine Blutungsbehandlung erforderlich, ist ein Absetzen von Tirofiban 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
- kürzlich zurückliegende epidurale Eingriffe (einschließlich Lumbalpunktion und Spinalanästhesie)
- schwere akute oder chronische Herzinsuffizienz
- kardiogener Schock
- leichte bis mäßige Leberinsuffizienz
- Thrombozytenzahl unter  $150.000/\text{mm}^3$ , 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“ 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 sorgfältig überwacht werden.

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

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 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 Zugänge sollten nur an komprimierbaren Stellen des Körpers angelegt werden. Alle Gefäßpunktionsstellen sind sorgsam zu dokumentieren und zu kontrollieren. Die Anwendung von Blasenkatetern, 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 im Fall einer Reexposition sofort zu überwachen, d. h. innerhalb der ersten Stunde der Anwendung (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.

Wichtige Information über die sonstigen Bestandteile. Das Arzneimittel enthält ungefähr 916 mg Natrium pro 250 ml Packung. Patienten auf einer kontrollierten Natrium-Diät sollten dies berücksichtigen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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 nur von unfraktioniertem Heparin, ASS und Clopidogrel (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8).

Tirofiban verlängerte die Blutungszeit; die gemeinsame Anwendung von Tirofiban und Ticlopidin beeinflusste jedoch die Blutungszeit nicht zusätzlich.

Der gemeinsame Gebrauch von Warfarin und Tirofiban plus Heparin war mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Tirofiban wird nicht zu einer Thrombolyse-Therapie empfohlen – gleichzeitig oder innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung von Tirofiban oder bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erheblich erhöhen (z. B. orale Antikoagulantien, andere parenterale GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Dextranlösungen). Die Erfahrungen zur Anwendung von Tirofiban 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 Tirofibanhydrochlorid bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimenten-

tellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tirofiban während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Tirofibanhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tirofibanhydrochlorid 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 Hämatome im Spinalbereich, Hämoperikard und pulmonare (alveoläre) Blutungen berichtet.

Die Rate starker und intrakranieller Blutungen gemäß TIMI-Kriterien lag in den zulassungsrelevanten Tirofiban-Studien bei ≤ 2,2% und < 0,1%. Die schwerwiegendste Nebenwirkung waren die tödliche Blutungen.

In den zulassungsrelevanten Studien war die Verabreichung von Tirofiban mit Thrombozytopenie (Thrombozyten < 90.000/mm<sup>3</sup>) assoziiert; diese trat bei 1,5% der mit Tirofiban und Heparin behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von schweren Thrombozytopenien (Thrombozyten < 50.000/mm<sup>3</sup>) 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

Tabelle 2 führt alle Nebenwirkungen auf, die auf Erfahrungen von sechs doppelblin-

den kontrollierten klinischen Studien (mit 1953 Patienten, die Tirofiban und Heparin erhielten) beruhen, sowie auch die Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung berichtet wurden. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Da Nebenwirkungen nach Markteinführung auf freiwilliger Basis aus einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht möglich, deren genaue Häufigkeit abzuschätzen. Daher wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ eingestuft.

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% bei Tirofiban in Kombination mit Heparin und 0,8% bei Heparin allein. Die Inzidenz von geringen Blutungen gemäß TIMI-Kriterien betrug 10,5% bei Tirofiban in Kombination mit

Tabelle 2: 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 <sup>3</sup> )
Erkrankungen des Immunsystems				Schwere allergische Reaktion, einschließlich anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz			Intrakranielle Blutung, spinal-epidurales Hämatom
Herzkrankungen				Perikarderguss
Gefäßkrankungen	Hämatom			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse, Epistaxis		Lungen-/Alveolar-Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Blutung im Mundraum, Zahnfleischbluten	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 Gefäß-Punktionsstelle		
Untersuchungen	Okkultes Blut in Stuhlgang oder Urin	Hämatokrit-/Hämoglobin-Abnahme, Thrombozytenwerte < 90.000/mm <sup>3</sup>	Thrombozytenwerte < 50.000/mm <sup>3</sup>	

\* **Hauptsächlich an der Katheterschleuse.**

Heparin und 8,0% bei Heparin allein. Der Prozentsatz von Patienten, die Transfusionen erhielten, war 4,0% bei Tirofiban in Kombination mit Heparin und 2,8% bei 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. In beiden Gruppen gab es 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 waren auch zwischen dem Tirofiban 25 Mikrogramm/kg Bolusdosis-Regime und einer Standarddosis von Abciximab, die in der MULTISTRATEGY Studie verglichen wurden, nicht signifikant unterschiedlich.

Blutungskomplikationen mit Tirofiban wurden im Rahmen einer Meta-Analyse ( $N = 4076$  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  $< 20.000/mm^3$ ) beobachtet; diese können mit Schüttelfrost, leicht erhöhtem Fieber oder Blutungskomplikationen assoziiert sein.

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

#### Allergische Reaktionen

Schwere allergische Reaktionen (z. B. Bronchospasmus, Urtikaria) einschließlich anaphylaktischen Reaktionen traten sowohl während der initialen Behandlung (auch schon am ersten Tag) und als auch während einer wiederholten Verabreichung von Tirofiban auf. Einige Fälle waren mit einer

schweren Thrombozytopenie (Thrombozyten  $< 10.000/mm^3$ ) 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien kam es zu versehentlichem 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, zu meist Schleimhautblutungen und lokalisierte Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle für die Herzkatheterisierung, aber auch Einzelfälle von intrakraniellen und retroperitonealen Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

##### b) Maßnahmen

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blut und blutbildende Organe – Antithrombotische Mittel – 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. Tirofiban hindert Fibrinogen an der Bindung an den GPIIb/IIIa-Rezeptor und blockiert so die Thrombozytenaggregation.

Tirofiban 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 Tirofiban-Plasmakonzentration.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anwendung des Initialdosis-Regimes der 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 (UA) oder akutem Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt (NQWMI), die anhaltende, wiederholte Angina-pectoris-Schmerzen oder eine Postinfarktangina, begleitet von neuen 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 0,1 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. zweifachen Höhe des Kontrollwertes aufrechterhalten wurde) oder Heparin allein.

Alle Patienten erhielten Acetylsalicylsäure, 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/Athertektomie unterzogen, während Tirofiban weiter infundiert wurde.

Im Durchschnitt wurde Tirofiban 71,3 Stunden verabreicht.

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 wur-

den. 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, ergaben 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 mit 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 Unbedenklichkeitsstudie 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

(P2Y<sub>12</sub>)-Antagonisten und dem Routinegebrauch von intrakoronaren Stents noch anders war.

#### ADVANCE-Studie

Die ADVANCE-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Tirofiban-Therapie mit einer Bolusdosis von 25 Mikrogramm/kg verglichen mit Placebo bei Patienten, die sich elektiv oder akut einer PCI unterzogen und die hohe Risikofaktoren einschließlich mindestens einer Verengung eines Koronargefäßes von  $\geq 70\%$  und Diabetes, die Notwendigkeit eines mehrere Gefäße betreffenden Eingriffs oder NSTEMI-ACS aufwiesen. Alle Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin, Acetylsalicylsäure (ASS) sowie eine Initialdosis von 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/Minute für 24–48 Stunden) oder Placebo unmittelbar vor der PCI randomisiert.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, nicht tödlich verlaufendem Myokardinfarkt, akuter Revaskularisierung des Zielgefäßes (uTVR) oder einer thrombotischen Notbehandlung mit einem GP IIb/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 Endpunktes 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, 0,99–0,33;  $p = 0,048$ ).

#### EVEREST-Studie

Die randomisierte, open-label 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 Milligramm/kg, die 10 Minuten vor der PCI eingeleitet wurde. Alle Patienten erhielten außerdem ASS und Thienopyridin. Die 93 untersuchten NSTEMI-ACS-Patienten unterzogen sich einer Angiographie und PCI, wenn notwendig, innerhalb 24–48 Stunden nach der Einweisung ins Krankenhaus.

Hinsichtlich der primären Endpunkte für Gewebepерfusion und Anstieg 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-Behandlungen 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 Aufsättigungsdosis und unfraktioniertes Heparin. Eine Notfallbehandlung mit Tirofiban war entsprechend 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 2X2 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 18–48 Stunden) oder Abciximab (0,25 Milligramm/kg Bolus gefolgt von einer Infusion von 0,125 Mikrogramm/kg/min für 12 Stunden) wurde vor der Einführung der arteriel-

len 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 erreichten. 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 2213 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, zeigte Tirofiban keine Nicht-Unterlegenheit verglichen mit Abciximab: Die Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt oder akute 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 An-

stieg der Myokardinfarktinzidenz nach 30 Tagen beruhte (6,9% vs. 5,4%;  $p = 0,04$ ).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Verteilung**

Tirofiban wird nicht stark an Plasmaeweiß 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 <sup>14</sup>C-markiertem Tirofiban zeigen, 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 <sup>14</sup>C-markiertem Tirofiban an 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.

### **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 ( $\leq 65$  Jahre) Patienten etwa 25% geringer.

### **Ethnische Zugehörigkeit**

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

### **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 Hin-

weise 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, Glivec, 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 Milligramm/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**

Präklinische Daten lassen auf Grundlage herkömmlicher Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Genotoxizität ergaben die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen.

Die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit war in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten, welche intravenöse Dosen von Tirofiban bis zu 5 mg/kg/Tag verabreicht bekamen, nicht beeinträchtigt. Diese Dosen waren etwa 22mal 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**

Natriumchlorid  
Natriumacetat-Trihydrat  
Essigsäure 0,5 M  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Mit Diazepam wurde eine Inkompatibilität festgestellt. Deshalb dürfen Tirofiban Infusionslösungen und Diazepam nicht mit demselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

Zwischen Aggrastat und den folgenden intravenösen Zubereitungen wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt: Atropinsulfat,

Dobutamin, Dopamin, EpinephrinHCl(Adrenalin), Furosemid, Heparin, Lidocain, MidazolamHCl, Morphinsulfat, Glyceroltrinitrat (Nitroglyzerin), Kaliumchlorid, PropranololHCl und Famotidin-Injektionslösung.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach dem Öffnen, sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, sind die Lagerbedingungen im Gebrauch die Verantwortlichkeit des Anwenders und wären in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8°C, es sei den, Rekonstitution hat unter kontrollierten und nachgewiesenen aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel liegen keine besonderen Lagerbedingungen vor.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

250 ml Infusionsbeutel, farblose mehrlagige PVC-freie Polyolefin-Folie mit 2 Kanülen aus PVC-freiem Polyolefin und einer Austrittsstelle zur Verabreichung.

Es wird verpackt in einer Folienschutzhülle mit Aufdruck.

Packungsgrößen: 1 oder 3 Behälter mit 250 ml Infusionslösung.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anwendung entsprechend der Dosierungstabelle in Abschnitt 4.2.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

IBIGEN s.r.l.  
Via Fossignano, 2  
04011 Aprilia (LT)  
Italien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

89032.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11/2013

## 10. STAND DER INFORMATION

07/2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt