PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Aggrastat 50 mikrogram/ml, infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska innehåller 56 mikrogram tirofibanhydrokloridmonohydrat motsvarande 50 mikrogram tirofiban.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning (250 ml infusionspåse)

En klar, färglös lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aggrastat är indicerat för prevention av tidig hjärtinfarkt hos vuxna vid akuta koronara syndrom utan ST-höjning (NSTE-ACS) där den senaste episoden av bröstsmärta inträffat inom 12 timmar och med EKG-förändringar och/eller förhöjda hjärtenzymer.

Största behandlingsvinst föreligger sannolikt hos patienter med hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de 3-4 första dagarna efter symptomdebut inkluderande t ex de som troligen kommer att genomgå en tidig perkutan koronarintervention (PCI). Aggrastat är även indicerat för att minska risken för större kardiovaskulära händelser hos patienter med akut hjärtinfarkt (STEMI) vilka är planerade för primär PCI (se avsnitt 4.2 samt 5.1).

Aggrastat är avsett för användning med acetylsalicylsyra (ASA) och ofraktionerat heparin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Denna produkt är endast avsedd för användning på sjukhus av specialistläkare vana vid behandling av akuta koronara syndrom.

Aggrastat bör administreras tillsammans med ofraktionerat heparin och oral trombocytaggregationshämmare, inkluderande ASA.

<u>Dosering</u>
Hos patienter som behandlas med en tidig invasiv strategi för NSTE-ACS men som inte väntas genomgå angiografi under minst 4 timmar och upp till 48 timmar efter diagnos, ges Aggrastat intravenöst med en initial infusionshastighet på 0,4 mikrogram/kg/min i 30 minuter. Efter den initiala infusionen skall behandlingen med Aggrastat fortsätta med en underhållsinfusion med en hastighet om 0,1 mikrogram/kg/min. Aggrastat ska ges med ofraktionerat heparin (vanligtvis en intravenös bolusdos om 50-60 enheter (E)/kg vid behandlingsstart med Aggrastat och därefter cirka 1 000 E/timme titrerat med utgångspunkt från den aktiverade partiella tromboplastintiden (APT-tid), vilken bör vara ungefär

dubbla normalvärdet, och oral behandling med trombocytaggregationshämmare, inklusive men inte begränsat till ASA, (se avsnitt 5.1) om det inte är kontraindicerat.

Hos NSTE-ACS-patienter som är planerade att genomgå PCI inom fyra timmar efter diagnos eller hos patienter med akut hjärtinfarkt planerade för primär PCI, bör Aggrastat administreras med en initial bolusdos av 25 mikrogram/kg administrerat under 3 minuter åtföljt av underhållsinfusion med 0,15 mikrogram/kg/min under 12-24 timmar och upp till 48 timmar.
Aggrastat skall ges i kombination med ofraktionerat heparin (dosering som ovan) och oral trombocytaggregationshämmare, inklusive men inte begränsat till ASA (se avsnitt 5.1) om det inte är kontraindicerat.

Äldre
Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 4.4).

Patienter med svår njursvikt
Vid svår njursvikt (kreatininclearance <30 ml/min) bör Aggrastat dosen minskas med 50 % (se avsnitt 4.4 samt 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Aggrastat hos barn < 18 år har inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Tabell 1 kan användas som guide för dosjustering baserat på kroppsvikt.

Tabell 1: Doseringtabell

Kroppsvikt (kg)	**0,4 mikrogram/kg/min Dosjustering Flertalet patienter**		**0,4 mikrogram/kg/min Dosjustering Svår njursvikt**		**25 mikrogram/kg Bolusjustering Flertalet patienter**		**25 mikrogram/kg Bolusjustering Svår njursvikt**	
	30 minuters initial infusions-hastighet (ml/timme)	Infusions-hastighet vid underhålls-behandling (ml/timme)	30 minuters initial infusions-hastighet (ml/timme)	Infusions-hastighet vid underhålls-behandling (ml/timme)	Bolus (ml)	Infusions-hastighet vid underhålls-behandling (ml/timme)	Bolus (ml)	Infusions-hastighet vid underhålls-behandling (ml/timme)
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

	0,4 mikrogram/kg/min Dosjustering Flertalet patienter		0,4 mikrogram/kg/min Dosjustering Svår njursvikt		25 mikrogram/kg Bolusjustering Flertalet patienter		25 mikrogram/kg Bolusjustering Svår njursvikt	
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

Start och duration av behandling med Aggrastat
Hos patienter som behandlas med en tidig invasiv strategi för NSTE-ACS men som inte väntas genomgå angiografi under minst 4 timmar och upp till 48 timmar efter diagnos, ska Aggrastat ges intravenöst med en initial infusionshastighet på 0,4 mikrogram/kg/min efter diagnos. Rekommenderad behandlingstid med underhållsinfusion är minst 48 timmar. Infusion av Aggrastat och ofraktionerat heparin kan fortsätta under koronar angiografi och bör bibehållas i minst 12 timmar, men inte mer än 24 timmar efter angioplastik/aterektomi. När en patient är kliniskt stabil och inga koronara ingrepp planeras av behandlande läkare ska infusionen avbrytas. Totala behandlingstiden bör ej överskrida 108 timmar.

Om en patient som har fått en diagnos på NSTE-ACS och behandlats med en invasiv strategi sedan genomgår angiografi inom 4 timmar efter diagnos, ska Aggrastat ges med en bolusdos av 25 mikrogram/kg intravenöst vid start av PCI med fortsatt infusion under 12-24 timmar och upp till 48 timmar.
Hos patienter med akut hjärtinfarkt som är planerade för primär PCI, bör 25 mikrogram/kg bolusdos påbörjas så snart möjligt efter diagnos.

Samtidig behandling (ofraktionerat heparin, oral trombocytaggregationshämmare, inkluderande ASA)
Behandling med ofraktionerat heparin inleds med en intravenös bolusdos om 50-60 E/kg och fortsätts sedan med en underhållsdos på 1 000 E per timme. Heparindosen titreras för att upprätthålla en APT-tid på cirka två gånger normalvärdet.

