

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AGGRASTAT 250 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene:

281 microgrammi di tirofiban cloridrato monoidrato, equivalenti a 250 microgrammi di tirofiban.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (flaconcino da 50 ml).

Soluzione concentrata limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aggrastat è indicato per la prevenzione dell'infarto del miocardio precoce in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS) in cui l'ultimo episodio di dolore toracico si è manifestato nelle ultime 12 ore e con alterazioni all'ECG e/o incremento degli enzimi cardiaci.

I pazienti che più verosimilmente traggono beneficio dal trattamento con Aggrastat, sono quelli ad alto rischio per lo sviluppo di infarto miocardico entro i primi 3-4 giorni successivi all'inizio dei sintomi di angina acuta compresi, ad esempio, coloro che probabilmente saranno sottoposti a procedura di angioplastica coronarica precoce (PCI).

Aggrastat è anche indicato per la riduzione di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) che devono essere sottoposti a PCI primario. (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Aggrastat deve essere impiegato con acido acetilsalicilico (ASA) ed eparina non frazionata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale è per esclusivo uso ospedaliero da parte di medici specialisti esperti nella gestione di sindromi coronariche acute.

Aggrastat concentrato deve essere diluito prima dell'uso.

Aggrastat deve essere somministrato con eparina non frazionata e farmaci antiplastrinici orali, compreso ASA.

Posologia

In pazienti che sono trattati con una precoce strategia invasiva per NSTEMI-ACS ma per i quali non è stata pianificata una angiografia per almeno 4 ore e fino a 48 ore dopo la diagnosi, Aggrastat viene somministrato per via endovenosa ad una iniziale velocità di infusione di 0,4 microgrammi/kg/min per 30 minuti. Alla fine dell'infusione iniziale, Aggrastat deve essere proseguito ad una velocità di infusione di mantenimento di 0,1 microgrammi/kg/min. Aggrastat deve essere somministrato con eparina non frazionata (solitamente un bolo endovenoso di 50-60 unità [U]/kg contemporaneamente all'inizio della terapia con Aggrastat, poi di circa 1.000 U per ora, titolate sulla base del tempo di tromboplastina parziale attivata [aPTT], che deve essere circa

il doppio del valore normale) e terapia antiplastrinica orale, che include, ma non è limitata all'ASA (vedere paragrafo 5.1), salvo controindicazioni.

Nei pazienti con NSTEMI-ACS che devono essere sottoposti ad angioplastica coronarica entro le prime 4 ore dalla diagnosi o nei pazienti con infarto miocardico acuto che si devono sottoporre ad angioplastica primaria Aggrastat deve essere somministrato utilizzando un bolo iniziale di 25 microgrammi/kg somministrato in 3 minuti, seguito da una infusione continua ad una velocità di 0,15 microgrammi/kg/min per un periodo di 12-24 ore e fino a 48 ore. Aggrastat deve essere somministrato con eparina non frazionata (dosaggio come sopra riportato) e terapia antiplastrinica orale, che include, ma non è limitata all'ASA (vedere paragrafo 5.1), salvo controindicazioni.

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale grave

Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) la dose di Aggrastat deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Aggrastat nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

Non sono disponibili dati in questa popolazione.

La Tabella 1 viene fornita come guida per l'aggiustamento della dose in base al peso.

Aggrastat concentrato deve essere diluito per raggiungere la stessa concentrazione di Aggrastat Soluzione, come indicato nelle Istruzioni per l'uso.

Tabella 1: Tabella della posologia

Peso dei pazienti (kg)	0,4 microgrammi/kg/min Dose di carico per la maggior parte dei pazienti		0,4 microgrammi/kg/min Dose di carico nell'insufficienza renale grave		25 microgrammi/kg Dose in bolo per la maggior parte dei pazienti		25 microgrammi/kg Dose in bolo nell'insufficienza renale grave	
	Velocità di infusione di carico per 30 min (ml/h)	Velocità di infusione di mantenimento (ml/h)	Velocità di infusione di carico per 30 min (ml/h)	Velocità di infusione di mantenimento (ml/h)	Bolo (ml)	Velocità di infusione di mantenimento (ml/h)	Bolo (ml)	Velocità di infusione di mantenimento (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

Inizio e durata della terapia con Aggrastat

In pazienti che sono trattati con una precoce strategia invasiva per NSTEMI-ACS, ma per i quali non è stata pianificata una angiografia per almeno 4 ore e fino a 48 ore dopo la diagnosi, la dose di carico di Aggrastat pari a 0,4 microgrammi/kg/min deve essere iniziata subito dopo la diagnosi. La durata raccomandata dell'infusione di mantenimento deve essere di almeno 48 ore. L'infusione di Aggrastat e di eparina non frazionata può essere proseguita durante l'angiografia coronarica e deve essere mantenuta per almeno 12 ore e non oltre le 24 ore successive all'angioplastica/aterectomia. L'infusione deve essere interrotta una volta che il paziente sia clinicamente stabile e non siano programmate dal medico curante ulteriori procedure d'intervento coronarico. L'intera durata del trattamento non deve essere superiore a 108 ore.

Se il paziente, a cui è stata diagnosticata una NSTEMI-ACS viene trattato con una procedura invasiva e sottoposto ad angiografia entro 4 ore dalla diagnosi, il regime in bolo di Aggrastat pari a 25 microgrammi/kg deve essere iniziato all'inizio dell'angioplastica coronarica e l'infusione protratta per 12-24 ore e fino a 48 ore. Nei pazienti con infarto miocardico acuto che devono essere sottoposti ad angioplastica primaria, il bolo di 25 microgrammi/kg deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi.

Terapia concomitante (eparina non frazionata, terapia antiplastrinica orale, compreso ASA)

Il trattamento con eparina non frazionata va iniziato con un bolo endovenoso di 50-60 U/kg e quindi proseguito con un'infusione di mantenimento di 1.000 U per ora. La dose di eparina è titolata in modo da mantenere un aPTT di circa il doppio del valore normale.

Salvo controindicazioni, tutti i pazienti devono ricevere farmaci antiplastrinici orali, che includono, ma non sono limitati all'ASA prima dell'inizio della terapia con Aggrastat (vedere paragrafo 5.1). Questo trattamento deve protrarsi almeno per tutta la durata dell'infusione con Aggrastat.

La maggior parte degli studi, che hanno valutato la somministrazione di Aggrastat come aggiunta all'angioplastica coronarica, hanno utilizzato l'ASA in associazione con clopidogrel come terapia antiplastrinica orale. L'efficacia dell'associazione di Aggrastat con prasugrel o ticagrelor non è stata stabilita in studi clinici randomizzati controllati.

Se è richiesta l'angioplastica coronarica, l'eparina deve essere interrotta al termine dell'angioplastica stessa e l'introduttore deve essere rimosso una volta che la coagulazione sia ritornata nella norma, ad es. quando il tempo di coagulazione attivata (ACT) è inferiore a 180 secondi (di solito 2-6 ore dopo l'interruzione dell'eparina).

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso

Aggrastat concentrato deve essere diluito prima dell'uso:

1. Estrarre 50 ml da un contenitore con 250 ml di soluzione fisiologica allo 0,9% o soluzione glucosata al 5% sterili e sostituire con 50 ml di AGGRASTAT (da un flaconcino perforabile di 50 ml) in modo da costituire una concentrazione di 50 microgrammi/ml. Mescolare bene prima dell'uso.
2. Usare secondo le dosi riportate nella tabella precedente.

Ove la soluzione e il contenitore lo permettano, i farmaci parenterali devono essere esaminati prima dell'uso per particelle o variazioni di colore rilevabili visivamente.

Aggrastat deve essere somministrato solo per via endovenosa e può essere somministrato con eparina non frazionata attraverso lo stesso deflussore.

Si raccomanda che Aggrastat sia somministrato con un set da infusione calibrato, usando materiale sterile. Prestare attenzione al fine di assicurare che non si verifichi il prolungamento del tempo d'infusione della dose iniziale e che siano evitati errori di calcolo della velocità di infusione, sulla base del peso del paziente, per la dose di mantenimento.

4.3 Controindicazioni

Aggrastat è controindicato in pazienti ipersensibili al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti della preparazione elencati al paragrafo 6.1 o che hanno sviluppato trombocitopenia durante una precedente somministrazione di un antagonista del recettore GP IIb/IIIa.

Poiché l'inibizione dell'aggregazione piastrinica aumenta il rischio di sanguinamento, Aggrastat è controindicato in pazienti con:

- ictus nei 30 giorni precedenti o anamnesi positiva per ictus emorragico;
- anamnesi positiva per patologia intracranica (ad es. neoplasia, malformazione arterovenosa, aneurisma);
- sanguinamento clinicamente rilevante in atto o recente (nei 30 giorni precedenti il trattamento) (ad es. sanguinamento gastrointestinale);
- ipertensione maligna;
- trauma rilevante o intervento di chirurgia maggiore nelle sei settimane precedenti;
- trombocitopenia (conta piastrinica $<100.000/\text{mm}^3$), alterazioni della funzione piastrinica;
- alterazioni della coagulazione [ad es. tempo di protrombina $>1,3$ volte la norma o INR (International Normalized Ratio) $>1,5$];
- insufficienza epatica grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non è raccomandata la somministrazione di Aggrastat da solo senza eparina non frazionata.

L'esperienza di somministrazione concomitante di Aggrastat con enoxaparina è limitata (vedere i paragrafi 5.1 e 5.2). La somministrazione concomitante di Aggrastat ed enoxaparina è associata ad una maggiore frequenza di sanguinamenti cutanei ed orali, ma non di sanguinamenti TIMI**, rispetto alla somministrazione concomitante di Aggrastat ed eparina non frazionata. Non si può escludere un aumento del rischio di sanguinamento serio associato alla somministrazione concomitante di Aggrastat ed enoxaparina, particolarmente in caso di pazienti trattati con una dose aggiuntiva di eparina non frazionata in occasione di esami angiografici e/o angioplastica coronarica. L'efficacia di Aggrastat con enoxaparina non è stata accertata. La sicurezza e l'efficacia di Aggrastat con altre eparine a basso peso molecolare non sono state studiate.

L'esperienza sull'uso del tirofiban cloridrato nelle seguenti malattie e condizioni è ancora insufficiente; tuttavia, è prevedibile un aumentato rischio di sanguinamento. Quindi, il tirofiban cloridrato non è raccomandato in:

- rianimazione cardiopolmonare traumatica o protratta, biopsia d'organo o litotripsia nelle 2 settimane precedenti;
- trauma grave o intervento chirurgico maggiore > 6 settimane ma < 3 mesi precedenti;
- ulcera peptica in fase attiva nei 3 mesi precedenti;
- ipertensione non controllata ($>180/110$ mm Hg);
- pericardite acuta;
- vasculite in atto o nota in anamnesi;
- sospetta dissezione aortica;
- retinopatia emorragica;
- sangue occulto nelle feci o ematuria;
- terapia trombolitica (vedere paragrafo 4.5);
- uso concomitante di farmaci che aumentano in modo rilevante il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

** I sanguinamenti TIMI maggiori sono definiti come una caduta del livello di emoglobina $>$ di 50 g/l con o senza una localizzazione del sito di sanguinamento, emorragia intracranica o tamponamento cardiaco. I sanguinamenti TIMI minori sono definiti come una caduta del livello di emoglobina $>$ di 30 g/l ma \leq 50 g/l con identificazione del sito di sanguinamento o ematuria macroscopica spontanea, ematemesi o emottisi. Il TIMI "loss no site" è definito come una caduta del livello di emoglobina $>$ 40 g/l ma $<$ 50 g/l senza identificazione del sito di sanguinamento.

Non c'è esperienza terapeutica con tirofiban cloridrato in pazienti per i quali è indicata la terapia trombolitica. Di conseguenza l'uso del tirofiban cloridrato non è raccomandato in associazione con la terapia trombolitica.

L'infusione di Aggrastat deve essere interrotta immediatamente se le circostanze fanno ritenere che sia necessaria la terapia trombolitica (inclusa l'occlusione acuta durante l'angioplastica coronarica) o se il paziente debba essere sottoposto ad intervento di bypass coronarico (CABG) d'urgenza o richieda l'utilizzo del contropulsatore aortico.

Popolazione pediatrica

Aggrastat non è stato studiato nella popolazione pediatrica, pertanto l'uso di questo farmaco non è raccomandato nei bambini.

Altre note e misure preventive

I dati su una risomministrazione di Aggrastat sono insufficienti.

Durante il trattamento con Aggrastat i pazienti devono essere monitorati attentamente per i sanguinamenti. Se è necessario il trattamento dell'emorragia, deve essere considerata l'interruzione di Aggrastat (vedere paragrafo 4.9). In caso di sanguinamenti maggiori o incontrollabili, il tirofiban cloridrato deve essere interrotto immediatamente.

Aggrastat deve essere usato con particolare cautela nelle seguenti condizioni e gruppi di pazienti:

- sanguinamenti recenti clinicamente rilevanti (occorsi da meno di un anno);
- puntura di un vaso non comprimibile nelle 24 ore precedenti la somministrazione di Aggrastat;
- procedura epidurale recente (incluse puntura lombare e anestesia spinale);
- insufficienza cardiaca grave acuta o cronica;
- shock cardiogeno;
- insufficienza epatica da lieve a moderata;
- conta piastrinica $<150.000/\text{mm}^3$, anamnesi nota per coagulopatia o anomalie della funzione piastrinica o trombocitopenia;
- concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dl o ematocrito $<34\%$.

Deve essere usata particolare cautela durante la concomitante somministrazione di ticlopidina, clopidogrel, adenosina, dipiridamolo, sulfpirazone e prostaciclina.

Efficacia in relazione alla dose

La somministrazione di un bolo di 10 microgrammi/kg di tirofiban non ha dimostrato una non-inferiorità verso abciximab per quanto riguarda gli endpoints clinicamente rilevanti a 30 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani, pazienti di sesso femminile e pazienti con basso peso corporeo

Pazienti anziani e/o di sesso femminile hanno avuto una incidenza più elevata di complicanze emorragiche rispetto ai pazienti più giovani o di sesso maschile, rispettivamente. Pazienti con un basso peso corporeo hanno avuto una incidenza più elevata di sanguinamenti rispetto a pazienti con un peso corporeo più elevato. Per tali ragioni Aggrastat deve essere usato con cautela in questi pazienti e l'effetto dell'eparina deve essere monitorato attentamente.

Funzione renale compromessa

Negli studi clinici è stato evidenziato che il rischio di sanguinamento aumenta con la riduzione della clearance della creatinina e, dunque, anche con la ridotta clearance plasmatica del tirofiban. Perciò, i pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) devono essere monitorati attentamente per il sanguinamento durante il trattamento con Aggrastat e deve essere attentamente monitorato l'effetto dell'eparina. Nella insufficienza renale grave la dose di Aggrastat deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Via arteriosa femorale

Durante il trattamento con Aggrastat c'è un significativo incremento nell'incidenza di sanguinamenti, specialmente nel sito d'accesso femorale dell'introduttore. Prestare attenzione al fine di assicurare che sia punta solo la parete anteriore dell'arteria femorale. Le guaine inserite nelle arterie possono essere rimosse quando la coagulazione è tornata nella norma, per es. quando il tempo di coagulazione attivata (ACT) è inferiore a 180 secondi, (generalmente 2-6 ore dopo l'interruzione dell'eparina).

Dopo la rimozione dell'introduttore deve essere assicurata un'appropriata emostasi sotto stretto controllo.

Misure generali di assistenza

Il numero di punture vascolari e quello delle iniezioni intramuscolari, deve essere ridotto al minimo durante il trattamento con Aggrastat. Si deve utilizzare una via endovenosa solo in siti corporei comprimibili. Tutti i siti di punture vascolari devono essere documentati e strettamente monitorati. L'impiego di cateteri urinari, l'intubazione nasotracheale ed i sondini nasogastrici devono essere considerati in modo critico.

Monitoraggio dei valori di laboratorio

La conta piastrinica, i livelli dell'emoglobina e dell'ematocrito devono essere determinati sia prima del trattamento con Aggrastat che entro 2-6 ore dopo l'inizio della terapia con Aggrastat e successivamente, durante la terapia, almeno una volta al giorno (o più frequentemente se c'è l'evidenza di una marcata riduzione). Nei pazienti trattati in precedenza con antagonisti del recettore GPIIb/IIIa (si può verificare reattività crociata), la conta delle piastrine deve essere immediatamente monitorata, ad es. entro la prima ora dalla somministrazione dopo riesposizione (vedere paragrafo 4.8). Se la conta delle piastrine scende sotto le 90.000/mm³, deve essere effettuata una ulteriore conta delle piastrine al fine di escludere la pseudotrombocitopenia. Se la trombocitopenia è confermata, Aggrastat e l'eparina devono essere interrotti. I pazienti devono essere monitorati per i sanguinamenti e, se necessario, trattati (vedere paragrafo 4.9).

Inoltre, il tempo di tromboplastina attivata (aPTT) deve essere determinato prima del trattamento e gli effetti anticoagulanti dell'eparina devono essere attentamente monitorati con ripetute determinazioni dell'aPTT e la dose deve essere adattata di conseguenza (vedere paragrafo 4.2). Possono verificarsi sanguinamenti potenzialmente pericolosi per la vita, specialmente quando l'eparina viene somministrata con altri prodotti che influenzano l'emostasi, quali gli antagonisti del recettore GPIIb/IIIa.

Contenuto di sodio

Aggrastat concentrato per soluzione per infusione contiene circa 189 mg di sodio per flaconcino da 50 ml; ciò deve essere tenuto in considerazione in pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso di diversi inibitori dell'aggregazione piastrinica aumenta il rischio di sanguinamento, così come la loro associazione con eparina, warfarin e trombolitici. I parametri clinici e biologici dell'emostasi devono essere monitorati regolarmente.

La somministrazione concomitante di Aggrastat e ASA aumenta l'inibizione dell'aggregazione piastrinica in maniera maggiore rispetto all'ASA da solo, misurata dal test di aggregazione piastrinica *ex vivo* ADP-indotta. La somministrazione concomitante di Aggrastat ed eparina non frazionata aumenta il prolungamento del tempo di emorragia in maniera maggiore rispetto all'eparina non frazionata da sola.

Usando in concomitanza Aggrastat con eparina non frazionata, ASA e clopidogrel si è verificata una incidenza di sanguinamenti paragonabile a quella verificatasi quando sono stati usati in associazione solo eparina non frazionata, ASA e clopidogrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Aggrastat ha prolungato il tempo di sanguinamento; tuttavia, con la somministrazione concomitante di Aggrastat e ticlopidina non si è osservato un effetto additivo sul tempo di sanguinamento.

L'uso concomitante del warfarin con Aggrastat più eparina è stato associato con un aumentato rischio di sanguinamento.

Aggrastat non è raccomandato nella terapia trombolitica, somministrata in concomitanza o meno di 48 ore prima della somministrazione di tirofiban cloridrato, o insieme a farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento in misura rilevante (ad es.: anticoagulanti orali, altri inibitori GP IIb/IIIa parenterali, soluzioni di destrano). Vi è un'esperienza insufficiente sull'uso di tirofiban cloridrato nelle condizioni di cui sopra; si sospetta, tuttavia, un aumento del rischio di sanguinamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tirofiban cloridrato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Aggrastat non è raccomandato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento

Non è noto se tirofiban cloridrato sia escreto nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tirofiban cloridrato nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è possibile escludere un rischio per il neonato. Deve essere presa la decisione se astenersi dall'allattamento o astenersi dalla terapia con Aggrastat tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In studi su ratti maschi e femmine trattati con differenti dosi di tirofiban cloridrato non si sono avuti effetti sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, gli studi sugli animali non sono sufficienti per trarre conclusioni circa la tossicità riproduttiva nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata durante la terapia con Aggrastat, quando è stato usato contemporaneamente ad eparina, aspirina e terapia antiplastrinica orale, è stato il sanguinamento, che ha di solito comportato sanguinamento mucocutaneo lieve o sanguinamento lieve nel sito di accesso del catetere.

Sono stati riportati anche sanguinamento gastrointestinale, retroperitoneale, intracranico, emorroidale e post-operatorio, ematoma epidurale nella regione spinale, emopericardio ed emorragia polmonare (alveolare). Le percentuali di sanguinamento maggiore e intracranico secondo i criteri TIMI negli studi pivotali di Aggrastat sono stati rispettivamente $\leq 2,2\%$ e $< 0,1\%$. La reazione avversa più grave è stato il sanguinamento fatale.

Negli studi pivotali la somministrazione di Aggrastat è stata associata a trombocitopenia (conta piastrinica $< 90.000/\text{mm}^3$), che si è verificata nell'1,5% dei pazienti trattati con Aggrastat ed eparina. L'incidenza di trombocitopenia grave (conta piastrinica $< 50.000/\text{mm}^3$) è stata dello 0,3%. Le più comuni reazioni avverse al farmaco, che non hanno comportato sanguinamento, associate ad Aggrastat somministrato contemporaneamente ad eparina sono state nausea (1,7%), febbre (1,5%) e mal di testa (1,1%).

b. Riassunto tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella 2 sono elencate le reazioni avverse basate sull'esperienza derivante da sei studi clinici controllati in doppio cieco (comprendenti 1.953 pazienti trattati con Aggrastat più eparina) nonché le reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing. Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi le reazioni avverse sono elencate in ordine di frequenza secondo le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Dato che gli eventi post-marketing

derivano da segnalazioni spontanee su una popolazione di grandezza non definita, non è possibile determinare la loro esatta incidenza. Pertanto, la frequenza di queste reazioni avverse è stata classificata come non nota.

Tabella 2: Effetti indesiderati derivanti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Diminuzione acuta e/o grave (<20.000/mm ³) della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario				Gravi reazioni allergiche, incluse le reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Sanguinamento intracranico, ematoma epidurale spinale
Patologie cardiache				Emopericardio
Patologie vascolari	Ematoma			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi, epistassi		Emorragia polmonare (alveolare)
Patologie gastrointestinali	Nausea	Emorragia orale, emorragia gengivale	Emorragia gastrointestinale, ematemesi	Emorragia retroperitoneale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi			
Patologie renali e urinarie		Ematuria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Emorragia post-operatoria*	Emorragia al sito di iniezione nel vaso		
Esami diagnostici	Sangue occulto nelle feci o nelle urine	Diminuzione dell'ematocrito e dell'emoglobina, conta piastrinica <90.000/mm ³	Conta piastrinica < 50.000/mm ³	

* Relativa principalmente al sito di accesso del catetere.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamento

Sia con il regime infusionale di Aggrastat di 0,4 microgrammi/kg/min sia con il regime in bolo di 25 microgrammi/kg, la frequenza di complicazioni emorragiche maggiori è bassa e non aumenta significativamente.

Nello studio PRISM-PLUS, utilizzando il regime infusionale di Aggrastat di 0,4 microgrammi/kg/min, l'incidenza di sanguinamenti maggiori secondo i criteri TIMI è stata dell'1,4% per Aggrastat in associazione con eparina e dello 0,8% per l'eparina da sola. L'incidenza di sanguinamenti minori secondo i criteri TIMI è stata del 10,5% per Aggrastat in associazione con eparina e dell'8,0% per l'eparina da sola. La percentuale dei pazienti che hanno ricevuto una trasfusione è stata del 4,0% per Aggrastat in associazione ad eparina e del 2,8% per l'eparina da sola.

Con Aggrastat 25 microgrammi/kg in bolo, i dati dello studio ADVANCE suggeriscono che il numero di sanguinamenti è basso e non significativamente aumentato rispetto al placebo. Non vi sono stati sanguinamenti maggiori secondo i criteri TIMI o trasfusioni in entrambi i gruppi. L'incidenza di

sanguinamenti minori secondo i criteri TIMI con Aggrastat 25 microgrammi/kg in bolo è stata del 4% paragonata all'1% nel gruppo placebo (p=0,19).

Nello studio On-TIME 2, non sono emerse differenze significative nell'incidenza dei sanguinamenti maggiori secondo i criteri TIMI (3,4% vs. 2,9% p=0,58) e dei sanguinamenti minori secondo i criteri TIMI (5,9% vs. 4,4%; p=0,206) tra il bolo di Aggrastat 25 microgrammi/kg e il gruppo di controllo.

La percentuale di sanguinamento maggiore (2,4% vs. 1,6%; p=0,44) o minore (4,8% vs. 6,2%; p=0,4) secondo i criteri TIMI non è stata inoltre significativamente differente tra la dose di Aggrastat 25 microgrammi/kg e la dose standard di abciximab, che sono state confrontate nello studio MULTISTRATEGY.

In base ad una valutazione delle complicanze emorragiche effettuata in una meta-analisi (n=4.076 pazienti con ACS), il bolo di Aggrastat 25 microgrammi/kg non aumenta in modo significativo le percentuali di sanguinamento maggiore o di trombocitopenia, rispetto al placebo. Considerando gli studi clinici eseguiti con l'utilizzo del regime in bolo di Aggrastat 25 microgrammi/kg rispetto ad abciximab, i risultati dei singoli studi non dimostrano una differenza significativa nel sanguinamento maggiore tra i due trattamenti.

Trombocitopenia

Diminuzioni acute della conta piastrinica o trombocitopenia si sono verificate più frequentemente durante la terapia con Aggrastat rispetto al gruppo trattato con placebo. Queste diminuzioni si sono rivelate reversibili a seguito dell'interruzione di Aggrastat. Sono state osservate diminuzioni acute e gravi (conta piastrinica <20.000/mm³) in pazienti senza storia clinica di trombocitopenia a seguito di risomministrazione di antagonisti del recettore GPIIb/IIIa e possono essere accompagnate da brividi, febbre o complicazioni emorragiche.

L'analisi degli studi che hanno confrontato il regime in bolo di 25 microgrammi/kg con abciximab ha evidenziato una percentuale significativamente inferiore di trombocitopenia per Aggrastat (0,45% vs. 1,7%; OR=0,31; p=0,004).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche gravi (ad es.: broncospasma, orticaria) comprese reazioni anafilattiche si sono verificate durante il trattamento iniziale (anche durante il primo giorno) e durante la risomministrazione di Aggrastat. Alcuni casi sono stati associati a trombocitopenia grave (conta delle piastrine < 10.000/mm³).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si è verificato sovradosaggio involontario con tirofiban cloridrato, fino a 50 microgrammi/kg in bolo in 3 minuti o 1,2 microgrammi/kg/min come infusione iniziale. Si è verificato anche un sovradosaggio fino a 1,47 microgrammi/kg/min come velocità di infusione di mantenimento.

a) Sintomi di sovradosaggio

Il sintomo di sovradosaggio più comunemente riportato è stato il sanguinamento, solitamente sanguinamento delle mucose e sanguinamento localizzato nel sito di accesso arterioso per il cateterismo cardiaco ma anche casi singoli di emorragie intracraniche e sanguinamenti retroperitoneali (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

b) Interventi

Il sovradosaggio con tirofiban cloridrato deve essere trattato in funzione delle condizioni del paziente e con la valutazione del medico curante. Se è necessario il trattamento dell'emorragia, l'infusione di Aggrastat deve

essere interrotta. Devono essere anche considerate trasfusioni di sangue e/o trombociti. Aggrastat può essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sangue e organi emopoietici - antitrombotici – antitrombotici – Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina
Codice ATC: B01A C17

Meccanismo d'azione

Tirofiban cloridrato (tirofiban) è un antagonista non peptidico del recettore GP IIb/IIIa, un importante recettore di superficie delle piastrine coinvolto nell'aggregazione piastrinica. Tirofiban previene il legame del fibrinogeno al recettore GP IIb/IIIa, bloccando in questo modo l'aggregazione piastrinica.

Tirofiban causa un'inibizione della funzionalità piastrinica, evidenziata dalla inibizione *ex vivo* della aggregazione piastrinica indotta dall'ADP e dal prolungamento del tempo di sanguinamento. La funzionalità piastrinica ritorna ai valori basali entro otto ore dall'interruzione.

L'entità di questa inibizione dipende dalla concentrazione plasmatica di tirofiban.

Effetti farmacodinamici

Durante l'infusione con tirofiban 0,4 microgrammi/kg/min, in presenza di eparina non frazionata ed ASA, tirofiban ha prodotto una inibizione maggiore del 70% (mediana 89%) dell'aggregazione piastrinica *ex vivo* ADP-indotta nel 93% dei pazienti e un prolungamento del tempo di sanguinamento di 2,9 volte durante l'infusione. Tale inibizione è stata raggiunta rapidamente con l'infusione di carico di 30 minuti ed è stata mantenuta durante tutta la durata dell'infusione.

Il regime in bolo con tirofiban 25 microgrammi/kg (seguito da un'infusione di mantenimento con 0,15 microgrammi/kg/min per 18-24 ore), in presenza di eparina non frazionata e terapia antiplastrinica orale, ha prodotto in media, 15–60 minuti dopo l'inizio del trattamento, un'inibizione dell'aggregazione piastrinica massimale, indotta dall'ADP del 92-95%, misurata con aggregometro a trasmissione luminosa (LTA).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio PRISM-PLUS

Lo studio controllato multicentrico PRISM-PLUS, condotto in doppio cieco, ha confrontato l'efficacia di Aggrastat associato ad eparina non frazionata (n=773) con quella della sola eparina non frazionata (n=797) in pazienti con angina instabile (UA) o infarto acuto del miocardio non onda-Q (NQWMI) con dolore anginoso prolungato e recidivante o con angina post-infartuale, accompagnato da nuove variazioni transitorie o persistenti del tratto ST e delle onde T o da livelli elevati di enzimi cardiaci.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere

- Aggrastat (infusione di carico di 30 minuti con 0,4 microgrammi/kg/min seguita da un'infusione di mantenimento con 0,10 microgrammi/kg/min) ed eparina (bolo di 5.000 unità) (U) seguiti da un'infusione di 1.000 U/ora titolate per mantenere un tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) di circa due volte superiore al valore di controllo, o

- eparina da sola.

Tutti i pazienti hanno ricevuto ASA se non controindicato. La somministrazione del farmaco in studio è iniziata entro le 12 ore seguenti l'ultimo episodio anginoso. I pazienti sono stati trattati per 48 ore, dopodiché sono stati sottoposti ad angiografia e, quando possibile, ad angioplastica/aterectomia, se indicate, sempre sotto terapia con Aggrastat. Aggrastat è stato infuso per un periodo medio pari a 71,3 ore.

L'endpoint primario aggregato dello studio era la frequenza di ischemia refrattaria, di infarto del miocardio o di morte a sette giorni dopo l'inizio di Aggrastat.

A 7 giorni, per quanto riguarda l'endpoint primario, si è osservata una riduzione del rischio (RR) pari al 32% (12,9% verso 17,9%) nel gruppo che aveva ricevuto Aggrastat per l'endpoint aggregato (p=0,004): ciò rappresenta circa 50 eventi evitati ogni 1000 pazienti trattati. Dopo 30 giorni, la riduzione del rischio per l'endpoint aggregato di morte, infarto del miocardio o ischemia refrattaria, o re-ospedalizzazione per angina instabile, è stata del 22% (18,5% verso 22,3%; p=0,029). Dopo sei mesi, il rischio relativo per l'endpoint aggregato di morte, infarto del miocardio, ischemia refrattaria, o re-ospedalizzazione per angina instabile, si era ridotto del 19% (27,7% verso 32,1%; p=0,024).

Per quanto riguarda l'endpoint aggregato di morte e infarto del miocardio, a 7 giorni nel gruppo che aveva ricevuto Aggrastat si è registrata una riduzione del rischio del 43% (4,9% verso 8,3%; p=0,006); a 30 giorni, la riduzione del rischio è stata del 30% (8,7% verso 11,9%; p=0,027) e a 6 mesi la riduzione del rischio era del 23% (12,3% verso 15,3%; p=0,063).

La riduzione di infarto del miocardio nei pazienti che hanno ricevuto Aggrastat si è manifestata precocemente durante il trattamento (entro le prime 48 ore) e si è mantenuta per 6 mesi. Nel 30% dei pazienti sottoposti a angioplastica/aterectomia durante l'ospedalizzazione iniziale, ci fu una riduzione del rischio del 46% (8,8% verso 15,2%) per l'endpoint primario aggregato a 30 giorni e del 43% (5,9% verso 10,2%) per gli eventi morte o infarto del miocardio.

Sulla base di uno studio di sicurezza, la somministrazione concomitante di Aggrastat (infusione iniziale della dose di carico in 30 minuti con 0,4 microgrammi/kg/min, seguita da un'infusione di mantenimento di 0,1 microgrammi/kg/min fino a 108 ore) con enoxaparina (n=315) è stata confrontata con la somministrazione concomitante di Aggrastat con eparina non frazionata (n=210) in pazienti con angina instabile o infarto del miocardio non onda-Q. I pazienti nel gruppo enoxaparina hanno ricevuto una dose per via sottocutanea di 1,0 mg/kg ogni 12 ore per un periodo di almeno 24 ore e per una durata massima di 96 ore. I pazienti randomizzati nel gruppo eparina non frazionata hanno ricevuto un bolo endovenoso di 5.000 U seguito da un'infusione di mantenimento con 1.000 U per ora per almeno 24 ore ed una durata massima di 108 ore. La frequenza totale di sanguinamenti TIMI è stata del 3,5% per il gruppo Aggrastat /enoxaparina e del 4,8% per il gruppo tirofiban/eparina non frazionata. Sebbene vi sia stata una differenza significativa nei sanguinamenti cutanei tra i due gruppi (29,2% nel gruppo enoxaparina convertito a eparina non frazionata e 15,2% nel gruppo eparina non frazionata), non si sono notati sanguinamenti TIMI maggiori (vedere paragrafo 4.4) in entrambi i gruppi. L'efficacia di Aggrastat in associazione con enoxaparina non è stata stabilita.

Lo studio PRISM-PLUS è stato condotto in un periodo nel quale lo standard di cura per le sindromi coronariche acute era differente da quello attuale in termini di impiego di antagonisti orali del recettore piastrinico per l'ADP (P2Y12) e di uso routinario di stent intracoronarici.

Studio ADVANCE

Lo studio ADVANCE ha determinato la sicurezza e l'efficacia del regime di una dose di Aggrastat in bolo di 25 microgrammi/kg in confronto a placebo in pazienti che dovevano essere sottoposti ad angioplastica coronarica, programmata o urgente, con caratteristiche di rischio elevato che comprendevano la presenza di almeno una stenosi coronarica $\geq 70\%$ e di diabete, la necessità di un intervento multi-vaso o sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS). Tutti i pazienti hanno ricevuto eparina non frazionata, acido acetilsalicilico (ASA) e una dose di carico di tienopiridina seguita dalla terapia di mantenimento. Un totale di 202 pazienti sono stati randomizzati per ricevere Aggrastat (bolo endovenoso di 25 microgrammi/kg in 3 minuti seguito da un'infusione endovenosa di 0,15 microgrammi/kg/min per 24-48 ore) oppure placebo, somministrati immediatamente prima dell'angioplastica coronarica.

L'endpoint primario aggregato era la combinazione di morte, infarto del miocardio non fatale, rivascularizzazione urgente del vaso colpito (uTVR) o terapia d'urgenza (*bailout*) con un inibitore GP IIb/IIIa con un follow-up mediano di 180 giorni dopo la procedura iniziale. Gli endpoint di sicurezza riguardo i sanguinamenti minori e maggiori sono stati definiti secondo i criteri TIMI.

Nella popolazione "intent-to-treat" l'incidenza cumulativa dell'endpoint primario è stata rispettivamente del 35% e del 20% nei gruppi trattati con placebo o Aggrastat [rapporto di rischio (*hazard ratio*, HR) 0,51 (intervallo di confidenza, IC, 95%, 0,29 – 0,88); p=0,01]. In confronto con il gruppo trattato con placebo, è stata rilevata una significativa riduzione nell'endpoint aggregato di morte, infarto del miocardio o rivascularizzazione urgente del vaso colpito nel gruppo trattato con Aggrastat [31% verso 20%, HR 0,57, IC 95% 0,99-0,33]; p=0,048.

Studio EVEREST

Lo studio randomizzato, in aperto, EVEREST ha paragonato una dose di carico *upstream* di 0,4 microgrammi/kg/min iniziata nell'unità coronarica con Aggrastat 25 microgrammi/kg in bolo o abciximab 0,25 milligrammi/kg iniziati 10 minuti prima dell'angioplastica coronarica. Tutti i pazienti hanno anche ricevuto acido acetilsalicilico e tienopiridina. I 93 pazienti arruolati con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST sono stati sottoposti, a seconda dei casi, ad angiografia ed angioplastica coronarica entro 24-48 ore dall'ospedalizzazione.

Relativamente agli endpoint primari (livelli di perfusione tissutale e rilascio di troponina I) i risultati dello studio EVEREST hanno dimostrato un'incidenza significativamente più bassa per il regime *upstream* di perfusione miocardica di grado 0/1 (TMPG) dopo angioplastica coronarica (6,2% vs. 20% vs. 35,5%, rispettivamente; $p=0,015$) e un migliorato indice di perfusione miocardica valutata all'ecografia miocardica a contrasto post-angioplastica coronarica ($0,88\pm 0,18$ vs. $0,77\pm 0,32$ vs. $0,71\pm 0,30$, rispettivamente; $p<0,05$).

L'incidenza di aumento di troponina cardiaca I (cTnI) dopo la procedura era significativamente ridotta nei pazienti trattati con il regime di Aggrastat *upstream* rispetto a Aggrastat 25 microgrammi/kg in bolo o abciximab prima dell'angioplastica coronarica (9,4% vs. 30% vs. 38,7%, rispettivamente; $p=0,018$). Anche i livelli post-angioplastica coronarica di cTnI erano significativamente diminuiti con il regime di Aggrastat *upstream* rispetto a Aggrastat ($3,8 \pm 4,1$ vs. $7,2 \pm 12$; $p=0,015$) e abciximab ($3,8 \pm 4,1$ vs. $9 \pm 13,8$; $p=0,0002$) prima dell'angioplastica coronarica. Il confronto tra Aggrastat 25 microgrammi/kg in bolo e abciximab non mostrava differenze significative nell'incidenza di perfusione miocardica di grado 0/1 dopo angioplastica coronarica (20% vs. 35%; $p=ns$).

Studio On-Time 2

Lo studio On-Time 2, uno studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato, disegnato per valutare l'effetto della somministrazione precoce di Aggrastat utilizzando il regime di 25 microgrammi/kg in bolo in pazienti con STEMI da sottoporre ad angioplastica coronarica primaria. Tutti i pazienti hanno ricevuto ASA, una dose di carico di 600 mg di clopidogrel e eparina non frazionata. L'uso in *bailout* di Aggrastat era consentito secondo criteri prestabiliti. Lo studio è stato realizzato in due fasi: una fase pilota in aperto ($n=414$), seguita da una fase più ampia in doppio cieco ($n=984$). L'analisi pre-specificata dei dati aggregati generati da entrambe le fasi ha valutato l'effetto del regime in bolo di 25 microgrammi/kg rispetto al controllo, misurata mediante un endpoint primario definito come la percentuale di MACE a 30 giorni (morte, infarto del miocardio (MI) ricorrente e rivascolarizzazione urgente del vaso colpito (uTVR)).

In questa analisi aggregata, gli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) a 30 giorni sono risultati significativamente ridotti dalla somministrazione precoce di Aggrastat rispetto al gruppo di controllo (5,8% vs. 8,6%; $p=0,043$). È emerso inoltre un forte trend verso una significativa riduzione della mortalità con Aggrastat relativamente alla morte per ogni causa (2,2% nel gruppo trattato con Aggrastat rispetto a 4,1% nel gruppo di controllo; $p=0,051$). Questo beneficio di mortalità era principalmente dovuto a una riduzione della mortalità cardiaca (2,1% vs. 3,6%; $p=0,086$). Al follow-up ad 1 anno (l'endpoint secondario), la differenza di mortalità è stata mantenuta (3,7% vs. 5,8%; $p=0,078$ per la mortalità per ogni causa e 2,5% vs. 4,4% per la mortalità cardiaca; $p=0,061$).

Nei pazienti sottoposti a angioplastica coronarica primaria (86% della popolazione valutata nell'analisi aggregata) è stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità sia a 30 giorni (1,0% per Aggrastat vs. 3,9% nel gruppo di controllo; $p=0,001$) che ad 1 anno (2,4% per Aggrastat vs. 5,5% per il gruppo di controllo; $p=0,007$).

Studio MULTISTRATEGY

Lo studio MULTISTRATEGY è uno studio clinico multinazionale, in aperto, 2x2 fattoriale, che ha confrontato il regime di Aggrastat ($n=372$) con abciximab ($n=372$) utilizzato in associazione con uno stent medicato con sirolimus (SES) o uno stent metallico non medicato (BMS), in pazienti con STEMI. La somministrazione di Aggrastat (bolo di 25 microgrammi/kg, seguito da un'infusione di 18-24 ore a 0,15 microgrammi/kg/min) o di abciximab (bolo di 0,25 mg/kg, seguito da un'infusione di 12 ore a 0,125 microgrammi/kg/min) è stata iniziata prima dell'inserimento dell'introduttore durante l'angiografia. Tutti i pazienti hanno ricevuto eparina non frazionata, ASA e clopidogrel.

L'endpoint primario per il confronto tra i farmaci era la risoluzione cumulativa del sopraslivellamento del tratto ST espressa come la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto una riduzione di almeno il 50% entro 90 minuti dopo l'ultimo gonfiaggio del palloncino e ha testato l'ipotesi di non-inferiorità di Aggrastat rispetto ad abciximab a questo endpoint.

Nella popolazione *intention-to-treat* (ITT), la percentuale di pazienti con una riduzione di almeno il 50% del sovraslivellamento del tratto ST non è risultata significativamente differente tra Aggrastat (85,3%) e abciximab (83,6%), dimostrando la non-inferiorità di Aggrastat nei confronti di abciximab (RR per Aggrastat vs. abciximab, 1,020; 97,5% IC, 0,958-1,086; $p < 0,001$ per la non-inferiorità).

A 30 giorni, le percentuali di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) sono risultati simili per abciximab ed Aggrastat (4,3% vs. 4,0%, rispettivamente; $p=0,85$), con questi risultati mantenuti a 8 mesi (12,4% vs. 9,9, rispettivamente; $p=0,30$).

Negli studi On-TIME 2 e MULTISTRATEGY, i pazienti sono stati trattati con doppia terapia antiplastrinica orale, consistente in ASA e clopidogrel a dose elevata. L'efficacia di Aggrastat in associazione con prasugrel o ticagrelor non è stata studiata in studi clinici randomizzati controllati.

Meta-analisi degli studi clinici randomizzati con regime in bolo di Aggrastat 25 microgrammi/kg

I risultati di una meta-analisi che ha valutato l'efficacia del regime di Aggrastat 25 microgrammi/kg in bolo rispetto a abciximab (comprendente 2.213 pazienti con sindromi coronariche acute (ACS), su tutto lo spettro delle ACS, con pazienti sia NSTEMI sia STEMI) non hanno rivelato alcuna differenza significativa nell'OR per la morte o MI a 30 giorni, tra i due farmaci (OR, 0,87 [0,56-1,35]; $p=0,54$). Analogamente, non hanno rivelato differenze significative nella mortalità a 30 giorni tra Aggrastat e abciximab (OR, 0,73 [0,36-1,47]; $p=0,38$). Inoltre, al follow-up più lungo la morte o l'infarto del miocardio (MI) non sono risultati significativamente differenti tra Aggrastat e abciximab (OR, 0,84 [0,59-1,21]; $p=0,35$).

Studio TARGET

In uno studio che prevedeva la somministrazione di 10 microgrammi/kg in bolo seguiti da un'infusione di Aggrastat alla dose di 0,15 microgrammi/kg/min (TARGET), Aggrastat non ha dimostrato una non-inferiorità verso abciximab: l'incidenza dell'endpoint primario aggregato (morte, infarto del miocardio o rivascolarizzazione urgente del vaso colpevole a 30 giorni) ha dimostrato che abciximab è stato significativamente più efficace sugli endpoint clinicamente rilevanti con valori del 7,6% nel gruppo di Aggrastat e del 6,0% nel gruppo dell'abciximab ($p=0,038$), dovuta principalmente all'aumento significativo nell'incidenza di infarto del miocardio a 30 giorni (rispettivamente 6,9% vs. 5,4%; $p=0,04$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Tirofiban non si lega in maniera significativa alle proteine plasmatiche e tale legame è indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25 microgrammi/ml. La frazione plasmatica non legata è di circa il 35% nell'uomo.

Il volume di distribuzione di tirofiban allo stato stazionario è di circa 30 litri.

Biotrasformazione

Studi condotti con tirofiban marcato con ^{14}C hanno dimostrato che la radioattività rilevata nelle urine e nelle feci veniva emessa principalmente da tirofiban immodificato. La radioattività nel plasma circolante ha principalmente origine dal tirofiban immodificato (fino a 10 ore dopo la somministrazione). Questi dati suggeriscono che tirofiban sia soggetto ad un limitato metabolismo.

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa di tirofiban marcato con ^{14}C in soggetti sani, il 66% della radioattività è stato ritrovato nelle urine e il 23% nelle feci. Il recupero totale della radioattività è stato del 91%. L'escrezione biliare e renale contribuiscono significativamente all'eliminazione del tirofiban.

In soggetti sani, la clearance plasmatica del tirofiban è di circa 250 ml/min. La clearance renale è il 39-69% della clearance plasmatica. L'emivita è di circa 1,5 ore.

Sesso

La clearance plasmatica di tirofiban in pazienti con cardiopatia coronarica è simile in entrambi i sessi.

Pazienti anziani

La clearance plasmatica di tirofiban è di circa il 25% inferiore nei soggetti anziani (>65 anni) con cardiopatia coronarica rispetto ai pazienti più giovani (≤65 anni).

Gruppi etnici

Non è stata rilevata alcuna differenza nella clearance plasmatica tra pazienti appartenenti a gruppi etnici differenti.

Arteropatia coronarica

In pazienti con angina pectoris instabile o infarto del miocardio non-Q (NQWMI), la clearance plasmatica è stata di circa 200 ml/min, mentre la clearance renale è risultata pari al 39% della clearance plasmatica. L'emivita è di circa 2 ore.

Funzionalità renale compromessa

In studi clinici, i pazienti con funzionalità renale ridotta hanno mostrato una riduzione della clearance plasmatica del tirofiban che dipendeva dall'entità della compromissione della clearance della creatinina. In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, compresi i pazienti emodializzati, la riduzione della clearance plasmatica del tirofiban è stata clinicamente rilevante (oltre il 50%) (vedere paragrafo 4.2). Il tirofiban viene rimosso mediante emodialisi.

Insufficienza epatica

Non vi è evidenza di una riduzione clinicamente significativa della clearance plasmatica del tirofiban in pazienti con insufficienza epatica da lieve o moderata. Non vi sono dati disponibili su pazienti con insufficienza epatica grave.

Effetti di altri farmaci

La clearance plasmatica del tirofiban in pazienti in terapia concomitante con uno dei seguenti farmaci è stata confrontata con quella di pazienti che non ricevevano quel farmaco in un sottogruppo di pazienti (n=762) dello studio PRISM. Non vi sono stati effetti sostanziali (>15%) di questi farmaci sulla clearance plasmatica del tirofiban: acebutololo, alprazolam, amlodipina, preparazioni a base di aspirina, atenololo, bromazepam, captopril, diazepam, digossina, diltiazem, sodio docusato, enalapril, furosemide, glibenclamide, eparina non frazionata, insulina, isosorbide, lorazepam, lovastatina, metoclopramide, metoprololo, morfina, nifedipina, preparazioni a base di nitrati, oxazepam, paracetamolo, cloruro di potassio, propranololo, ranitidina, simvastatina, sucralfato e temazepam.

Il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di Aggrastat è stato studiato in caso di somministrazione concomitante con enoxaparina (1 milligrammo/kg ogni 12 ore per via sottocutanea) e confrontato con l'associazione di Aggrastat ed eparina non frazionata. Non si è rilevata alcuna differenza nella clearance di Aggrastat tra i due gruppi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

In studi condotti su ratti maschi e femmine, non si sono notate alterazioni della fertilità e della capacità riproduttiva a dosi endovenose di tirofiban cloridrato fino a 5 mg/kg/die. Questi dosaggi sono circa 22 volte superiori alle dosi massime giornaliere raccomandate per l'uomo.

Tuttavia, gli studi condotti sugli animali non sono sufficienti a trarre conclusioni definitive sulla tossicità riproduttiva nell'uomo.

Il tirofiban attraversa la barriera placentare nel ratto e nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio, sodio citrato diidrato, acido citrico anidro, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e/o idrossido di sodio (per la correzione del pH).

6.2 Incompatibilità

È stata riscontrata incompatibilità con il diazepam. Pertanto, Aggrastat e il diazepam non devono essere somministrati nella stessa linea endovenosa.

Non sono state riscontrate incompatibilità tra Aggrastat ed i seguenti farmaci somministrati per via endovenosa: atropina solfato, dobutamina, dopamina, epinefrina HCl, furosemide, eparina, lidocaina, midazolam HCl, morfina solfato, nitroglicerina, cloruro di potassio, propanololo HCl e famotidina iniettabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 50 ml in vetro tipo I.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aggrastat concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso.
Vedere paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CORREVIO
15 Rue du Bicentenaire,
92800 Pentaux,
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034357018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 luglio 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 14 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco