



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-90090670- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-90090670- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASPEN ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AGRASTAT / CLORHIDRATO DE TIROFIBAN; forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO CONCENTRADO PARA INFUSIÓN – 0,25 mg / ml; aprobadas por Certificado N° 47.497.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ASPEN ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AGRASTAT / CLORHIDRATO DE TIROFIBAN; forma farmacéutica y concentración:

INYECTABLE INTRAVENOSO CONCENTRADO PARA INFUSIÓN – 0,25 mg / ml; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-47551168-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.497 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-90090670- -APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.16 18:03:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.16 18:03:17 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

AGRASTAT® (CLORHIDRATO DE TIROFIBAN)

TIROFIBAN CLORHIDRATO 0,25 mg/ml

Inyectable intravenoso- Concentrado para Infusión

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para infusión contiene:

Tirofiban (como Tirofiban clorhidrato monohidrato)	0.25 mg
Ácido Cítrico anhidro	0.16 mg
Citrato de Sodio dihidrato	2.70 mg
Cloruro de Sodio	8.00 mg
Hidróxido de Sodio/Ácido clorhídrico*	csp pH = 6.0
Agua para inyección	csp 1.0 ml

Cada vial contiene 50 ml de concentrado para infusión.

ACCION TERAPEUTICA

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), es un inhibidor de la agregación plaquetaria, antagonista no peptídico del receptor GP IIb/IIIa de las plaquetas.

Grupo farmacoterapéutico: Sangre y órganos hematopoyéticos – agentes antitrombóticos - agentes antitrombóticos - inhibidoras de la agregación plaquetaria excluida la heparina.

Código ATC: 801A C17

INDICACIONES

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), está indicado para la prevención del infarto de miocardio inminente en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) cuyo último episodio de dolor torácico se ha producido en las últimas 12 horas y que presentan cambios en el ECG y/o un incremento de las enzimas cardíacas.


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

El tratamiento con **AGRASTAT®** (clorhidrato de Tirofiban), es beneficioso en particular para pacientes que presentan riesgo elevado de desarrollar un infarto de miocardio en los 3-4 días siguientes al inicio de los síntomas de Angina pectoris aguda, incluidos, por ejemplo, los que tienen probabilidades de ser sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) precoz. **AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban)**, también está indicado para la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) que tengan programada una ICP.

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), debería usarse junto con ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina no fraccionada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

El Tirofiban clorhidrato es un antagonista no peptídico del receptor GP IIb/IIIa, un importante receptor de superficie plaquetario implicado en la agregación plaquetaria. Tirofiban clorhidrato evita que el fibrinógeno se una a los receptores GP IIb/IIIa, bloqueando con ello la agregación plaquetaria.

El Tirofiban produce la inhibición de la función plaquetaria, lo cual se pone de manifiesto por su capacidad de inhibir *ex vivo* la agregación plaquetaria inducida por ADP y por un mayor tiempo de hemorragia (TH). La función plaquetaria regresa a sus valores basales en las 8 horas siguientes a la interrupción del tratamiento.


El grado de inhibición es paralelo a la concentración plasmática del tirofiban clorhidrato.

Efectos farmacodinámicos

La perfusión de 0,4 microgramos/kg de tirofiban en presencia de heparina no fraccionada y ácido acetilsalicílico produjo una inhibición mayor del 70 % (mediana del 89 %) de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP en el 93 % de los pacientes y una prolongación del tiempo de hemorragia, que se multiplicó por un factor de 2,9 durante la perfusión. La inhibición se consiguió rápidamente con la perfusión inicial de 30 minutos, y se mantuvo durante todo el período de perfusión.

La administración de 25 microgramos/kg de tirofiban en forma de bolo (seguida por 18 a 24 horas de perfusión de mantenimiento con 0,15 microgramos/kg/min.) en presencia de heparina no fraccionada y un tratamiento antiplaquetario por vía oral, produjo una inhibición media de la agregación plaquetaria máxima inducida por ADP, de 15 a 60 minutos después de iniciado el tratamiento, del 92 % al 95 % según la medición realizada mediante la agregometría por transmisión de luz (ATL).

2


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio PRISM-PLUS

El estudio doble ciego, multicéntrico, controlado PRISM PLUS comparó la eficacia del AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), y de la heparina no fraccionada (n = 773) frente a la heparina no fraccionada (n = 797) en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q (IM sin onda Q), con dolor anginoso repetitivo prolongado o angina postinfarto, acompañado por nuevos cambios persistentes o transitorios del segmento ST-onda T o elevación de las enzimas cardíacas.


Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), (perfusión inicial durante 30 minutos de 0,4 microgramos/kg/min seguida de una perfusión de mantenimiento de 0,10 microgramos/kg/min) y heparina (bolo de 5.000 unidades (UI) seguida de una perfusión de 1.000 UI/h que se iba aumentando hasta mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) aproximadamente 2 veces el control), o heparina sola.

Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico a menos que estuviese contraindicado. El tratamiento con el fármaco en estudio comenzó dentro de las 12 horas siguientes al último episodio de angina, y los pacientes fueron tratados durante 48 horas, después de las cuales se realizó una angiografía y, si estaba indicado, una angioplastia / aterectomía, mientras se continuaba con el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban). El tiempo medio de perfusión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) fue de 71,3 horas.

El criterio de valoración primario combinado del estudio fue la incidencia de isquemia refractaria, infarto de miocardio o muerte en los 7 días siguientes al comienzo del tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban).

A los 7 días, la reducción del riesgo relativo (RR) observada para el objetivo primario fue del 32 % (12,9% frente al 17,9 %) en el grupo tratado con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) considerando el objetivo combinado (p= 0,004): esto representa unos 50 episodios evitados por 1.000 pacientes tratados. Después de 30 días, la reducción del RR para el objetivo combinado (muerte/ infarto de miocardio/ estados isquémicos refractarios/ nuevo ingreso por angina inestable) fue del 22 % (18,5 % frente al 22,3%; p = 0,029). Después de 6 meses, el riesgo relativo del objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) se redujo en un 19% (27,7 % frente al 32,1 %; p = 0,024).

Con respecto al criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio, los resultados fueron los siguientes: a los 7 días, en el grupo de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) hubo una reducción del RR del 43 % (4,9 % frente al 8,3 %; p = 0,006); a los 30 días, la reducción del RR fue del 30 % (8,7 % frente al 11,9 %; p = 0,027) y a los 6 meses la reducción del RR fue del 23 % (12,3 % frente al 15,3 %; p = 0,063).


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apederada
Aspen Argentina S.A.

La reducción de la incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) apareció al principio del tratamiento (en las primeras 48 horas) y esta reducción se mantuvo durante 6 meses. En el 30 % de los pacientes totales que fueron sometidos a angioplastia/aterectomia durante la hospitalización inicial, se encontró una reducción del RR del 46 % (8,8 % frente al 15,2%) para el objetivo primario combinado a los 30 días, así como una reducción del RR del 43% (5,9 % frente al 10,2 %) para el "infarto de miocardio o muerte".

En base al estudio de seguridad, la administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (dosis inicial de 0,4 microgramos/kg/min durante 30 minutos), seguida por una perfusión de mantenimiento con 0,1 microgramos/kg/min hasta por 108 horas con enoxaparina (n = 315) se comparó con la administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con heparina no fraccionada (n = 210) en pacientes que presentaban angina inestable e IM sin onda Q. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la enoxaparina recibieron una inyección subcutánea de 1,0 miligramo/kg cada 12 horas durante un período de al menos 24 horas y una duración máxima de 96 horas. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la heparina no fraccionada recibieron un bolo intravenoso de 5.000 unidades de heparina no fraccionada seguida de una perfusión de mantenimiento de 1.000 unidades por hora durante al menos 24 horas y una duración máxima de 108 horas. El índice de hemorragia TIMI total fue de 3,5 % para el grupo de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban)/enoxaparina y de 4,8% para el grupo de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban)/heparina no fraccionada. Aunque hubo una diferencia significativa en los índices de hemorragias cutáneas entre los dos grupos (29,2 % en el grupo de enoxaparina convertido en el grupo de heparina no fraccionada y 15,2 % en el grupo de solo heparina no fraccionada), no hubo hemorragias TIMI importantes (véase, **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**) en ambos grupos. No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en combinación con enoxaparina.

El estudio PRISM PLUS se realizó en un momento en el que el manejo estándar de los síndromes coronarios agudos era diferente al tiempo actual, en cuanto al uso oral de receptores antagonistas ADP plaquetario (P2Y12) y el uso rutinario de stents intracoronarios.

Estudio ADVANCE

El estudio ADVANCE fue diseñado para determinar la seguridad y la eficacia de 25 microgramos/kg de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en forma de bolo, en comparación con placebo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) programada o urgente, que mostraban características de alto riesgo, incluyendo la presencia de al menos una estenosis coronaria de ≥ 70 % y diabetes, que necesitaban

una intervención en múltiples segmentos coronarios o con SCASEST.

A todos los pacientes se les administró heparina no fraccionada, ácido acetilsalicílico y una dosis inicial de una tienopiridina seguida por un tratamiento de mantenimiento. Un total de 202 pacientes se dividió de manera aleatoria en dos grupos para recibir ya sea AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (25 microgramos/kg en forma de bolo intravenoso durante 3 minutos seguido por una perfusión intravenosa continua de 0,15 microgramos/kg/minuto durante 24-48 horas), o placebo, administrado inmediatamente antes de la ICP.


El criterio principal de valoración combinado incluía muerte, infarto de miocardio (IM) no fatal, revascularización urgente del vaso tratado (uTVR) o tratamiento de rescate con un inhibidor de la GP IIb/IIIa dentro de un seguimiento medio de 180 días después del procedimiento inicial. Las variables de seguridad de sangrado mayor y menor se definieron de acuerdo con los criterios TIMI.

En la población por intención de tratar, la incidencia acumulada de la variable principal fue de un 35% y de un 20% en los grupos placebo y AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), respectivamente (cociente de riesgos [HR] 0,51 [intervalo de confianza (IC) al 95%, 0,29 a 0,88]; $p = 0,01$). En comparación con el placebo se registró una reducción significativa de la variable combinada de mortalidad, infarto de miocardiorevascularización urgente del vaso tratado en el grupo AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (31% vs. 20%, HR, 0,57, 95%, IC 0,99-0,33]; $p = 0,048$).

Estudio EVEREST

El ensayo aleatorizado y abierto EVEREST comparó la administración precoz de una dosis inicial de 0,4 microgramos/kg/min en sentido anterógrado, iniciada en la unidad de cuidados coronarios con la administración de 25 microgramos/kg de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en forma de bolo o 0,25 miligramos/kg de abciximab, iniciada 10 minutos antes de la ICP. Todos los pacientes recibieron, además, ácido acetilsalicílico y una tienopiridina. A los 93 pacientes ingresados con SCASEST se les practicó una angiografía y una ICP, según resultara adecuado, entre 24 y 48 horas después del ingreso en el centro hospitalario.

Con respecto a los criterios de valoración primarios de nivel de perfusión tisular y liberación de troponina I, los resultados del estudio EVEREST mostraron tasas significativamente más bajas de pacientes con un grado de perfusión miocárdica (TMPG) de 0/1 post-ICP (6,2% frente a 20% y frente a 35,5%, respectivamente; $p = 0,015$), y mejoría de la puntuación en el índice MCE post-ICP ($0,88 \pm 0,18$ frente a $0,77 \pm 0,32$ frente a $0,71 \pm 0,30$, respectivamente; $p < 0,05$).


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

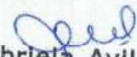
La incidencia de elevación de la troponina I cardíaca (TnIc) después del procedimiento se redujo de manera significativa en los pacientes que recibieron el tratamiento precoz con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) comparado con los que recibieron la ICP (25 microgramos/kg en forma de bolo de tirofiban o abciximab en bolo de inicio 10 minutos antes de la ICP (9,4 % frente a 30 % frente a 38,7 %, respectivamente; $p = 0,018$). Los niveles de TnIc post-ICP disminuyeron también de manera significativa con la administración precoz de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) frente a la administración de inicio 10 minutos antes de la comparación con ICP de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) ($3,8 \pm 4,1$ frente a $7,2 \pm 12$; $p = 0,015$) abciximab ($3,8 \pm 4,1$ frente a $9 \pm 13,8$; $p = 0,0002$). La comparación entre tirofiban 25 microgramos/kg en bolo y abciximab, ambos iniciados 10 minutos antes de la ICP, no mostró diferencias significativas en relación con la tasa de pacientes con TMPG 0/1 post-ICP (20 % frente a 35 %; $p = NS$).

Estudio On-Time 2

El estudio On-TIME 2 fue un estudio clínico controlado, multicéntrico, prospectivo, randomizado, diseñado para evaluar el efecto de la administración precoz de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en el esquema de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg, en pacientes con IMCEST programados para ICP primaria. Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico, una dosis inicial de 600 mg de clopidogrel y heparina no fraccionada.

El uso de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) para tratamientos de urgencia se permitió sobre la base de criterios previamente establecidos. El estudio se llevó a cabo en dos fases: una fase piloto abierta ($n = 414$) seguida por una fase doble ciego más amplia ($n = 984$). Se especificó previamente el análisis completo de los datos combinados de las dos fases, para evaluar la eficacia del esquema de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg en comparación con un grupo control, midiendo como variable primaria la tasa de MACE (eventos adversos cardíacos mayores: muerte, infarto de miocardio recurrente y [uTVR]) después de 30 días.

En este análisis completo de los datos combinados de ambas fases, la tasa de MACE a los 30 días disminuyó en forma significativa con la administración precoz y directa de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), en comparación con el grupo de control 5,8 % vs. 8,6 %; $p = 0,043$). Además, con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) se observó una fuerte tendencia a una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con la tasa de muertes por cualquier causa (2,2 % en el grupo de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) versus 4,1 % en el grupo de control; $p = 0,051$). Este beneficio en términos de mortalidad se debió principalmente a la reducción en la tasa de la mortalidad por causas cardíacas (2,1 % vs. 3,6 %; $p = 0,086$). En el seguimiento realizado después de 1 año (que constituía el indicador secundario del análisis), se mantuvo la diferencia en términos de mortalidad


Gabriela Avila
Farmacéutica / M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

(3,7 % vs. 5,8 %; $p = 0,078$, para las muertes por cualquier causa, y 2,5 % vs. 4,4 % para la mortalidad por causas cardíacas; $p = 0,061$).

Los pacientes sometidos a ICP primaria (86 % del total de pacientes del estudio en el análisis combinado de ambas fases) mostraron una reducción significativa en la tasa de mortalidad, tanto a los 30 días (1,0 % vs. 3,9 % en el grupo de control; $p = 0,001$), como después de 1 año (2,4 % vs. 5,5 % en el grupo de control; $p = 0,007$).

Estudio MULTISTRATEGY

El estudio MULTISTRATEGY fue un estudio abierto, multinacional, de diseño factorial 2X2, que comparó el esquema con bolo de alta dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) ($n = 372$) contra abciximab ($n = 372$), al utilizarse ambos en conjunto, ya sea en la aplicación de un *stent* de liberación de sirolimus (SES) o en la aplicación de un *stent* de metal simple (BMS), en pacientes con IMCEST. La administración de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (bolo de 25 microgramos/kg, seguido por la perfusión continua durante 18 a 24 horas de 0,15 microgramos/kg/minuto) o de abciximab (bolo de 0,25 mg/kg, seguido de la perfusión continua durante 12 horas de 0,125 microgramos /kg/minuto) se inició antes de la inserción de la vaina arterial durante la angiografía. Todos los pacientes recibieron heparina no fraccionada, ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

En la comparación farmacológica, se evaluó la hipótesis de no inferioridad de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en comparación con abciximab utilizando como variable primaria la resolución acumulativa del segmento ST, expresada como la proporción de pacientes que lograron una recuperación al menos del 50 % dentro de los 90 minutos posteriores al último inflado de balón. Se comprobó la hipótesis de no inferioridad de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en comparación con abciximab, de acuerdo a esta variable primaria.

En la población con intención de tratar, el porcentaje de pacientes con una recuperación de por lo menos el 50 % de la elevación del segmento ST, no difirió en forma significativa entre AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (85,3 %) y abciximab (83,6 %); esto demostró la no inferioridad de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) frente a abciximab (riesgo relativo [RR] de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) vs abciximab: 1,020; intervalo de confianza [IC] al 97,5 %: 0,958- 1,086; $p < 0,001$ para la no inferioridad).

A los 30 días, las tasas de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) fueron similares tanto para abciximab como para AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (4,3 % vs. 4,0 %; $p = 0,85$). Estos resultados se mantuvieron durante 8 meses (12,4 % vs. 9,9 %; $p = 0,30$).

En los estudios On-TIME 2 y MULTISTRATEGY, los pacientes recibieron tratamiento antiplaquetario oral doble consistente de ácido acetilsalicílico y altas dosis de clopidogrel. No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en combinación con prasugrel o ticagrelor en ensayos aleatorizados y controlados.


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

Meta-análisis de los ensayos randomizados del régimen de bolo con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) 25 microgramos/kg

Los resultados de un metaanálisis que evaluó la eficacia de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) 25 microgramos/kg en régimen de bolo dosis de 25 microgramos/kg en comparación con abciximab con un total de 2213 pacientes con SCA, en el espectro del SCA (tanto pacientes IMCEST, como también NIMCEST) no revelaron ninguna diferencia significativa entre ambos fármacos en el OR para muerte o infarto de miocardio (IM) a los 30 días (Odds Ratio (OR): 0,87 [0,56-1,35]; P=0.54). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 30 días entre AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y abciximab (OR: 0,73 [0,36-1,47]; p = 0.38). Además, en el seguimiento a largo plazo, las muertes y el IM no difirieron entre AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y abciximab (OR: 0,84 [0,59-1,21]; p = 0,35).

Estudio TARGET

En un estudio en el que se administraron 10 microgramos/kg en forma de bolo, seguidos de la perfusión de 0,15 microgramos/kg/min de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) no se pudo demostrar la no-inferioridad de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) comparado con abciximab: la incidencia del criterio principal de valoración combinado (muerte, IM o revascularización urgente del vaso previamente tratado [uTVR]) mostró que abciximab fue significativamente más eficaz con respecto al criterio de valoración combinado clínicamente relevante, que ocurrió en el 7,6 % en el grupo tratado con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y en el 6,0 % en el grupo que recibió abciximab (p = 0,038), y esto se debió sobre todo al aumento significativo de la incidencia de IM a los 30 días (6,9 % vs. 5,4 %; p = 0,04).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Distribución

Tirofiban no se une demasiado con las proteínas plasmáticas, y la unión a proteínas es independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 microgramos/ml. La fracción no ligada en plasma humano es del 35 %.

El volumen de distribución de tirofiban en condiciones de equilibrio es de unos 30 litros.

Metabolismo o biotransformación

Los estudios realizados con tirofiban marcado con ¹⁴C demostraron que la radioactividad en orina y heces procedía fundamentalmente de tirofiban no metabolizado. La radioactividad plasmática también procedía principalmente de tirofiban no metabolizado (hasta 10 horas después de su administración). Estos resultados sugieren un escaso metabolismo de tirofiban.


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de tirofiban marcado con ^{14}C a sujetos sanos, se recuperó en orina el 66 % de la radioactividad y el 23 % en heces. El total de radioactividad recuperado fue del 91 %. La excreción renal y biliar contribuyen de forma importante a la eliminación de tirofiban.

En sujetos sanos, el aclaramiento plasmático de tirofiban es aproximadamente de 250 ml/min, y el aclaramiento renal es un 39-69 % del aclaramiento plasmático. La semivida es de alrededor de 1,5 horas.

Sexo

El aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes con enfermedad coronaria es similar en varones y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento de tirofiban es un 25 % menor en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) con enfermedad coronaria que en los pacientes más jóvenes (< 65 años).

Grupos étnicos

No se encontraron diferencias en el aclaramiento plasmático entre los pacientes de diferentes grupos étnicos.

Enfermedad coronaria

En los pacientes con angina de pecho inestable o con IM sin onda Q se determinó un aclaramiento plasmático aproximadamente de 200 ml/min, con un aclaramiento renal del 39 % del aclaramiento plasmático. La semivida fue de unas 2 horas.

Insuficiencia renal

Los estudios clínicos realizados en pacientes con insuficiencia renal demostraron un menor aclaramiento plasmático de tirofiban según el grado de deterioro del aclaramiento de creatinina. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, incluidos los pacientes hemodializados, el aclaramiento plasmático de tirofiban se ve reducido en un grado clínicamente relevante (más del 50 %) (véase, **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Tirofiban se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No hay pruebas de una disminución clínicamente significativa en el aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Efectos de otros fármacos

Se comparó el aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes tratados con alguno de los

siguientes fármacos, frente al aclaramiento en pacientes que no recibían el fármaco respectivo, en un subgrupo de pacientes (n = 762) del estudio PRISM. No hubo efectos substanciales (> 15 %) de los fármacos mencionados sobre el aclaramiento plasmático de tirofiban: acebutolol, alprazolam, amlodipino, preparados con aspirina, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato de sodio, enalapril, furosemida, glibenclamida, heparina no fraccionada, insulina, isosorbida, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipino preparados con nitratos, oxazepam, paracetamol ranitidina, simvastatina, sucralfato y temazepam, cloruro potásico, propranolol. Se investigaron la farmacocinética y la farmacodinámica de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) cuando se administra concomitantemente con enoxaparina (1 miligramo/kg por vía subcutánea cada 12 horas) y se comparó con la combinación de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y heparina no fraccionada. Del estudio no resultó ninguna diferencia en el aclaramiento de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) entre los dos grupos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para el ser humano basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración reiterada y genotoxicidad.

La fertilidad y la reproducción no se vieron afectadas en los estudios con ratas macho y hembras que recibieron dosis intravenosas de 5 mg/kg/día de tirofiban clorhidrato. Estas dosis son aproximadamente 22 veces mayores que la dosis máxima diaria recomendada en humanos.

Sin embargo, los estudios en animales son insuficientes para sacar conclusiones con respecto a la toxicidad en la reproducción en humanos.

Tirofiban en ratas y conejos atraviesa la barrera placentaria.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Este medicamento está destinado únicamente para uso hospitalario por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.

AGRASTAT® (CLORHIDRATO DE TIROFIBAN) concentrado debe diluirse antes de su uso.

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe administrarse con heparina no fraccionada y tratamiento antiplaquetario oral incluyendo ácido acetilsalicílico



Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

Posología

En los pacientes con SCA-SEST tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se ha previsto realizar una angiografía al menos en las próximas 4 horas y hasta 48 horas después de realizado el diagnóstico, AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) se administra por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión de 0,4 microgramos/kg/min durante 30 minutos. Al terminar la perfusión inicial, AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe continuarse a una velocidad de perfusión de mantenimiento de 0,1 microgramos/kg/min. AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe administrarse con heparina no fraccionada (generalmente en bolo intravenoso de 50-60 unidades (UI)/kg simultáneamente al inicio del tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), seguida de alrededor de 1.000UI/h, con ajuste en función del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), que debe ser alrededor del doble del valor normal) y antiplaquetarios orales, incluyendo, pero no limitado a ácido acetilsalicílico (véase, **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**) a menos que esté contraindicado.

Los pacientes con SCA-SEST con una intervención coronaria percutánea (ICP) programada en las primeras 4 horas a partir del diagnóstico o en pacientes con infarto de miocardio agudo con ICP primaria programada, AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe administrarse utilizando una dosis inicial en bolo de 25 microgramos/kg, administrado durante un período de 3 minutos y seguido por una perfusión continua de 0,15 microgramos/kg/min durante 12 a 24 horas, hasta un máximo de 48 horas. AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe administrarse con heparina no fraccionada (con la dosis arriba indicada) y un antiplaquetario oral, incluyendo, pero no limitado a ácido acetilsalicílico (véase, **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**) a menos que esté contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (véase, **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia renal grave

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), hay que reducir la dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en un 50 % (véase, **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**)

Niños y jóvenes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

Agrastat concentrado debe diluirse a la misma concentración que Agrastat solución, como se ha descrito en las "Instrucciones de Uso".

La tabla 1 indica el ajuste de la dosis en función del peso.

Tabla 1: Tabla de dosificación

Peso del paciente	Dosis inicial de 0,4 mg/kg/min		Dosis inicial de 0,4 mg/kg/min		Administración en bolo de 25 mg/kg		Administración en bolo de 25 mg/kg	
	Pacientes normales		Pacientes con insuficiencia renal grave		Pacientes normales		Pacientes con insuficiencia renal grave	
	Velocidad de perfusión inicial 30 min (ml/h)	Velocidad de perfusión De mantenimiento (ml/h)	Velocidad de perfusión inicial 30 min (ml/h)	Velocidad de perfusión De mantenimiento (ml/h)	Bolo	Velocidad de perfusión De mantenimiento (ml/h)	Bolo	Velocidad de perfusión De mantenimiento (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-	68	17	34	9	71	25	35	13

145								
146- 153	72	18	36	9	75	27	37	13

Comienzo y duración del tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban)

En los pacientes con SCA-SEST tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se ha previsto realizar una angiografía durante al menos 4 horas y hasta 48 horas después del diagnóstico, se debe administrar una dosis inicial de 0,4 microgramos/kg/min de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) después de realizar el diagnóstico. La duración recomendada de la perfusión de mantenimiento debe ser de al menos 48 horas. Puede continuarse la perfusión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y de heparina no fraccionada durante la angiografía coronaria, y debe mantenerse al menos durante 12 horas y como máximo durante 24 horas, después de la angioplastia/aterectomía. Una vez que el paciente esté clínicamente estable y el médico a cargo no tenga programado ningún procedimiento de intervención coronaria, debe suspenderse la perfusión. La duración completa del tratamiento no debe exceder las 108 horas.

Si el paciente con diagnóstico de SCA-SEST es tratado mediante una estrategia invasiva precoz y se le practica una angiografía durante las 4 horas posteriores al diagnóstico, debe iniciarse el régimen de tratamiento de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) 25 microgramos/kg en bolo al inicio de la ICP (intervención percutánea invasiva), y la perfusión deberá continuar durante 12 a 24 y hasta 48 horas.

En los pacientes con infarto de miocardio agudo con ICP primaria programada, el régimen de perfusión de bolo con dosis de 25 microgramos/ kg debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico.

Tratamiento concomitante (heparina no fraccionada y terapia antiplaquetaria oral, incluyendo AAS)

El tratamiento con heparina no fraccionada se inicia con un bolo intravenoso de 50-60 UI/kg, y continúa con una perfusión de mantenimiento de 1.000 UI/h. La dosis de heparina se titula para mantener un TTPa del doble del valor normal.

A menos que esté contraindicado, todos los pacientes deben recibir antiplaquetarios por vía oral, incluyendo, pero no limitado a ácido acetilsalicílico, antes de comenzar el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (véase, **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**) Esta medicación debe continuarse al menos mientras dure la perfusión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban).

En la mayoría de los estudios en los que se investiga la administración de

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) como complemento de la ICP, se ha empleado ácido acetilsalicílico en combinación con clopidogrel como tratamiento antiplaquetario oral. No se ha establecido la eficacia de la combinación de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con prasugrel o ticagrelor en ensayos aleatorizados y controlados.

Si fuera preciso realizar una angioplastia (ICP), debe interrumpirse la administración de heparina después de ella, y deben retirarse las cánulas una vez que la coagulación se haya normalizado, p.ej., cuando el tiempo de coagulación activada (TCA) sea menor de 180 segundos (por lo general, 2-6 horas después de interrumpir el tratamiento con heparina).

Forma de administración

Instrucciones de uso

Agrestat Concentrado debe diluirse antes de su uso

1. Extraer 50 ml de un envase de 250 ml de solución salina estéril al 0,9 % o glucosa al 5 % en agua y sustituirlos por 50 ml de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (de un vial de punción de 50 ml) para conseguir una **concentración de 50 microgramos/ml**. Mezclar bien antes de usar.
2. Administrar de acuerdo con la tabla de dosificación anterior.

Siempre que la solución y el envase lo permitan, los fármacos parenterales deben inspeccionarse para identificar la presencia de partículas visibles o de coloración antes de su uso.

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) sólo debe administrarse por vía intravenosa y puede administrarse con heparina no fraccionada a través del mismo tubo de perfusión.

Se recomienda administrar AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con un equipo de perfusión calibrado utilizando material estéril.

Debe tenerse cuidado de no prolongar la perfusión de la dosis inicial y de evitar errores de cálculo de las velocidades de perfusión para la dosis de mantenimiento sobre la base del peso del paciente.

Precauciones especiales para la manipulación y eliminación

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) 250 mg/ml concentrado para preparar una solución para perfusión debe diluirse antes de su uso (véase, **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION**).


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

Cualquier producto medicinal o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales

CONTRAINDICACIONES

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) está contraindicado en pacientes que sean hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes del preparado, o que hayan desarrollado trombocitopenia durante la administración anterior de antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

Dado que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de hemorragia, AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) está contraindicado en los pacientes con:


- antecedente de ictus en los 30 días previos o cualquier antecedente conocido de ictus hemorrágico
- enfermedad intracraneal conocida (p. ej., neoplasias, malformaciones arteriovenosas, aneurismas)
- hemorragia activa o reciente (dentro de los 30 días previos al tratamiento) clínicamente relevante (p. ej., hemorragia gastrointestinal)
- hipertensión maligna
- traumatismo importante o intervención de cirugía mayor en las últimas seis semanas
- trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/mm^3$) o alteraciones de la función plaquetaria
- trastornos de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina $> 1,3$ veces de lo normal, o CIN (Cociente Internacional Normalizado) $> 1,5$)
- insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

No se recomienda la administración de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) solo, sin heparina no fraccionada.

Hay limitada experiencia sobre la administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con enoxaparina (véase, **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**). La administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con enoxaparina se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos hemorrágicos cutáneos y bucales, pero no de hemorragias TIMP², cuando se compara con la administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y heparina no fraccionada. No se puede excluir un elevado riesgo de acontecimientos hemorrágicos graves asociado con la administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y enoxaparina, especialmente en

15


Gabriela Avila
Farmacéutica / M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

pacientes a los que se administró heparina no fraccionada adicional en el marco de una arteriografía y/o intervenciones coronarias percutáneas. No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en combinación con enoxaparina. No se ha investigado la seguridad y eficacia de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con otras heparinas de bajo peso molecular.

² Las hemorragias fuertes se definen según el criterio de TIMI como reducción de la hemoglobina > 50 g/l con o sin origen identificado, hemorragia intracraneal o tampón cardíaco. Las hemorragias leves se definen como reducción de la hemoglobina > 30 g/l o bien \leq 50 g/l con origen de sangrado identificado o hematuria fuerte espontánea, hematesis o hemoptisis. "Hemorragia sin sitio de sangrado" se define según los criterios TIMI como pérdida de hemoglobina > 40 g/l y > 50 g/l sin sitio de sangrado identificado.

No existe experiencia suficiente con el uso del tirofiban clorhidrato en las enfermedades y procesos siguientes, pero se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia. Por consiguiente, no se recomienda el tirofiban clorhidrato en caso de:

- reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada, biopsia de órganos o litotricia en las 2 últimas semanas
- traumatismo grave o cirugía hace más de 6 semanas, pero menos de 3 meses antes
- ulcera péptica activa en los 3 últimos meses
- hipertensión no controlada (> 180/110 mm Hg)
- pericarditis aguda,
- vasculitis activa o antecedentes conocidos en la anamnesis,
- sospecha de disección aórtica,
 - retinopatía hemorrágica,
 - sangre oculta en heces o hematuria,
- tratamiento trombolítico (véase, **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**),
- uso simultáneo de fármacos que aumenten de modo relevante el riesgo de hemorragia (véase, **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

No existe experiencia terapéutica con tirofiban clorhidrato en pacientes en los que está indicado tratamiento trombolítico. En consecuencia, no se recomienda el uso de tirofiban clorhidrato en combinación con una terapia trombolítica.



Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

La perfusión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe interrumpirse inmediatamente si surgen circunstancias que exijan un tratamiento trombolítico (incluida una oclusión aguda durante la ICP), o si el paciente debe someterse a una operación de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) urgente o precisa una bomba de balón intraaórtica.

Niños y jóvenes

No existe experiencia terapéutica con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en niños, por lo que no se recomienda su uso pediátrico.

Otras indicaciones y medidas de precaución

No existen datos suficientes respecto de la administración repetida de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban).

Durante el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de posibles hemorragias. Si fuera necesario tratar una hemorragia, debe considerarse la suspensión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (véase, **SOBREDOSIFICACIÓN**). En casos de hemorragia importante o incontrolable, debe suspenderse de inmediato la administración de tirofiban clorhidrato.

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe utilizarse con especial precaución en los procesos y grupos de pacientes siguientes:

- hemorragias recientes clínicamente relevantes (menos de un año).
- punción de un vaso no compresible en las 24 horas anteriores a la administración de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban)
- intervención epidural reciente (incluyendo punción lumbar y anestesia raquídea),
- insuficiencia cardíaca aguda o crónica grave,
- shock cardiogénico,
- insuficiencia hepática leve o moderada
- recuento de plaquetas menor a 150.000/mm³ antecedentes de coagulopatía o alteración de la función plaquetaria o trombocitopenia
- concentración de hemoglobina inferior a 11g/dl o hematocrito < 34 %.

Se debe tener especial precaución durante la administración concomitante de ticlopidina, clopidogrel, adenosina, dipiridamol, sulfpirazona y prostaciclina.

Eficacia con relación a la dosis

La administración de 10 microgramos/kg de tirofiban en forma de bolo no demostró la no-inferioridad con respecto a abciximab en criterios de valoración clínicamente relevantes a los 30 días (véase, **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**).

Pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes de bajo peso corporal

Los pacientes de edad avanzada y/o las mujeres mostraron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que los más jóvenes o los varones, respectivamente. Los pacientes con bajo peso corporal presentaron una mayor incidencia de hemorragia que los de

mayor peso corporal. Por estas razones, AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) debe administrarse con precaución en estos pacientes, y se debe vigilar cuidadosamente el efecto de la heparina.

Insuficiencia renal

Existen indicios procedentes de ensayos clínicos de que el riesgo de sangrado aumenta con el descenso del aclaramiento de creatinina, con la consiguiente reducción del aclaramiento plasmático de tirofiban. Por lo tanto, hay que controlar cuidadosamente la aparición de hemorragias en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) durante el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), así como el efecto de la heparina. En los casos de insuficiencia renal grave, debe reducirse la dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Vía en la arteria femoral

Durante el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), se produce un aumento significativo de las tasas de hemorragia, en particular en la zona de la arteria femoral, donde se introduce la cánula del catéter. Hay que tener cuidado para asegurarse de que solamente se ha atravesado la pared anterior de la arteria femoral. Las cánulas arteriales pueden retirarse cuando la coagulación haya regresado a valores normales, p. ej., cuando el tiempo de coagulación activada (TCA) sea menor de 180 segundos (generalmente 2-6 horas después de interrumpir el tratamiento con heparina).

Después de retirar la cánula introductora, es preciso garantizar una hemostasia cuidadosa bajo observación estrecha.

Indicaciones generales para el tratamiento y el cuidado

Debe limitarse el número de punciones vasculares y de inyecciones intramusculares durante el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban). Sólo debe establecerse un acceso intravenoso en zonas compresibles del cuerpo. Deben anotarse y vigilarse estrechamente todas las zonas de punción vascular. Es preciso considerar la idoneidad del uso de sondas urinarias, intubación nasotraqueal y sondas nasogástricas.

Control de los valores de laboratorio

Deben determinarse el recuento plaquetario y los niveles de hemoglobina y hematocrito antes del tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), así como en las 2-6 horas siguientes al inicio del tratamiento con este medicamento y al menos una vez al día después mientras dure dicho tratamiento (o con mayor frecuencia si hay signos de un descenso importante).

En pacientes que han recibido previamente antagonistas del receptor GP IIb/IIIa (se puede producir reactividad cruzada), se debe monitorizar inmediatamente el recuento plaquetario, p. ej., dentro de la primera hora de administración después de la exposición repetida

18


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

(véase, **REACCIONES ADVERSAS**). Si el recuento plaquetario se reduce a menos de $90.000/\text{mm}^3$ se realizarán más recuentos plaquetarios para excluir una pseudotrombocitopenia. Si se confirma una trombocitopenia, debe interrumpirse el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y heparina. Hay que vigilar a los pacientes por si aparecen hemorragias, y tratarlas en caso necesario (véase, **SOBREDOSIFICACIÓN**). Además, el tiempo parcial de tromboplastina activada (TI PA) debe ser determinado antes del tratamiento y los efectos anticoagulantes de la heparina deben ser cuidadosamente monitorizados mediante repetidas determinaciones y, en consecuencia la dosis debe ajustarse (véase, **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Potencialmente pueden producirse hemorragias que amenacen la vida, en particular, cuando la heparina se administra con otros productos que afectan a la hemostasia tales como los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

Contenido de sodio

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) concentrado para preparar una solución para perfusión contiene aproximadamente 189 mg de sodio por cada vial de 50 ml; esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas con sodio controlado (dieta pobre en sodio/sal de cocina).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de varios inhibidores de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de hemorragia, lo mismo que su combinación con heparina, warfarina y trombolíticos. Los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia deben vigilarse regularmente.

La administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y ácido acetilsalicílico aumenta la inhibición de la agregación plaquetaria en mayor grado que el ácido acetilsalicílico solo, determinada por la prueba de agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP) *ex vivo*. La administración concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y heparina no fraccionada aumenta la prolongación del tiempo de hemorragia en mayor medida que la heparina no fraccionada por sí sola.

El uso concomitante de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), heparina no fraccionada, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, la incidencia de hemorragia fue comparable a la observada cuando se administraron heparina no fraccionada ácido acetilsalicílico y clopidogrel conjuntamente (véase, **ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) prolongó el tiempo de hemorragia, pero la administración conjunta de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y ticlopidina no afectó adicionalmente al tiempo de hemorragia.

El uso concomitante de warfarina con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) más heparina se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia.


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

No se recomienda AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en el tratamiento trombolítico - concomitante o menos de 48 horas antes de la administración de tirofiban clorhidrato o el uso concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia en grado importante (p. ej., anticoagulantes orales, otros inhibidores de la GP IIb/IIIa administrados por vía parenteral, soluciones de dextrano).

No hay suficiente experiencia con el uso de tirofiban clorhidrato en estos trastornos; sin embargo, se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos o se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de clorhidrato de tirofiban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (véase **Datos preclínicos sobre seguridad**). AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) no está recomendado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se conoce si tirofiban clorhidrato se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/ toxicológicos en animales han demostrado la excreción de tirofiban clorhidrato en la leche (para los detalles, véase **Datos preclínicos sobre seguridad**). No puede excluirse el riesgo para los neonatos. Debe tomarse una decisión sobre la interrupción de la lactancia o la discontinuación del tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

La fertilidad y la reproducción no se vieron afectadas en los estudios en los que se utilizaron ratas hembra y machos tratados con diferentes dosis de tirofiban clorhidrato (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Aunque los estudios en animales son insuficientes para sacar conclusiones con respecto a la toxicidad en la reproducción en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

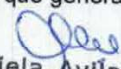
No es pertinente.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante la terapia con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), cuando se usa simultáneamente con heparina, aspirina y otros antiagregantes plaquetarios orales, fue la hemorragia, que generalmente

20


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.

implicaba hemorragia mucocutánea leve o hemorragia leve en el lugar del cateterismo. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal, hemorroidal y postoperatoria, hematoma epidural en la región vertebral, hemopericardio y hemorragia pulmonar (alveolar). Las tasas de TIMI hemorragia importante e intracraneal en los estudios fundamentales de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) fueron $\leq 2,2 \%$ y $< 0,1 \%$, respectivamente. La reacción adversa más grave fueron hemorragias con consecuencias fatales.

En los estudios relevantes para la autorización, la administración de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) estaba asociada con trombocitopenia (número de plaquetas $< 90.000/mm^3$), que se producía en el 1,5 % de los pacientes tratados con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y heparina. La incidencia de trombocitopenia seria (número de plaquetas $< 50.000/mm^3$) fue de 0,3 %. Las reacciones adversas al fármaco más comunes que no eran hemorragias asociadas con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) administrado simultáneamente con heparina fueron náuseas (1,7 %), fiebre (1,5 %) y cefaleas (1,1 %).


Resumen de las reacciones adversas en forma tabulada

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas basadas en la experiencia de seis estudios clínicos doble ciego controlados (incluyendo 1953 pacientes que recibían AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y heparina), así como las reacciones adversas notificadas durante el periodo poscomercialización. Según la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); ocasionales ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), poco frecuentes ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy poco frecuentes ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a que los acontecimientos de poscomercialización se derivan de notificaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no es posible determinar su incidencia exacta. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como "desconocida".

Tabla 2: Reacciones adversas de estudios clínicos y experiencia poscomercialización.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Descensos agudos y/o graves ($< 20.000/mm^3$) en el recuento plaquetario

Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea			Hemorragia intracraneal, hematoma epidural espinal
Trastornos cardiacos				Hemopericardio
Trastornos vasculares	Hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis, epistaxis		Hemorragia pulmonar (alveolar)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Hemorragia oral, hemorragia gingival	Hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Sangrado retroperitoneal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia postoperatoria *	Hemorragia en el lugar de punción del vaso		


Gabriela Ávila
 Farmacéutica M.P. 14897
 Coordinadora de Asuntos Regulatorios
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Aspen Argentina S.A.

Exploraciones complementarias	Sangre oculta en heces y orina	Descenso de hematocrito y hemoglobina, recuento plaquetario < 90.000/mm ³	Recuento plaquetario < 50.000/mm ³	
-------------------------------	--------------------------------	--	---	--

**Principalmente relacionadas con el sitio de cateterismo*

b. Descripción de reacciones adversas eleccionadas

Sangrado

Tanto con la perfusión de 0,4 microgramos/kg/min de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), como también en el régimen de administración en bolo de 25 microgramos/kg, la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores es baja y no aumenta de modo significativo.

En el estudio PRISM-PLUS, usando la pauta de perfusión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) de 0,4 microgramos/kg/min la incidencia de hemorragia mayor según los criterios TIMI fue del 1,4% con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), en combinación con heparina y del 0,8% con heparina sola. La incidencia de hemorragia menor según los criterios TIMI fue del 10,5% para AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) en combinación con heparina y del 8,0% para la heparina sola. El porcentaje de pacientes que recibió una transfusión fue del 4,0% para AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) combinado con heparina y del 2,8% para la heparina sola.

Con la administración de un bolo de 25 microgramos/kg de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban), los datos del estudio ADVANCE sugieren que el número de eventos de sangrado es bajo y no parece aumentar de manera significativa comparado con el placebo. No hubo casos de hemorragia mayor según los criterios TIMI, y no se requirieron transfusiones en ninguno de los grupos. Los casos de hemorragia menor (TIMI) con 25 microgramos/kg de tirofiban administrado en forma de bolo fue del 4 %, comparado con 1% en el grupo placebo; p = 0,19).

En el estudio ON-TIME 2, no hubo diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor tipo TIMI (3,4% vs. 2,9 %; p = 0,58) y sangrado menor tipo TIMI (5,9% vs. 4,4 %; p = 0,206), entre el esquema de bolo de alta dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) de 25 microgramos/kg y el grupo de control.

Las tasas de sangrado mayor tipo TIMI (2,4 % vs. 1,6 %; p = 0,44) y sangrado menor tipo TIMI (4,8% vs. 6,2 %; p = 0,4), tampoco tuvieron diferencias significativas entre el régimen de bolo de alta dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) 25 microgramos/kg y la dosis estándar de abciximab, cuando se compararon en el estudio MULTISTRATEGY.

En base a la evaluación de las complicaciones hemorrágicas efectuada en un metaanálisis (n = 4076 pacientes con SCA), el régimen con bolo de alta dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) de 25 microgramos/kg no aumenta de forma significativa las tasas de sangrado mayor o trombocitopenia, en comparación con placebo. Cuando se tomaron en cuenta los estudios de un esquema de bolo de alta dosis de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) 25 microgramos/kg en comparación con abciximab, los resultados de los estudios individuales no mostraron una diferencia significativa entre ambos tratamientos en términos de sangrado mayor.

Trombocitopenia

Se observó una caída aguda del recuento de plaquetas o trombocitopenia durante el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) con mayor frecuencia que en el grupo placebo. Estos descensos fueron reversibles al interrumpir el tratamiento con AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban). Se han observado descensos plaquetarios agudos y graves (recuento plaquetario $<20.000/mm^3$) en pacientes sin historia previa de trombocitopenia después de la administración repetida de antagonistas del receptor GP IIb/IIIa y pueden estar asociados con escalofríos, febrículas o complicaciones hemorrágicas.

El análisis de los estudios que comparan el régimen de bolo con dosis de 25 microgramos/kg frente a abciximab demostró una tasa de trombocitopenia significativamente inferior para AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) (0,45% frente a 1,7%; RM = 0,31; p = 0,004).

Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas graves (p. ej. broncoespasmo, urticaria) incluyendo reacciones anafilácticas han ocurrido durante el tratamiento inicial (también en el primer día) y durante la administración repetida de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban). Algunos casos se han asociado con trombocitopenia severa (recuento de plaquetas $< 10.000mm^3$)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

INCOMPATIBILIDADES

Se ha determinado una incompatibilidad con diazepam. Por lo tanto, AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y diazepam no deben administrarse en la misma vía intravenosa.

No se han encontrado incompatibilidades entre AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) y las siguientes formulaciones intravenosas: sulfato de atropina, dobutamina, dopamina, clorhidrato de epinefrina (adrenalina), furosemida, heparina, lidocaína, clorhidrato de midazolam, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloruro potásico, clorhidrato de propranolol y solución de famotidina

inyectable

SOBREDOSIFICACION

Durante los ensayos clínicos se produjeron algunos casos de sobredosis inadvertida con tirofiban clorhidrato, con dosis de hasta 50 microgramos/kg en un bolo de 3 minutos o de 1,2 microgramos/kg/min como perfusión inicial. También se ha producido sobredosis con dosis hasta 1,47 microgramos/kg/min como velocidad de perfusión de mantenimiento

a) Síntomas de sobredosis

El síntoma de sobredosis comunicado con mayor frecuencia fue el sangrado, generalmente de mucosas o localizado en la zona de punción arterial para cateterismos cardíacos, aunque también se comunicaron casos aislados de hemorragias intracraneales y sangrados retroperitoneales (véase, **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**):

Medidas

La sobredosis con tirofiban clorhidrato se debería tratar de acuerdo con la situación del paciente y la valoración del médico responsable. Si es preciso tratar la hemorragia, se debe interrumpir la perfusión de AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban). También se deben tomar en consideración las transfusiones de sangre y/o trombocitos. AGRASTAT® (clorhidrato de Tirofiban) se puede eliminar mediante hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UN SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247


HOSPITAL A. POSADAS - (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

AGRASTAT® (CLORHIDRATO DE TIROFIBAN) se presenta en envases conteniendo 1 Vial de vidrio tipo I de 50 ml de solución concentrada para diluir.

CONSERVACIÓN

Desde un punto de vista microbiológico la solución diluida para perfusión debe usarse inmediatamente. En caso contrario, las condiciones de conservación para uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.


Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.



CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C. NO CONGELAR.

MANTENER EL ENVASE EN LA CAJA DE CARTÓN PARA PROTEGER DE LA LUZ

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.497

Importado y comercializado por: **Aspen Argentina S.A.**

Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apartamento 11, Haedo, Partido de Morón, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Carla Di Verniero – Farmacéutica

Información a profesionales y usuarios: 0-800-122-0411

Fabricado por: **Patheon Manufacturing Services LLC** 5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, NC 27834, North Carolina, Estados Unidos.

SmPC marzo 2019.

Fecha de Última Revisión: _ / _ / _____

Disposición ANMAT N°



Gabriela Avila
Farmacéutica M.P. 14897
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Co-Directora Técnica
Apoderada
Aspen Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod AGRASTAT EX-2020-90090670- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.27 19:10:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.27 19:10:50 -03:00