Om ej kontraindicerat, bör alla patienter få behandling med orala trombocytaggregations-hämmare, inklusive men inte begränsat till ASA, innan behandling med Aggrastat inleds (se avsnitt 5.1). Denna medicinering bör fortgå åtminstone så länge infusion med Aggrastat pågår.

De flesta studier som undersökt administrering med Aggrastat som ett hjälpmedel vid PCI har använt ASA i kombination med klopidogrel som oral trombocytaggregationshämmare. Effekten av Aggrastat i kombination med antingen prasugrel eller ticagrelor har inte fastställts i randomiserade kontrollerade studier.

Om angioplastik (PCI) krävs ska heparintillförseln avbrytas efter PCI och katetern bör tas bort så snart koagulationen har återgått till den normala d v s när activated clotting time (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2-6 timmar efter utsättande av heparin).

<u>Administreringssätt</u>

Anvisningar för hantering

Kontrollera utgångsdatum.
Drag inte upp lösning direkt från infusionspåsen med en spruta.

Att öppna: Drag i den skåra som finns i den dammskyddande folie- eller plastpåsen (250 ml infusionsvätska, lösning) och tag ur infusionspåsen. Kontrollera eventuellt läckage genom att klämma påsen hårt. Om läckage upptäcks ska lösningen kasseras eftersom steriliteten kan ha äventyrats.

Använd ej om inte lösningen är klar och förseglingen är intakt.

Tillsätt inte ytterligare läkemedel och drag inte upp lösning direkt från infusionspåsen med en spruta.

OBSERVERA: Får ej seriekopplas. Sådan användning kan resultera i luftemboli beroende på att kvarvarande luft från en tömd påse dras med av vätska från en annan påse.

Förberedelse för tillförsel

1. Identifiera den **blå** infusionsporten.
2. Bryt av det **blå** garantiförseglade portskyddet från freeflex® infusionsport. Membranet under skyddet är sterilt- desinfektion av membranet behövs inte!
3. Stäng rullklämman. Skjut in spetsen tills den blå plastringen på porten kommer i kontakt med axeln på spetsen. Använd ett icke-ventilerat aggregat eller stäng luftningsventilen.
4. Häng upp påsen i infusionsställningen. Tryck på droppkammaren för att få vätskenivå. Fyll infusions-slangen och prima den fri från luftbubblor. Anslut och justera infusionshastigheten. Används enligt ovan givna dosberäkning.

4.3 Kontraindikationer

Aggrastat är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller något hjälpämne i produkten listade i avsnitt 6.1 eller som utvecklat trombocytopeni vid tidigare användning av en GP IIb/IIIa-receptorantagonist.

Eftersom hämning av trombocytaggregation ökar blödningsrisken är Aggrastat kontraindicerat hos patienter med:

- Anamnes på stroke inom 30 dagar eller tidigare hemorragisk stroke.
- Känd anamnes på intrakraniell sjukdom (t ex neoplasm, arteriovenös missbildning, aneurysm).
- Aktiv eller nyligen genomgången (inom de 30 närmaste dagarna före behandling) kliniskt relevant blödning (t ex gastrointestinal blödning).
- Malign hypertoni.
- Betydande trauma eller större kirurgiskt ingrepp inom de senaste sex veckorna.
- Trombocytopeni (trombocytantal <100 x 10^9/l), trombocytfunktionsstörning.
- Koagulationsstörningar (t ex protrombintid >1,3 gånger normalvärdet eller INR (International Normalized Ratio) >1,5).
- Svår leversvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Aggrastat bör ej tillföras utan ofraktionerat heparin.

Erfarenheten är begränsad gällande samtidig administrering av Aggrastat med enoxaparin (se avsnitt 5.1 och 5.2). Samtidig administrering av Aggrastat med enoxaparin har satts i samband med en

högre frekvens av kutana och orala blödningar, men inte TIMI-blödningar[**], jämfört med samtidig administrering av Aggrastat och ofraktionerat heparin. En ökad risk för allvarliga blödningar kan inte uteslutas, särskilt hos patienter som ges ytterligare ofraktionerat heparin i samband med angiografi och/eller perkutan koronar intervention (PCI). Effekten av Aggrastat i kombination med enoxaparin har inte fastställts. Säkerheten och effekten av Aggrastat med andra lågmolekylära hepariner har inte undersökts.

Erfarenhet av användning av tirofibanhydroklorid vid följande sjukdomar och tillstånd är otillräcklig men en ökad blödningsrisk kan misstänkas. Därför rekommenderas inte tirofibanhydroklorid vid:

- Traumatisk eller utdragen hjärtlungräddning, organbiopsi eller litotripsi inom de senaste 2 veckorna.
- Svårt trauma eller större kirurgiskt ingrepp mer än 6 veckor, men mindre än 3 månader tidigare.
- Aktivt magsår inom de 3 senaste månaderna.
- Okontrollerad hypertoni (>180/110 mm Hg).
- Akut perikardit.
- Aktiv eller känd anamnes på vaskulit.
- Misstänkt aortadissektion.
- Hemorragisk retinopati.
- Ockult blod i faeces eller hematuri.
- Trombolytisk behandling (se avsnitt 4.5)
- Samtidig användning av läkemedel som relevant ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.5)

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av tirofibanhydroklorid hos patienter där trombolytisk behandling är indicerad. Följaktligen ska tirofibanhydroklorid inte användas i kombination med trombolytisk behandling.

Infusion med Aggrastat ska avbrytas omedelbart om situationer uppstår där trombolytisk behandling krävs (inkluderande akut ocklusion under PCI) eller om patienten måste genomgå en akut koronär bypass operation (CABG) eller kräver ballongkateter i aorta.

Pediatrisk population
Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av Aggrastat hos barn. Användning av Aggrastat rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Andra försiktighetsmått och åtgärder
Tillräckliga data saknas för upprepad tillförsel av Aggrastat.

Patienterna ska noggrant övervakas med avseende på blödningar under behandling med Aggrastat. Om behandling av blödning blir nödvändig bör utsättande av Aggrastat övervägas (se avsnitt 4.9). I händelse av större eller okontrollerbar blödning ska behandling med tirofibanhydroklorid avbrytas omedelbart.

Aggrastat ska användas med speciell försiktighet vid följande tillstånd och hos följande patientgrupper:

- Nyligen genomgången kliniskt relevant blödning (inom mindre än ett år).
- Punktion av ett icke-komprimerbart kärl inom 24 timmar före administrering av Aggrastat.

[**] Större TIMI-blödningar definieras som en hemoglobinminskning >50 g/l med eller utan ett identifierat blödningsställe, intrakraniell blödning eller hjärttamponad. Mindre TIMI-blödningar definieras som hemoglobinminskning >30 g/l men ≤50 g/l med blödning från ett känt blödningsställe eller spontan stor hematuri, hematemes eller hemoptys. TIMI “minskning utan blödningsställe” definieras som en hemoglobinminskning >40 g/l men <50 g/l utan ett identifierat blödningsställe.

- Nyligen genomfört epiduralt ingrepp (inklusive lumbalpunktion och ryggmärgsbedövning).
- Svår akut eller kronisk hjärtsvikt.
- Kardiogen chock.
- Milt till måttligt nedsatt leverfunktion.
- Trombocytantal <150 x 10^9/l, känd anamnes på koagulationsrubbning eller trombocytfunktionsstörningar eller trombocytopeni.
- Hemoglobinkoncentration under 11 g/dl eller hematokrit <34 %.

Speciell försiktighet bör iakttagas vid samtidig tillförsel av tiklopidin, klopidogrel, adenosin, dipyridamol, sulfinpyrazon och prostacyklin.

Doseffekt
Administrering av en bolusdos på 10 mikrogram/kg av tirofiban kunde inte visa att det var lika bra i kliniskt relevanta effektmått vid 30 dagar jämfört med abciximab (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter, kvinnliga patienter och patienter med låg kroppsvikt
Äldre och/eller kvinnliga patienter hade en högre incidens av blödningskomplikationer än yngre respektive manliga patienter. Patienter med låg kroppsvikt hade en högre incidens blödningar än patienter med högre kroppsvikt. Aggrastat ska därför användas med försiktighet till dessa patienter och heparinets effekt ska noga följas.

Nedsatt njurfunktion
Kliniska studier tyder på att risken för blödningar ökar med minskat kreatininclearance och därmed också minskat plasmaclearance av tirofibanhydroklorid. Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) ska därför följas noga med avseende på blödningar under behandling med Aggrastat och heparinets effekt ska följas noga. Vid svår njursvikt ska doseringen av Aggrastat minskas (se avsnitt 4.2).

Femoralartärlinje
Under behandling med Aggrastat föreligger en signifikant ökning i blödningsgraden, speciellt i femoralartärområdet, där katetern förts in. Försiktighet ska iakttagas för att säkerställa att endast den främre kärlväggen av femoralartären punkteras. Artärkatetern kan tas bort när koagulationen återgått till den normala dvs, när activated clotting time (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2-6 timmar efter utsättande av heparin).

Efter borttagande av införingskatetern ska försiktig hemostas säkerställas under noggrann övervakning.

Generell försiktighet
Antalet vaskulära punktioner, och intramuskulära injektioner, bör minimeras under behandling med Aggrastat. Intravenös tillförsel bör endast göras på ställen där tryck kan anläggas. Alla vaskulära punktionsställen ska dokumenteras och övervakas noga. Användning av urinkatetrar, nasotrakeal intubation och nasogastriska sonder ska kritiskt övervägas.

Kontroll av laboratorievärden
Trombocytantal, hemoglobin och hematokritnivåer bör bestämmas före behandling med Aggrastat liksom inom 2-6 timmar efter behandlingsstart med Aggrastat och minst en gång dagligen därefter så länge behandling pågår (oftare om tecken på en markant minskning föreligger). Hos patienter som tidigare behandlats med GP IIb/IIIa receptorantagonister (korsreaktion kan förekomma), bör trombocytantalet genast monitoreras, exempelvis inom den första timmens administrering efter återexponering (se avsnitt 4.8). Om trombocytantalet sjunker under 90 x 10^9/l ska ytterligare trombocytantalsräkningar genomföras för att exkludera pseudotrombocytopeni. Om trombocytopeni fastställs ska behandling med Aggrastat och heparin avbrytas. Patienter ska övervakas med avseende på blödningar och vid behov behandlas för detta (se avsnitt 4.9).

Dessutom bör den aktiverade partiella tromboplastintiden (APT-tid) bestämmas innan behandling och den antikoagulativa effekten av heparin bör följas noggrant med upprepade kontroller av APT-tid för att justera dosen därefter (se avsnitt 4.2). Potentiellt livshotande blödningar kan uppstå, speciellt när heparin administreras med andra läkemedel som påverkar hemostasen, exempelvis GP IIb/IIIa-receptorantagonister.

Natriuminnehåll
Aggrastat infusionsvätska, lösning, innehåller ungefär 917 mg natrium per 250 ml infusionspåse.Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av flera trombocytaggregationshämmare ökar risken för blödningar, likaså att kombinera dem med heparin, warfarin och trombolytika. Kliniska och biologiska homeostas-parametrar bör regelbundet monitoreras.

Samtidig tillförsel av Aggrastat och ASA ger en större hämning av trombocytaggregationen än tillförsel av ASA enbart, mätt med *ex vivo*-test av ADP-inducerad trombocytaggregation. Samtidig tillförsel av Aggrastat och ofraktionerat heparin ökar förlängningen av blödningstiden i en högre utsträckning än för ofraktionerat heparin givet ensamt.

Vid samtidig användning av Aggrastat, ofraktionerat heparin, ASA och klopidogrel var frekvensen blödningar jämförbara med de blödningar som sågs när enbart ofraktionerat heparin, ASA och klopidogrel gavs tillsammans (se avsnitt 4.4 samt 4.8).

Aggrastat förlängde blödningstiden men tillförsel av Aggrastat och tiklopidin i kombination förlängde dock inte blödningstiden ytterligare.

Samtidig användning av warfarin med Aggrastat och heparin har associerats med en ökad blödningsrisk.

Aggrastat rekommenderas ej vid trombolytisk terapi given samtidigt som eller mindre än 48 timmar före administrering av tirofibanhydroklorid, ej heller rekommenderas Aggrastat vid samtidig tillförsel av läkemedel som ökar risken för blödning i signifikant grad (t ex orala antikoagulantia, andra parenterala GP IIb/IIIa inhibitorer och dextranlösningar). Tillräcklig erfarenhet av användning av tirofibanhydroklorid vid dessa tillfällen saknas, men en ökad risk för blödning misstänks.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd resultat vid användning av tirofibanhydroklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Aggrastat rekommenderas inte under graviditet om ej absolut nödvändigt.

Amning
Det är okänt om tirofibanhydroklorid utsöndras i mjölk hos människa. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska resultat hos djur har visat utsöndring av tirofibanhydroklorid i mjölk (för detaljer se avsnitt 5.3). Risk för nyfödda kan ej uteslutas. Beslut måste tas om amningen eller Aggrastatbehandlingen ska avbrytas med hänsyn till vinsten med amning för barnet och behandlingsvinsten för kvinnan.

Fertilitet

I studier med han- och honråttor som behandlats med olika doser tirofibanhydroklorid påverkades inte fertilitet och reproduktionsförmåga (se avsnitt 5.3). Djurstudier är dock otillräckliga för att dra slutsatser gällande reproduktionstoxicitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen under behandlingen med Aggrastat, när det användes samtidigt med heparin, aspirin eller andra trombocytaggregationshämmande orala medel, var blödning vilket vanligtvis omfattade lindrig mukokutan blödning eller lindrig blödning vid kateteriseringsstället. Gastrointestinal, retroperitoneal, intrakraniell, hemorroidal och postoperativ blödning, epiduralhematom i ryggradsregionen, hemoperikardium och pulmonell (alveolär) hemorragi har också rapporterats. Andelen större TIMI-definierad och intrakraniell blödning i de pivotala Aggrastat-studierna var ≤2,2% respektive <0,1%. Den allvarligaste biverkningen var blödning med dödlig utgång.

I de pivotala studierna förknippades administrering av Aggrastat med trombocytopeni (trombocytantal <90,000/mm^3) och inträffade hos 1,5 % av patienterna som behandlades med Aggrastat och heparin. Incidensen av svår trombocytopeni (trombocytantal <50,000/mm^3) var 0,3 %. De vanligaste biverkningarna förutom blödning som förknippades med Aggrastat som gavs samtidigt med heparin var illamående (1,7 %), feber (1,5 %) och huvudvärk (1,1 %).

b. Tabellsammanfattning över biverkningar

Tabell 2 anger biverkningar baserade på erfarenhet från sex dubbelblinda kontrollerade kliniska studier (inklusive 1953 patienter som fick Aggrastat plus heparin) samt biverkningar som rapporterats efter marknadsföring. Biverkningarna anges enligt organsystemklass, och är indelade efter frekvenser enligt följande kategorier: Mycket vanliga (≥1/10); Vanliga (≥1/100 till <1/10); Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100); Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000); Mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Eftersom spontantrapporter från händelser efter marknadsföring kommer från en population av okänd storlek är det inte möjligt att fastställa den exakta incidensen för dessa händelser. Frekvensen för dessa biverkningar är därför kategoriserad som okänd.

Tabell 2: Biverkningar i kliniska studier samt efter marknadsföring.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okänd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Akut och/eller allvarlig (<20,000/mm3) sänkning i trombocytantal.
Immunsystemet				Allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner.
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Intrakranialblödning, spinalt epiduralt hematom
Hjärtat				Hemoperikard
Blodkärl	Hematom			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys, **epistaxis**		Lungblödning (alveolär)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Okänd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Oral blödning, blödningar i tandkött	Gastrointestinal blödning, hematemes	Retroperitonealblödning,
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos			
Njurar och urinvägar		Hematuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber		
Skador, förgiftning och behandlingskomplikationer	Post-operativ hemorragi*	Blödning i brustna kärl		
Undersökningar	Ockult blod i faeces eller urin	Sänkning av hematokrit- och hemoglobinnivåer, trombocytanatal <90,000/mm^3	Trombocytantal <50,000/mm^3	

*Primärt relaterat till kateteriseringsställe.

c. Beskrivning av valda biverkningar

Blödning

Både med Aggrastat 0,4 mikrogram/kg/min via infusion och 25 mikrogram/kg bolusdos, var frekvensen av komplikationer med större blödningar låg och ökade inte signifikant.

I PRISM-PLUS studien,där Aggrastat 0,4 mikrogram/kg/min användes, var totalincidensen av större blödningar, med TIMI-kriterier, 1,4% för Aggrastat kombinerat med heparin och 0,8% för heparin givet ensamt. Incidensen av mindre blödningar, med användande av TIMI-kriterier, var 10,5% för Aggrastat kombinerat med heparin och 8,0% för heparin givet ensamt. Andelen patienter som fick transfusion var 4,0% för Aggrastat i kombination med heparin och 2,8% för heparin givet ensamt.

Data från ADVANCE-studien visar att antalet blödningar är lågt med bolusdos av Aggrastat på 25 mikrogram/kg och verkar inte vara signifikant högre jämfört med placebo. Det var inga större TIMI-blödningar och inga transfusioner i någon av grupperna. Mindre TIMI blödning med Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos var 4% jämfört med 1% hos placeboarmen (p=0,19).

I ”On-TIME 2-studien” fanns inga signifikanta skillnader i incidens för större TIMI-blödning (3,4% vs. 2,9%; p=0,58) och mindre TIMI-blödning (5,9% vs. 4,4%; p=0,206) mellan Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos och kontrollarmen.
Frekvensen av större TIMI (2,4% vs. 1,6%; p=0,44) eller mindre blödning (4,8% vs. 6,2%; p=0,4) var inte heller signifikant mellan Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos och standarddos abciximab, vilket jämfördes i MULTISTRATEGY-studien.

Grundat på en bedömning av blödningskomplikationer utförda i samband med en metaanalys (n=4076 ACS-patienter), ökar Aggrastat 25 mikrogram/kg-dosen inte frekvensen av större blödningar signifikant, eller trombocytopeni, i jämförelse med placebo. Med hänsyn till prövningarna med Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos i jämförelse med abciximab, visar individuella studieresultat ingen signifikant skillnad i större blödningar mellan de två behandlingstyperna.

Trombocytopeni

Under behandling med Aggrastat inträffade akut minskning av trombocytantalet eller trombocytopeni mer frekvent än i placebogruppen. Dessa minskningar var reversibla efter utsättande av Aggrastat. Akuta och allvarliga minskningar av trombocytantalet (trombocytantal <20,000/mm$^{3)}$ har observerats hos patienter vilka tidigare inte utvecklat trombocytopeni vid readministrering av GP IIb/IIIa

receptorantagonister och kan vara förknippade med frossbrytningar, låg feber eller blödningskomplikationer.

Analys av studierna som jämförde 25 mikrogram/kg bolusdosen mot abciximab visade en signifikant lägre frekvens trombocytopeni för Aggrastat (0,45% vs. 1,7%; OR=0,31; p=0,004).

Allergiska reaktioner
Allvarliga allergiska reaktioner (exempelvis bronkospasm, urtikaria) inklusive anafylaktiska reaktioner har uppstått under behandlingens början (också under första dagen) och vid readministrering av Aggrastat. I vissa fall sågs också allvarlig trombocytopeni (trombocytantal < 10000/mm^3).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Oavsiktlig överdosering av tirofibanhydroklorid inträffade i de kliniska studierna, upp till 50 mikrogram/kg som en 3 minuters bolusdos eller 1,2 mikrogram/kg/min som initial infusion. Överdosering vid underhållsinfusion med en hastighet upp till 1,47 mikrogram/kg/min har också inträffat.

a) Symptom på överdosering

De vanligast rapporterade symptomen vid överdosering var blödning, oftast slemhinneblödningar och lokala blödningar vid artärpunktionsstället för kardiell kateterisering, men också enstaka fall av intrakraniella blödningar och retroperitoneala blödningar (se avsnitt 4.4 samt 5.1).

b) Behandling

Överdosering av tirofibanhydroklorid ska behandlas i överensstämmelse med patientens status och behandlande läkares bedömning. Om behandling av blödning är nödvändig ska infusionen av Aggrastat avbrytas. Transfusion av blod och/eller trombocyter bör också övervägas. Aggrastat kan elimineras genom hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: blod och blodbildande organ - antikoagulantia - Trombocytaggregationshämmande medel, exkl heparin, ATC-kod: B01AC17

Verkningsmekanism
Tirofibanhydroklorid (tirofiban) är en icke-peptid antagonist av GP IIb/IIIa-receptorn, en viktig ytreceptor på trombocyter involverad i trombocytaggregationen. Tirofiban förhindrar fibrinogen att binda till GP IIb/IIIa-receptorn och blockerar därmed trombocytaggregationen.

Tirofiban leder till hämning av trombocytfunktionen, visat genom dess förmåga att hämma *ex vivo* ADP-inducerad trombocytaggregation och genom att förlänga blödningstiden. Trombocytfunktionen normaliseras inom 8 timmar efter utsättande.

Graden av hämning är parallell med plasmakoncentrationen av tirofiban.

Farmakodynamisk effekt
Vid infusion av tirofiban 0,4 mikrogram/kg/min, i närvaro av ofraktionerat heparin och ASA, gav tirofiban en mer än 70 %-ig (medianvärde 89 %) hämning av *ex vivo* ADP-inducerad trombocytaggregation hos 93 % av patienterna och förlängde blödningstiden 2,9 gånger under infusion. Hämning uppnåddes snabbt med den 30 minuter långa initiala infusionen och bibehölls så länge infusionen varade.

Vid infusion av tirofiban 25 mikrogram/kg bolusdos (efterföljt av 18-24 timmar underhållsinfusion på 0,15 mikrogram/kg/min), i närvaro av ofraktionerat heparin och oral behandling med trombocytaggregationshämmare, gav en ADP-inducerad hämning med i genomsnitt 92-95% av maximal aggregation 15 till 60 minuter efter påbörjad behandling mätt med ljustransmissionsaggregometri (LTA).

Klinisk effekt och säkerhet

PRISM-PLUS studien
Den dubbel-blinda, multicenter, kontrollerade PRISM-PLUS studien jämförde effekten av Aggrastat och ofraktionerat heparin (n=773) med ofraktionerat heparin (n=797) hos patienter med instabil angina eller akut icke Q-vågsinfarkt med långvarig och återkommande anginal smärta eller postinfarktangina åtföljt av debuterande övergående eller kvarstående ST-T-vågsförändringar eller förhöjda hjärtenzymer.

Patienterna randomiserades till
- antingen Aggrastat (30 minuters initial infusion på 0,4 mikrogram/kg/min följt av en underhållsinfusion på 0,10 mikrogram/kg/min) och heparin (bolusdos om 5 000 E följt av en infusion om 1 000 E/timme titrerat för att bibehålla en aktiverad partiell tromboplastintid (APT-tid) cirka två gånger normalvärdet),
- eller heparin ensamt.

Alla patienter fick ASA om inte kontraindicerat. Studieläkemedlet gavs inom 12 timmar efter den senaste anginaattacken. Patienterna behandlades i 48 timmar, varefter de undergick angiografi och om möjligt angioplastik/aterektomi, medan behandling med Aggrastat fortsatte. Aggrastat infunderades i genomsnitt under 71,3 timmar.

Kombinerat primärt effektmått var förekomst av refraktär ischemi, hjärtinfarkt eller död 7 dagar efter behandlingsstart med Aggrastat

Efter 7 dagar, det primära effektmåttet, var riskreduktionen (RR) 32 % (12,9 % mot 17,9 %) i Aggrastat –gruppen för kombinerat effektmått (p=0,004). Detta representerar en minskning av cirka 50 händelser per 1 000 behandlade patienter.

Efter 30 dagar var RR för det sammansatta effektmåttet för död, hjärtinfarkt, refraktär ischemi eller återintagning för instabil angina, 22 % (18,5 % mot 22,3 %; p=0,029).

Efter 6 månader var den relativa risken för det sammansatta effektmåttet för död, hjärtinfarkt, refraktär ischemi, återintagning för instabil angina, reducerad med 19 % (27,7 % mot 32,1 %; p=0,024).

För det sammansatta effektmåttet för död eller hjärtinfarkt, vid 7 dagar var RR i Aggrastat gruppen 43 %
(4,9 % mot 8,3 %; p=0,006), vid 30 dagar var RR 30 % (8,7 % mot 11,9 %; p=0,027) och vid 6 månader var RR 23 % (12,3 % mot 15,3 %; p=0,063).

Reduktionen av incidensen hjärtinfarkter hos patienter som fick Aggrastat inträffade tidigt under behandling (inom de 48 första timmarna) och denna reduktion bibehölls under 6 månader.

Hos de 30 % av patienterna som genomgick angioplastik/aterektomi direkt vid sjukhusinläggning var RR för primär sammansatt effektmått 46 % (8,8 % mot 15,2 %) efter
30 dagar samt 43 % (5,9 % mot 10,2 %) RR för ”hjärtinfarkt eller död”.

Baserat på en säkerhetsstudie, samtidig administrering av Aggrastat (en 30-minuters laddningsdos av tirofiban (0,4 mikrogram/kg/min) följt av en underhållsinfusion på 0,1 mikrogram/kg/min i upp till 108 timmar) med enoxaparin (n=315) jämfördes med samtidig administrering av Aggrastat med ofraktionerat heparin (n=210) till patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-hjärtinfarkt. Patienter som randomiserades till enoxaparingruppen fick en 1,0 mg/kg subkutan injektion av enoxaparin var 12:e timme under minst 24 timmar och maximalt 96 timmar. Patienter som randomiserats till ofraktionerat heparingruppen fick en 5000 E intravenös bolusdos av ofraktionerat heparin som följdes av en underhållsinfusion om 1000 E per timme i minst 24 timmar och maximalt 108 timmar. Den totala blödningsgraden enligt TIMI var
3,5 % för Aggrastat /enoxaparingruppen och 4,8 % för Aggrastat /ofraktionerat heparingruppen. Trots att det var en signifikant skillnad i frekvens av kutana blödningar mellan de två grupperna (29,2 % i gruppen där enoxaparin byttes till ofraktionerat heparin och 15,2 % i ofraktionerat heparingruppen) så förekom inga större TIMI-blödningar (se avsnitt 4.4) i någon grupp. Effekten av Aggrastat givet tillsammans med enoxaparin har inte fastställts.

PRISM PLUS-studien utfördes då behandlingsstandarden vid akuta koronara syndrom var annorlunda än nuvarande standard med avseende på användningen av orala trombocyt ADP-receptor (P2Y12) antagonister och rutinanvändningen av intrakoronara stent.

ADVANCE- studien
ADVANCE-studien var designad för att bestämma säkerhet och effekt av Aggrastat 25 mikrogram/kg som bolusdos, jämfört med placebo hos patienter med hög-risk karakteristika inkluderande förekomst av minst en koronarkärlsförträngning större än 70% och diabetes, behov av flerkärlsintervention eller akut koronarsyndrom utan ST-höjning (NSTE-ACS) och som behandlades med planerad eller akut perkutan koronarintervention (PCI). Alla patienter fick ofraktionerat heparin, acetylsalicylsyra (ASA) och en laddningsdos av en thienopyridin följt av underhållsbehandling. Totalt 202 patienter randomiserades antingen till Aggrastat (25 mikrogram/kg som bolus intravenöst under 3 minuter följt av en kontinuerlig infusion med 0.15 mikrogram/kg/minut under 24-48 timmar) eller placebo givet omedelbart före PCI.

Det primära effektmåttet var det sammanlagda antalet fall av död, icke-fatal hjärtinfarkt, brådskande revaskularisering av kritisk kärlstenos (UTVR) eller antitrombosbehandling med GPIIb/IIIa hämmare inom en medeluppföljningstid om 180 dagar efter den initiala (index-) interventionen. Säkerhetsmåtten var stor eller liten blödning definierade enligt TIMI-kriterierna.

I Intention-to-Treat (ITT) populationen var den kumulativa incidensen av det primära effektmåttet 35% och 20% i placebo respektive Aggrastatgruppen (hazard ratio [HR] = 0.51 [95% konfidensintervall (CI), 0,29-0,88]; p=0,01). Jämfört med placebo sågs en signifikant minskning av det kombinerade effektmåttet, död, hjärtinfarkt, eller UTVR hos Aggrastat gruppen (31% vs. 20%, HR = 0,57 [95% CI = 0,99-0,33]; p=0,048).

EVEREST-studien

EVEREST-studien var en randomiserad öppen prövning som jämförde uppströmladdningsdosen 0,4 mikrogram/kg/min, som påbörjades i hjärtinfarktavdelningen, med Aggrastat 25 mikrogram/kg dosering (bolusdos) eller abciximab 0,25 milligram/kg som påbörjades 10 minuter före PCI. Alla patienter fick dessutom ASA och en tienopyridin. De 93 NSTE-ACS patienter som deltog genomgick angiografi och PCI 24-48 timmar efter att de blev inskrivna.

När det gäller de primära mätpunkterna av vävnadsperfusion och utsläpp av troponin, visade resultaten från EVEREST-studien signifikant lägre frekvens av post-PCI TMPG 0/1 (6,2% mot 20% respektive 35,5%; p=0,015), och förbättrad post-PCI MCE poängindex (0,88 ± 0,18 mot 0,77 ± 0,32 respektive 0,71 ± 0,30; p<0,05).

Incidensen av förhöjning av hjärt-Troponin I (cTnI) efter PCI var signifikant reducerad hos patienter som behandlats med uppströms-Aggrastat jämfört med 25 mikrogram/kg bolusdos Aggrastat eller abciximab (9,4% mot 30% respektive 38,7%; p=0,018). Post-PCI cTnI-nivåer var också signifikant minskade med uppström av Aggrastat jämfört med PCI Aggrastat (3,8± 4,1 mot 7,2 ± 12; p=0.015) och abciximab (3,8 ± 4,1 mot 9 ± 13,8; p=0,0002). Jämförelsen mellan PCI Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos och abciximab visade inga signifikanta skillnader av frekvens av TMPG 0/1 post-PCI (20% mot 35%; p=icke signifikant).

On-TIME 2 studien
On-TIME 2-studien var en multicenter, prospektiv, randomiserad, kontrollerad klinisk studie utformad för att bedöma effekten av tidig initial Aggrastat-administrering med 25 mikrogram/kg bolusdos, hos patienter med STEMI planerade för primär PCI. Alla patienter fick ASA, en 600 mg laddningsdos klopidogrel och ofraktionerat heparin. Användningen av bailout Aggrastat tilläts i enlighet med förutbestämda kriterier. Studien genomfördes i två faser; en pilot, öppen fas (n=414) följt av en större dubbel-blind fas (n=984). En gemensam resultatanalys från båda faserna användes för att utvärdera effekten av 25 mikrogram/kg bolusdos jämfört med kontrollarmen genom ett primärt effektmått definierat som 30 dagars MACE-frekvens (död, återkommande MI och uTVR).
I denna gemensamma analys minskade MACE vid 30 dagar signifikant genom en tidig förutbestämd initiering av Aggrastat jämfört med kontrollarmen (5,8% vs. 8,6%; p=0,043). Dessutom fanns en stark trend mot en signifikant minskad dödlighet med Aggrastat med hänsyn tagen till alla dödsorsaker (2,2% i Aggrastatarmen vs 4,1% i kontrollarmen; p=0,051). Vinsten i denna dödlighet berodde i huvudsak på en minskning i hjärtdöd (2,1% vs. 3,6%; p=0,086). Vid ettårsuppföljningen (sekundära effektmåttet) kvarstod skillnaden i dödlighet (3,7% vs. 5,8%; p=0,078 för alla dödsorsaker och 2,5% vs. 4,4% i hjärtdöd; p=0,061).
Patienter som genomgick primär PCI (86% av studiepopulationen i den gemensamma analysen) visade en signifikant minskning i dödlighet både vid 30 dagar (1,0% in Aggrastatgruppen vs. 3,9% i kontrollgruppen; p=0,001) och efter ett år (2,4% för Aggrastat vs. 5,5% för kontrollen; 0=0,007).

MULTISTRATEGY-studien
Multistrategy studien var en öppen, 2X2 faktoriell multinationell studie vilken jämförde Aggrastat (n=372) med abciximab (n=372) när den användes antingen tillsammans med sirolimus- avgivande (SES) eller vanlig metallstent (BMS), hos patienter med STEMI. Antingen Aggrastat (25 mikrogram/kg-bolus, följt av en infusion med 0,15 mikrogram/kg/min under 18 till 24 timmar) eller abciximab (0,25 mg/kg-bolus, följt av en 12-timmars infusion med 0,125 nikrogram/kg/min) initierades före insättning av artärkatetern
under angiografi. Alla patienter fick ofraktionerat heparin, ASA och klopidogrel.
Det primära effektmåttet vid läkemedelsjämförelsen var kumulativt ST-segment-upplösning uttryckt som andelen patienter som uppnår minst 50% återhämtning inom 90 minuter efter den sista ballongvidgningen och den testade hypotesen att Aggrastat inte är sämre än abciximab med hänsyn till detta effektmått.
I populationen avsedd för behandling, var andelen patienter med minst 50 % återhämtning från ST-segment-höjning inte signifikant olika mellan Aggrastat (85,3%) och abciximab (83,6%), visande att Aggrastat inte är sämre än abciximab (RR för Aggrastat vs. abciximab, 1,020; 97,5% CI, 0,958-1,086; p<0,001 för icke sämre effekt).

Vid 30 dagar var frekvensen av större hjärthändelser (MACE) lika för abciximab och Aggrastat (4,3% vs. 4.0%, respective; p=0.85) och resultaten upprätthölls vid 8 månader (12,4% vs. 9,9%, respektive; p=0,30).

I On-TIME 2 och MULTISTRATEGY behandlades patienter med dubbel oral trombocytaggregationshämmare bestående av ASA och högdos klopidogrel. Effekten av Aggrastat i kombination med antingen prasugrel eller ticagrelor har inte visats i randomiserade kontrollerade prövningar.

Meta-analys av randomiserade prövningar med Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdosen
Resultaten av en meta-analys som utvärderar effekten av Aggrastat 25 mikrogram/kg bolusdos versus abciximab (inkluderande 2213 ACS-patienter, tvärsöver ACS-spektrat, med både NSTEMI och STEMI-patienter) visade inga signifikanta skillnader i OR för död eller MI efter 30 dagar mellan de två produkterna (OR, 0,87 [0,56-1,35]; p=0,54]. På samma sätt fanns det inga signifikanta skillnader i 30-dagars dödlighet mellan Aggrastat och abciximab (OR, 0,73 [0,36-1,47]; p=0,38). Dessutom fanns det inga signifikanta skillnader, i död eller MI, mellan Aggrastat och abciximab (OR, 0,84 [0,59-1,21]; p=0,35), i den längsta uppföljningen.

Target studien
I en studie med bolusdos på 10 mikrogram/kg efterföljt av 0,15 mikrogram/kg/min infusion av Aggrastat, kunde Aggrastat inte visa att det var lika bra som abciximab, och där visade incidensen av det sammanlagda primära effektmåttet (död, hjärtinfarkt eller uTVR vid 30 dagar) att abciximab var signifikant mer effektiv på kliniska relevanta, händelser, med 7,6% hos Aggrastat-gruppen och 6,0% hos abciximab-gruppen (p=0.038), vilket huvudsakligen var p.g.a. en signifikant ökning av incidensen av hjärtinfarkt vid 30 dagar (6,9% respektive 5,4%; p=0.04).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution
Tirofiban binds inte starkt till plasmaproteiner och proteinbindningen är koncentrationsoberoende i området 0,01-25 mikrogram/ml. Den fria fraktionen i humanplasma är 35 %.

Distributionsvolymen av tirofiban vid steady state är cirka 30 liter.

Biotransformation
Försök med ^{14}C-märkt tirofiban visade att radioaktiviteten i urin och faeces kom främst från oförändrat tirofiban. Radioaktiviteten i plasma kom huvudsakligen från oförändrat tirofiban (upp till 10 timmar efter tillförsel). Dessa data tyder på begränsad metabolisering av tirofiban.

Eliminering
Efter intravenös tillförsel av ^{14}C-märkt tirofiban givet till friska personer återfanns 66 % av radioaktiviteten i urinen och 23 % i faeces. Totalt återfanns cirka 91 % av radioaktiviteten. Renal och biliär utsöndring bidrar signifikant till eliminationen av tirofiban.

Hos friska personer är plasmaclearance för tirofiban cirka 250 ml/min. Renalt clearance är 39-69 % av plasmaclearance. Halveringstiden är cirka 1,5 timme.

Kön
Plasmaclearance av tirofiban hos patienter med kranskärlssjukdom är lika för män och kvinnor.

Äldre patienter
Plasmaclearance av tirofiban är cirka 25 % lägre hos äldre patienter (>65 år) med kranskärlssjukdom i jämförelse med yngre patienter (≤65 år).

Etnisk tillhörighet

Ingen skillnad i plasmaclearance fanns mellan olika etniska grupper.

Kranskärlssjukdom
Hos patienter med instabil angina pectoris eller icke-Q-vågsinfarkt var plasmaclearance cirka 200 ml/min, renalt clearance var 39 % av plasmaclearance. Halveringstiden var cirka 2 timmar.

Nedsatt njurfunktion
I kliniska studier visade patienter med nedsatt njurfunktion ett minskat plasmaclearance av tirofiban beroende på graden av försämring av kreatininclearance. Hos patienter med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, inklusive hemodialyspatienter, minskade plasmaclearance av tirofiban i en kliniskt relevant omfattning (över 50 %) (se även 4.2 Dosering och administreringssätt). Tirofiban elimineras vid hemodialys.

Leversvikt
Det finns inga tecken på en kliniskt relevant reduktion av plasmaclearance av tirofiban hos patienter med mild till måttlig leversvikt. Inga data finns om patienter med svår leversvikt.

Effekten av andra läkemedel
Plasmaclearance för tirofiban hos patienter som fick ett av nedanstående läkemedel jämfördes med patienter som inte fick det läkemedlet i en subgrupp av patienter (n=762) i PRISM-studien. Följande läkemedel hade ingen större (>15 %) effekt på plasmaclearance för tirofiban: acebutolol, paracetamol, alprazolam, amlodipin, salicylater, atenolol, bromazepam, kaptopril, diazepam, digoxin, diltiazem, natriumdokusat, enalapril, furosemid, glibenklamid, ofraktionerat heparin, insulin, isosorbid, lorazepam, lovastatin, metoklopramid, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrater, oxazepam, kaliumklorid, propranolol, ranitidin, simvastatin, sukralfat och temazepam.

Farmakokinetiken och farmakodynamiken undersöktes för Aggrastat givet tillsammans med enoxaparin (1 milligram/kg subkutant var 12:e timme) och jämfördes med Aggrastat givet tillsammans med ofraktionerat heparin. Det fanns ingen skillnad i clearance av Aggrastat mellan de två grupperna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Fertilitet och reproduktionsförmåga påverkades inte i studier med han- och honråttor som gavs tirofibanhydrklorid intravenöst i upp till 5 mg/kg/dag. Dessa doser är uppskattningsvis 22-faldigt högre än den högsta rekommenderade dagliga dosen till människa. Djurstudier är dock otillräckliga för att utvärdera reproduktionstoxicitet hos människa.

Tirofiban passerar placenta hos råttor och kaniner.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, natriumcitratdihydrat, citronsyra vattenfri, vatten för injektionsvätskor, koncentrerad saltsyra och/eller natriumhydroxid (för justering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter
Inkompatibilitet har setts med diazepam. Därför bör Aggrastat och diazepam inte administreras via samma intravenösa slang.

Inga inkompatibiliteter har setts med Aggrastat och följande intravenösa beredningar: atropinsulfat, dobutamin, dopamin, adrenalinhydroklorid, furosemid, heparin, lidokain, midazolamhydroklorid, morfinsulfat, nitroglycerin, kaliumklorid, propranololhydroklorid och famotidin injektion

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas. Förvaras i foliepåsen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 ml Freeflex®™ infusionspåse (ej PVC-plast), färglös, flerskikts- polyolefinfilm med polyolefinförseglad påse med injektionsport. Den är förpackad i en förtryckt foliepåse.

Förpackningsstorlekar: Förpackning med 1 eller 3 infusionspåsar à 250 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Viss missfärgning av plasten, beroende på fuktabsorption vid steriliseringsprocessen, kan observeras. Detta är normalt och påverkar inte lösningens kvalitet eller säkerhet. Missfärgningen kommer att försvinna gradvis. Kontrollera eventuellt läckage genom att klämma påsen hårt. Om läckage upptäcks ska lösningen kasseras, eftersom steriliteten kan ha äventyrats.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 V504,
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14829

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-07-30 / 2008-05-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-08