

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**  
**Proyecto Folleto de información al profesional**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**  
**Tirofiban**  
**Registro ISP F-1904/19**

**1. Denominación**

AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025% (Tirofibán)

**2. Composición cuali-cuantitativa de principio(s) activo(s) y listado cualitativo de excipientes:**

Fórmula:

Cada 100 mL de concentrado para infusión i.v. contiene:

Tirofibán clorhidrato monohidrato ..... 28,1 mg

(equivalente a 25 mg de Tirofibán)

**De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

**3. Indicaciones terapéuticas**

Agrastat está indicado en la prevención del infarto de miocardio precoz 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 aumento de las enzimas cardíacas.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con Agrastat son los que presentan riesgo elevado de desarrollar un infarto de miocardio en los 3-4 días siguientes al inicio de los síntomas de angina aguda, incluidos, por ejemplo, los que tienen probabilidades de ser sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) precoz. Agrastat 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 está destinado a ser utilizado con ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina no fraccionada.

**4. Posología y Modo de Administración**

Este producto es para uso exclusivamente en hospitales, administrado por médicos especialistas con experiencia en el manejo de síndromes coronarios agudos.

AGRASTAT concentrado debe ser diluido antes del uso.

**Posología**

En los pacientes con SCA-SEST tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se planea realizar una angiografía durante al menos 4 horas y hasta 48 horas después de realizado el diagnóstico, Agrastat 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 debe continuarse a una velocidad de perfusión de mantenimiento de 0,1 microgramos/kg/min. Agrastat debe administrarse con heparina no fraccionada (generalmente en bolo intravenoso de 50-60 unidades (U)/kg simultáneamente al inicio del tratamiento con Agrastat, seguida de alrededor de 1.000U/h, con ajuste en función del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA),

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

que debe ser alrededor del doble del valor normal) y antiplaquetarios orales, incluyendo pero no limitado a AAS 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 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 debe administrarse con heparina no fraccionada (con la dosis arriba indicada) y un antiplaquetario oral, incluyendo pero no limitado a ácido acetilsalicílico (AAS) a menos que esté contraindicado.

**Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ningún ajuste de la dosis en personas de edad avanzada.

**Pacientes con deterioro grave de la función renal**

En los pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina <30 ml/min), la dosis de AGRASTAT debe reducirse un 50%.

**Población pediátrica**

No se han establecido la seguridad y eficacia de AGRASTAT en niños.

No se dispone de datos en esta población.

La siguiente Tabla 1 se presenta como guía para el ajuste de la dosis sobre la base del peso corporal.

AGRASTAT concentrado debe diluirse para tener la misma concentración que AGRASTAT solución, tal como se indica en las "Instrucciones de uso".

Tabla 1: Tabla de dosificación.

Peso del paciente (kg)	Régimen con dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min para la mayoría de los pacientes		Régimen con dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min para pacientes con función renal disminuida		Régimen con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para la mayoría de los pacientes		Esquema con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para pacientes con deterioro grave de la función renal	
	Tasa de infusión de carga de 30 min (mL/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)	Tasa de infusión de carga de 30 min (mL/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)	Bolo (mL)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)	Bolo (mL)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)
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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

Peso del paciente (kg)	Régimen con dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min para la mayoría de los pacientes		Régimen con dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min para pacientes con función renal disminuida		Régimen con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para la mayoría de los pacientes		Esquema con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para pacientes con deterioro grave de la función renal	
	Tasa de infusión de carga de 30 min (mL/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)	Tasa de infusión de carga de 30 min (mL/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)	Bolo (mL)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)	Bolo (mL)	Tasa de infusión de mantenimiento (mL/hr)
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

**Inicio y duración del tratamiento con AGRASTAT**

En pacientes manejados con una estrategia invasiva precoz para SCASEST que no están programados para ser sometidos a angiografía por lo menos en las 4 horas sucesivas y hasta las 48 posteriores al diagnóstico, debe iniciarse, después del diagnóstico, la administración de AGRASTAT en régimen de dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min por una duración de 30 minutos. La duración recomendada de la infusión de mantenimiento debe ser de por lo menos 48 horas. La infusión de AGRASTAT puede continuarse durante la angiografía coronaria y debe mantenerse durante por lo menos 12 horas a 24 horas después de la ICP. Una vez que el paciente se encuentre clínicamente estable, y si el médico tratante no planea ninguna intervención coronaria, la infusión debe suspenderse. La duración total del tratamiento no debe ser mayor de 108 horas. En el estudio que demostró eficacia (PRISM PLUS), la infusión de AGRASTAT se administró por un promedio de 71,3 horas.

Si el paciente diagnosticado con síndrome coronario agudo y manejado con una estrategia invasiva va a ser sometido a angiografía en las 4 horas posteriores al diagnóstico, deberá iniciarse un régimen de bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg en 3 minutos al inicio de la ICP, seguido de una infusión continua de 0,15 microgramos/kg/min durante 18-24 horas y hasta por 48 horas.

**Tratamiento concomitante (heparina no fraccionada, terapia con antiplaquetarios orales)**

El tratamiento con heparina no fraccionada se inicia con un bolo IV de 5.000 U y se continúa con la infusión de mantenimiento de 1.000 U por hora. La dosis de heparina se ajusta para mantener un valor de APTT de aproximadamente el doble respecto del valor normal.

A menos que esté contraindicado, todos los pacientes deben recibir agentes antiplaquetarios por vía oral, incluido, -pero no de manera excluyente-, AAS, antes del inicio del tratamiento con AGRASTAT. La administración del fármaco deberá continuarse por lo menos durante la infusión de AGRASTAT.

Si se requiere una angioplastía (ICP), la administración de heparina deberá suspenderse después de la ICP y el catéter deberá retirarse una vez que la coagulación se haya normalizado, es decir, cuando el tiempo de coagulación activada (ACT) sea de menos de 180 segundos (por lo general a las 2-6 horas de haber suspendido la administración de heparina).

**INSTRUCCIONES DE USO**

Si las características de la solución y el envase lo permiten, los productos farmacéuticos para uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de ser administrados, para detectar la presencia de partículas o la eventual descoloración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

Los viales con AGRASTAT concentrado deben diluirse antes de la administración.

Instrucciones para la preparación de la solución de AGRASTAT concentrado

1. Retire 50 mL de una bolsa de 250 mL de solución salina al 0,9% o dextrosa al 5% en agua estéril y sustituya con 50 mL de AGRASTAT concentrado (extraído de un vial de 50 mL), para obtener una concentración de 50 microgramos/mL. Mezcle bien antes de administrar.
2. Administre la solución de acuerdo con el esquema de dosificación correspondiente descrito arriba.
3. Toda porción de solución para uso intravenoso no utilizada, deberá desecharse.

**AGRASTAT sólo debe administrarse por vía intravenosa y puede administrarse con heparina no fraccionada a través del mismo tubo de perfusión.**

**Se recomienda administrar AGRASTAT 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 basándose en el peso del paciente.**

**PRECAUCIÓN:** nunca use envases de plástico conectados en serie, ya que esto puede causar embolias debido a una deficiente extracción de aire del empaque primario.

## **5. Contraindicaciones**

AGRASTAT está contraindicado en pacientes hipersensibles a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la fórmula, o que desarrollaron trombocitopenia anteriormente con el uso de un antagonista del receptor GP IIb/IIIa.

Puesto que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de hemorragia, AGRASTAT está contraindicado en pacientes con:

- Antecedente de AVC isquémico, en un período de 30 días previos a la administración de AGRASTAT, o cualquier antecedente de AVC hemorrágico.
- Antecedente conocido de enfermedad intracraneal (por ejemplo, neoplasia, malformación arteriovenosa, aneurisma).
- Hemorragia activa o reciente clínicamente relevante (en un lapso de 30 días previos al tratamiento; por ejemplo, hemorragia gastrointestinal).
- Hipertensión maligna.
- Trauma o intervención quirúrgica mayor relevante en las seis semanas previas al tratamiento.
- Trombocitopenia (cuenta de plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>), trastornos de la función plaquetaria.
- Trastornos de coagulación (por ejemplo, tiempo de protrombina >1,3 veces el valor normal o INR [Índice Normalizado Internacional] >1,5).
- Insuficiencia hepática severa.

## **6. Advertencias y Precauciones**

No se recomienda la administración de AGRASTAT sin heparina no fraccionada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

**Precauciones de sangrado:**

Debido a que AGRASTAT inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se usa con otros medicamentos que afectan la hemostasia. La eficacia y seguridad de AGRASTAT cuando se usa en combinación con agentes trombolíticos no se ha establecido. Por consiguiente, no se recomienda el uso de AGRASTAT en combinación con terapia trombolítica. AGRASTAT se debe descontinuar inmediatamente si surgen circunstancias que requieran una operación de emergencia de injerto de derivación arterial coronaria (CABG).

La experiencia con el uso concomitante de AGRASTAT y enoxaparina es limitada (léase también "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas"). La administración concomitante de AGRASTAT y enoxaparina se asocia con una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos cutáneos y orales, pero no hay diferencia en sangrado tipo TIMI 1\*\*, cuando se compara con la administración concomitante de AGRASTAT y heparina no fraccionada. No se puede excluir un mayor riesgo de eventos hemorrágicos serios asociados con la administración simultánea de AGRASTAT y enoxaparina, en particular en pacientes a quienes se administra heparina no fraccionada adicional junto con angiografía y/o ICP.

No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT en combinación con enoxaparina. No se ha investigado la seguridad y eficacia de AGRASTAT con otras heparinas de bajo peso molecular.

**Contenido de Sodio:**

AGRASTAT concentrado para solución por infusión contiene aproximadamente 189 mg de sodio por vial de 50 ml, lo que se debe tomar en consideración para pacientes con una dieta de sodio controlado.

No se tiene suficiente experiencia con el uso de clorhidrato de tirofibán en los siguientes trastornos y patologías; sin embargo, se sospecha un mayor riesgo de hemorragia. Por consiguiente, no se recomienda el uso de clorhidrato de tirofibán en:

- Resucitación cardiopulmonar traumática o prolongada, biopsia de un órgano o litotripsia en las dos semanas anteriores.
- Trauma severo o cirugía mayor >6 semanas pero <3 meses antes.
- Úlcera péptica activa en el periodo de los tres meses anteriores.
- Hipertensión no controlada (>180/110 mm Hg).
- Pericarditis aguda.
- Vasculitis activa o antecedente de vasculitis.
- Retinopatía hemorrágica.
- Sangre oculta en heces o hematuria.
- Terapia trombolítica (léase "Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción").
- Uso simultáneo de fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia de manera relevante (léase "Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción").

No hay experiencia en el uso de clorhidrato de tirofibán en pacientes para los cuales está indicada la terapia trombolítica (por ejemplo, infarto de miocardio transmural agudo con nuevas ondas Q patológicas o segmento ST elevado o bloqueo de rama izquierda en el ECG). Como consecuencia, no se recomienda el uso de clorhidrato de tirofibán junto con terapia trombolítica.

Se debe suspender la infusión de AGRASTAT inmediatamente si se dan situaciones que ameriten terapia trombolítica (incluida oclusión aguda durante la ICP) o si el paciente debe ser

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

sometido a una operación de puente aortocoronario (PAC), o si requiere la instalación de un balón intraaórtico de contrapulsación.

**Población pediátrica**

No existe experiencia terapéutica de uso en niños pacientes <18 años con AGRASTAT, por lo tanto, no se recomienda el uso de AGRASTAT en estos pacientes.

**Otras medidas y precauciones**

No hay datos suficientes acerca de la readministración de AGRASTAT.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para la detección de signos de hemorragia durante el tratamiento con AGRASTAT. Si es necesario el tratamiento de una hemorragia, se debe considerar la descontinuación de la infusión de AGRASTAT (léase también "Sobredosis"). En casos de hemorragia mayor incontrolable, se debe descontinuar de inmediato el clorhidrato de tirofibán.

Se debe usar AGRASTAT con especial cuidado en las siguientes situaciones y grupos de pacientes:

- Hemorragia reciente clínicamente relevante (menos de un año).
- Punción de un vaso no compresible en un periodo de 24 horas previo a la administración de AGRASTAT.
- Procedimiento epidural reciente (incluidas punción lumbar y anestesia espinal).
- Insuficiencia cardíaca aguda o crónica severa.
- Choque cardiogénico.
- Insuficiencia hepática de leve a moderada.
- Cuenta de plaquetas <150.000/mm<sup>3</sup>, antecedente conocido de coagulopatía o anomalía en la función plaquetaria, o trombocitopenia.
- Concentración de hemoglobina <11 g/dL o hematocrito <34%.

Se debe tener especial cuidado durante la administración simultánea de ticlopidina, clopidogrel, adenosina, dipiridamol, sulfínpirazona y prostaciclina.

**Eficacia con respecto a la dosis**

La administración de un régimen de bolo de 10 microgramos/kg de tirofibán no demostró la no inferioridad en los criterios de valoración clínicamente relevantes a los 30 días en comparación con abciximab (léase también "Propiedades farmacodinámicas").

Pacientes de edad avanzada, pacientes de sexo femenino y pacientes con bajo peso corporal Los pacientes de edad avanzada y/o de sexo femenino tuvieron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que los pacientes más jóvenes o de sexo masculino. Los pacientes con bajo peso corporal tuvieron una mayor incidencia de hemorragia que los pacientes con mayor peso. Por estas razones, se debe usar AGRASTAT con cuidado en este tipo de pacientes y monitorizar cuidadosamente la acción de la heparina.

**Insuficiencia renal**

Estudios clínicos han mostrado un aumento del riesgo de sangrado relacionado con una menor depuración de la creatinina y, como consecuencia, también depuración plasmática de tirofibán

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

reducida. Por lo tanto, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con función renal disminuida (depuración de creatinina <60 mL/min) durante el tratamiento con AGRASTAT, y es preciso supervisar con cuidado el efecto de la heparina. En caso de insuficiencia renal severa, se debe reducir la dosis de AGRASTAT (léase también "Posología y método de administración").

**Aberdaje de arteria femoral Vía en la arteria femoral**

Durante el tratamiento con AGRASTAT, hay un aumento significativo en los índices de sangrado, especialmente en la zona de la arteria femoral donde se introduce el catéter. También se debe tener cuidado para asegurarse de que solo se puncione la pared anterior de la arteria femoral. El catéter femoral se puede retirar cuando la coagulación haya vuelto a la normalidad, por ejemplo, cuando el tiempo de coagulación activado (ACT) sea de menos de 180 segundos (usualmente después de 2 a 6 horas de la descontinuación de heparina).

Después de retirar la guía introductora, se debe asegurar cuidadosamente la hemostasia con observación estrecha.

**Cuidado general de enfermería**

El número de punciones vasculares e inyecciones intramusculares se debe minimizar durante el tratamiento con AGRASTAT. Los accesos intravenosos solo se deben realizar en sitios compresibles del cuerpo. Todos los sitios de punción vascular se deben documentar y monitorizar con cuidado. Se debe evaluar cuidadosamente el uso de catéteres urinarios, intubación nasotraqueal y sondas nasogástricas.

**Vigilancia de los valores de laboratorio**

**Deben determinarse el recuento plaquetario y los niveles de hemoglobina y hematocrito antes del tratamiento con AGRASTAT, así como en las 2-6 horas siguientes al inicio del tratamiento con él y al menos una vez al día después mientras dure dicho tratamiento (o más a menudo 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 re-exposición. Si el recuento plaquetario cae por debajo de 90.000/mm<sup>3</sup>, se realizarán más recuentos plaquetarios para excluir una pseudotrombocitopenia. Si se confirma una trombocitopenia, debe interrumpirse el tratamiento con AGRASTAT y heparina. Hay que vigilar a los pacientes por si aparecen hemorragias, y tratarlas en caso necesario.**

**Además, el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) 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. Potencialmente pueden producirse hemorragias que amenacen la vida, especialmente cuando la heparina se administra con otros productos que afectan a la hemostasia, tales como los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.**

**7. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

El uso de varios inhibidores de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado, así como su combinación con heparina, warfarina y trombolíticos. Deben vigilarse regularmente los parámetros clínicos y biológicos de hemostasis.

La administración concomitante de AGRASTAT y AAS aumenta la inhibición de la agregación plaquetaria en mayor medida que AAS solo, de acuerdo con las pruebas ex vivo de agregación plaquetaria inducida por ADP. La administración concomitante de AGRASTAT y heparina no fraccionada aumenta la prolongación del tiempo de sangrado en mayor medida que la heparina no fraccionada administrada sola.

Con el uso concomitante de AGRASTAT, heparina no fraccionada, AAS y clopidogrel, hubo una incidencia de sangrado comparable a la que se observó cuando solo se administraron concomitantemente heparina, AAS y clopidogrel.

AGRASTAT prolongó el tiempo de sangrado, pero la administración combinada de AGRASTAT y ticlopidina no afectó adicionalmente el tiempo de sangrado.

El uso concomitante de warfarina y AGRASTAT más heparina, se asoció con un aumento en el riesgo de sangrado.

No se recomienda el uso de AGRASTAT durante el tratamiento trombolítico concomitante o menos de 48 horas antes de la administración de clorhidrato de tirofibán, ni el uso concomitante de fármacos que incrementan en forma importante el riesgo de sangrado (por ejemplo, anticoagulantes orales, otros inhibidores del receptor GP IIb/IIIa, soluciones de dextrano). No hay suficiente experiencia con el uso del clorhidrato de Tirofibán bajo estas condiciones; sin embargo, se sospecha que pueda haber un aumento en el riesgo de sangrado.

**Incompatibilidades**

Se ha encontrado una incompatibilidad con diazepam; por lo tanto, AGRASTAT y diazepam no deben administrarse en la misma línea intravenosa.

No se han encontrado incompatibilidades entre AGRASTAT y las siguientes fórmulas para administración intravenosa: sulfato de atropina, dobutamina, dopamina, clorhidrato de epinefrina, furosemida, heparina, lidocaína, clorhidrato de midazolam, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloruro de potasio, clorhidrato de propranolol y famotidina en inyección.

**8. Embarazo, fertilidad y lactancia****Embarazo**

No existen o hay una cantidad limitada de datos del uso de clorhidrato de tirofibán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. AGRASTAT® no se recomienda durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

**Lactancia**

No se sabe si AGRASTAT® se excreta en la leche humana. Datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de clorhidrato de tirofibán en leche. No puede excluirse un riesgo para el recién nacido. Se debe tomar la decisión de si se debe suspender el o interrumpir la terapia con AGRASTAT®, teniendo en cuenta la importancia beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

**Fertilidad**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

La fertilidad y la capacidad reproductiva no se vieron afectadas en estudios con ratas machos y hembras tratadas con diferentes dosis de clorhidrato de tirofibán.

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

**9. Efectos sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria pesada**

No es relevante.

**10. Reacciones adversas**

a. Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más común de la que se tienen informes durante la terapia con AGRASTAT, al usarlo concomitantemente con heparina, AAS y otros agentes antiplaquetarios orales, fue el sangrado, que generalmente involucró sangrado mucocutáneo leve o sangrado leve en el sitio de cateterización.

También se ha informado de casos de hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal, hemorroidal y postoperatoria, hematoma epidural en la región espinal, hemopericardio y hemorragia pulmonar (alveolar). Las tasas de sangrado mayor TIMI y sangrado intracraneal en los estudios pivotales de AGRASTAT fueron ≤2,2% y <0,1%, respectivamente. La reacción adversa más grave fue sangrado fatal.

En los estudios pivotales, la administración de AGRASTAT se asoció con trombocitopenia (conteo de plaquetas <90.000/mm<sup>3</sup>), que ocurre en el 1,5% de los pacientes tratados con AGRASTAT y heparina. La incidencia de trombocitopenia grave (conteo de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>) fue de 0,3%. Las reacciones adversas no hemorrágicas más comunes asociadas con AGRASTAT administrado simultáneamente con heparina fueron náuseas (1,7%), fiebre (1,5%) y cefalea (1,1%).

b. Tabla de resumen de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas basadas en la experiencia de seis estudios clínicos controlados, de diseño doble ciego (con un total de 1953 pacientes que recibieron AGRASTAT más heparina), así como las reacciones adversas registradas en la experiencia posterior a la comercialización. Dentro de la división en clases según sistemas y órganos, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con su frecuencia, de acuerdo a las siguientes categorías: muy común (> 1/10); común (>1/100 a <1/10); poco común (>1/1.000 a <1/100); raro (>1/10.000 a <1/1.000); muy raro (<1/10.000), desconocido (no se puede determinar con los datos disponibles). Como los eventos posteriores a la comercialización del fármaco se informan mediante reportes espontáneos provenientes de una población de tamaño incierto, no es posible determinar con exactitud su incidencia. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas cae dentro de la categoría de "desconocido".

**Tabla 2: Efectos no deseados en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización del fármaco.**

Clasificación según sistemas y órganos	Muy común	Común	Poco común	Desconocido
Trastornos en sangre y sistema linfático				Reducción aguda y/o intensa (<20.000/mm <sup>3</sup> ) en el conteo plaquetario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

Clasificación según sistemas y órganos	Muy común	Común	Poco común	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas intensas, incluidas las reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Sangrado intracraneal, hematoma epidural espinal
Trastornos cardíacos				Hemopericardio
Trastornos vasculares	Hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Hemoptisis, epistaxis		Hemorragia pulmonar (alveolar)
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Hemorragia oral, hemorragia gingival	Hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Sangrado retroperitoneal
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Equimosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		
Trastornos generales y complicaciones del sitio de administración		Fiebre		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones durante el procedimiento	Hemorragia postoperatoria*	Hemorragia de vasos sanguíneos en el sitio de la inyección		
Análisis	Sangre oculta en heces y orina	Reducciones en niveles de hematocrito, hemoglobina y conteo de plaquetas < 90.000/mm <sup>3</sup>	Conteo de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	

\* Principalmente relacionada con el sitio de la cateterización.

c. Descripción de reacciones adversas selectas

Sangrado

Tanto con el régimen de infusión de AGRASTAT de 0,4 microgramos/kg/minuto como con el régimen de bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg, las tasas de complicaciones por sangrado mayor son bajas, y no aumentan significativamente.

En el estudio PRISM-PLUS, en el que se usó el régimen de infusión de AGRASTAT de 0,4 microgramos/kg/minuto, la incidencia de sangrado mayor tipo TIMI fue de 1,4% para AGRASTAT en combinación con heparina y del 0,8% para la heparina sola. La incidencia de sangrado menor tipo TIMI fue de 10,5% para AGRASTAT en combinación con heparina y del 8,0% para heparina sola. El porcentaje de pacientes que recibieron transfusión fue de 4,0% para AGRASTAT en combinación con heparina y de 2,8% para la heparina sola.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

Con el régimen de bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg, los datos del estudio ADVANCE sugieren que el número de eventos de sangrado es bajo y no parece aumentar en forma significativa en comparación con placebo. No hubo sangrados mayores tipo TIMI, ni transfusiones, en ninguno de los dos grupos. El sangrado menor tipo TIMI con el esquema de bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg fue de 4%, en comparación con un 1% en el grupo de 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 de 25 microgramos/kg y el grupo de control. Las tasas de sangrado mayor (2,4% vs. 1,6%;  $p=0,44$ ) y sangrado menor (4,8% vs. 6,2%;  $p=0,4$ ) tipo TIMI, tampoco tuvieron diferencias significativas entre el régimen de bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg y la dosis estándar de abciximab, cuando se compararon en el estudio MULTISTRATEGY.

Con base en la evaluación de las complicaciones hemorrágicas efectuada en un metaanálisis ( $n=4076$  pacientes con ACS), el régimen con bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg no aumenta en 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 de 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**

Durante el tratamiento con AGRASTAT, hubo mayor frecuencia de disminuciones agudas del conteo de plaquetas o trombocitopenia en comparación con el grupo de placebo. Estas disminuciones se revirtieron al suspender AGRASTAT. Se observaron reducciones agudas y graves en el conteo de plaquetas (conteos plaquetarios  $<20.000/mm^3$ ) en pacientes sin antecedentes de trombocitopenia, cuando se volvieron a administrar antagonistas del receptor GPIIb/IIIa; dichas reducciones en el conteo plaquetario podían asociarse con escalofríos, febrícula o complicaciones de sangrado.

El análisis de los estudios que compararon el esquema de bolo de alta dosis de AGRASTAT de 25 microgramos/kg contra abciximab, arrojó como resultado una tasa de trombocitopenia significativamente menor con AGRASTAT (0,45% vs. 1,7%; Odds Ratio [OR]=0,31;  $p=0,004$ ).

**Reacciones alérgicas graves incluyendo reacciones anafilácticas.**

Los casos informados han ocurrido durante el primer día de la infusión de AGRASTAT, durante el tratamiento inicial y durante la readministración de AGRASTAT. Algunos casos se han asociado con trombocitopenia grave (conteos de plaquetas  $<10.000/mm^3$ ).

**11. Sobredosis**

Se han presentado casos de sobredosis accidental de clorhidrato de tirofibán en los estudios clínicos, de hasta 50 microgramos/kg en forma de bolo de tres minutos o 1,2 microgramos/kg/min en la infusión inicial. También se ha presentado el caso de sobredosis de hasta 1,47 microgramos/kg/min durante la infusión de mantenimiento.

**a) Manifestaciones de sobredosis**

El signo de sobredosis más comúnmente reportado es el sangrado, generalmente de mucosas y localizado en el sitio de la punción arterial para la cateterización cardiaca, pero también se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

han presentado casos de hemorragia intracraneal y sangrado retroperitoneal (véanse secciones de "Advertencias especiales y precauciones de uso" y "Propiedades farmacodinámicas").

**b) Medidas**

Las sobredosis de clorhidrato de tirofibán deben tratarse tomando en cuenta las condiciones del paciente y de acuerdo con la evaluación por parte del médico tratante. Si se requiere tratamiento para la hemorragia, la infusión de AGRASTAT deberá suspenderse. También debe considerarse la posibilidad de efectuar transfusiones de sangre y/o plaquetas. AGRASTAT puede eliminarse mediante hemodiálisis.

**12. Propiedades Farmacológicas****12.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: sangre y órganos formadores de sangre - agentes antitrombóticos - agentes antitrombóticos - inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina

Código ATC: B01A C17

**Mecanismo de acción**

Clorhidrato de tirofibán (tirofibán) es un antagonista no peptídico del receptor GPIIb/IIIa, un importante receptor de la superficie de las plaquetas, implicado en la agregación plaquetaria. Tirofibán impide la fijación del fibrinógeno al receptor GP IIb/IIIa, bloqueando así la agregación plaquetaria.

Tirofibán produce la inhibición de la función plaquetaria, evidenciada por su capacidad ex vivo para inhibir la agregación de las plaquetas inducida por ADP (difosfato de adenosina), y de prolongar el tiempo de sangrado (TS). La función plaquetaria vuelve a la normalidad al cabo de ocho horas, una vez suspendida la infusión.

El grado de esta inhibición es paralelo a la concentración en plasma de tirofibán.

**Efectos farmacodinámicos**

En el régimen de infusión de 0,4 microgramos/kg/min de tirofibán, en presencia de heparina no fraccionada y ASA, tirofibán produjo una inhibición de más del 70% (mediana de 89%) de agregación plaquetaria ex vivo inducida por ADP en el 93% de los pacientes y una prolongación del tiempo de hemorragia por un factor de 2,9 durante la infusión. La inhibición se logró rápidamente con la infusión de carga de 30 minutos y se mantuvo durante todo el tiempo de infusión.

El régimen de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg de tirofibán (seguido por una infusión de mantenimiento de 18 a 24 horas de 0,15 microgramos/kg/min), en presencia de heparina no fraccionada y de terapia antiplaquetaria oral, produjo, en promedio, una inhibición del 92 al 95% de la inhibición máxima de la agregación plaquetaria inducida por ADP, entre los 15 a 60 min posteriores al inicio del tratamiento, medido mediante agregometría por transmisión de luz (LTA).

**12.2 FARMACOCINÉTICA**

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

Distribución

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

Tirofibán no se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y la fijación a proteínas es independiente de la concentración en el rango de 0,01–25 microgramos/mL. La fracción no fijada en plasma humano es de 35%.

El volumen de distribución de tirofibán en el estado estable es de aproximadamente 30 litros.

**Biotransformación**

Experimentos con tirofibán marcado con C<sup>14</sup> mostraron que la radioactividad en orina y heces se emitirá principalmente por tirofibán inalterado. La radioactividad en el plasma circulante se origina mayormente de tirofibán inalterado (hasta 10 horas después de la administración). Estos datos sugieren metabolismo limitado de tirofibán.

**Eliminación**

Después de la administración intravenosa de tirofibán marcado con C<sup>14</sup> a sujetos saludables, 66% de la radioactividad se recuperó en la orina y 23% en las heces. La recuperación total de la radioactividad fue de 91%. La excreción renal y biliar contribuye de manera significativa a la eliminación de tirofibán.

En sujetos sanos, la depuración plasmática de tirofibán es de 250 mL/min. La depuración renal representa 39 a 69% de la depuración plasmática. La vida media de tirofibán es de 1,5 horas. En los pacientes con arteriopatía coronaria la depuración plasmática de tirofibán varía entre 152 y 267mL/min, la depuración renal representa 39% de la depuración plasmática y la vida media es de 1,9 a 2,2 horas.

**Género**

La depuración plasmática de tirofibán en pacientes con arteriopatía coronaria es similar en hombres y mujeres.

**Pacientes de edad avanzada**

La depuración plasmática de tirofibán es cerca de un 25% menor en los pacientes con arteriopatía coronaria >65 años en comparación con pacientes de menor edad ( $\leq$ 65 años).

**Grupos étnicos**

No se encontró ninguna diferencia en la depuración plasmática entre los pacientes de diferentes grupos étnicos.

**Insuficiencia renal**

Estudios clínicos demuestran que los pacientes con disminución de la depuración de creatinina y, consecuentemente, disminución de la depuración plasmática de tirofibán, tienen mayor riesgo de sangrado. Los pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <60 mL/min) deben ser cuidadosamente monitorizados para identificar signos de sangrado durante el tratamiento con AGRASTAT; también se debe monitorizar cuidadosamente el efecto de la heparina. En insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min) la dosis de AGRASTAT se debe ajustar (léase también posología y método de administración). Tirofibán se elimina por hemodiálisis.

**Insuficiencia hepática**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

No hay evidencia de una reducción clínicamente significativa de la depuración plasmática de tirofibán en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática severa.

**12.3 Eficacia y seguridad clínica****Estudio PRISM-PLUS**

El estudio PRISM-PLUS, doble ciego, multicéntrico y controlado, comparó la eficacia de tirofibán y heparina no fraccionada (n=773) versus heparina no fraccionada (n=797) en pacientes con angina inestable (AI) o síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) con dolor de angina repetitivo prolongado o angina post infarto, acompañada por nuevos cambios, transitorios o persistentes, del segmento ST o de la onda T, o elevación de las enzimas cardíacas.

Se asignó en forma aleatoria a los pacientes ya sea a:

Tirofibán (infusión de carga de 30 minutos de 0,4 microgramos/kg/min seguida por una infusión de mantenimiento de 0,10 microgramos/kg/min) y heparina (bole de 5.000 unidades (U) seguido por una infusión de 1.000 U/hora titulada para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) de aproximadamente dos veces el control), o heparina sola.

Todos los pacientes recibieron ASA a menos que estuviera contraindicado. El fármaco del estudio se inició en un período de 12 horas después del último episodio anginoso. Se trató a los pacientes durante 48 horas después de las cuales fueron sometidos a angiografía y/o angioplastia/aterectomía si había indicación, mientras se continuaba el tratamiento con tirofibán. Se administró tirofibán en infusión por un período medio de 71,3 horas.

El criterio de validación primario compuesto del estudio fue la presencia de isquemia refractaria, infarto de miocardio o muerte a los siete días después del inicio del tratamiento con tirofibán.

A los 7 días, el criterio de valoración primario, hubo una reducción del riesgo (RR) de 32% (12,9% vs. 17,9%) en el grupo con clorhidrato de tirofibán para el criterio de valoración combinado ( $p = 0,004$ ); esto representa aproximadamente 50 eventos evitados por cada 1000 pacientes tratados. A los 30 días, el RR para el criterio de valoración compuesto de muerte, infarto de miocardio, isquemia refractaria o readmisión por AI fue de 22% (18,5% vs. 22,3%;  $p = 0,029$ ). A los seis meses, el RR para el criterio de valoración compuesto de muerte, infarto de miocardio, isquemia refractaria o readmisión por AI se redujo en 19% (27,7% vs. 32,1%;  $p = 0,024$ ).

Con respecto al criterio de valoración compuesto de muerte o infarto del miocardio a los siete días para el grupo con tirofibán, el RR fue de 43% (4,9% vs. 8,3%;  $p = 0,006$ ); a los 30 días, el RR fue de 30% (8,7% vs. 11,9%;  $p = 0,027$ ) y a los seis meses, el RR fue de 23% (12,3% vs. 15,3%;  $p = 0,063$ ).

La reducción del infarto de miocardio en los pacientes que recibieron tirofibán se evidenció desde la fase inicial de tratamiento (en las primeras 48 horas) y se mantuvo durante 6 meses. En el 30% de los pacientes sometidos a angioplastia/aterectomía durante la hospitalización inicial, hubo una RR de 46% (8,8% vs. 15,2%) para el criterio de valoración primario compuesto a los 30 días así como un RR de 43% (5,9% vs. 10,2%) para muerte o infarto de miocardio.

Con base en un estudio de seguridad, la administración simultánea de tirofibán (dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min por 30 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0,1 microgramos/kg/min hasta por 108 horas) con enoxaparina (n=315), se comparó con la administración simultánea de tirofibán con heparina no fraccionada (n=210) en pacientes con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

AI y SCASEST. Los pacientes del grupo de enoxaparina recibieron una inyección subcutánea de 1,0 miligramos/kg cada 12 horas por un período mínimo de 24 horas y una duración máxima de 96 horas. Los pacientes asignados aleatoriamente a heparina no fraccionada recibieron un bolo intravenoso de 5000 unidades seguido por una infusión de mantenimiento de 1000 unidades por hora por un mínimo de 24 horas y un máximo de 108 horas. El índice total de sangrado tipo TIMI fue de 3,5% para el grupo con tirofibán/exoxaparina y 4,8% para el grupo con tirofibán/heparina no fraccionada.

A pesar de que hubo una diferencia significativa en los índices de sangrado cutáneo entre los dos grupos (29,2% en el grupo con enoxaparina convertido al grupo con heparina no fraccionada y 15,2% en el grupo con heparina no fraccionada sola), no hubo sangrados TIMI mayores en ninguno de los grupos. No se ha establecido la eficacia de tirofibán en combinación con enoxaparina.

**Estudio ADVANCE**

El estudio ADVANCE determinó la seguridad y eficacia del régimen del bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg de tirofibán en comparación con placebo en pacientes sometidos a ICP electiva o urgente, que presentaban criterios de alto riesgo e incluyendo la presencia, como mínimo, de un estrechamiento coronario  $\geq 70\%$  y diabetes, necesidad de intervención de múltiples vasos, o síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST).

Todos los pacientes recibieron heparina no fraccionada, ácido acetil salicílico (ASA) y una dosis de carga de tienopiridina seguida por terapia de mantenimiento. Se asignó de forma aleatoria a un total de 202 pacientes, ya fuera a tirofibán (bolo intravenoso de 25 microgramos/kg en un periodo de 3 minutos seguido por una infusión intravenosa continua de 0,15 microgramos/kg/min por 24 a 48 horas) o a placebo inmediatamente antes de la ICP.

El criterio de valoración primario fue un compuesto de muerte, infarto de miocardio no fatal, revascularización urgente del vaso afectado (RVU: revascularización de urgencia) o terapia de rescate con inhibidores de la GP IIb/IIIa, con un seguimiento medio de 180 días después del procedimiento índice. Los criterios de valoración de seguridad de sangrado mayor y menor se definieron de acuerdo con la escala TIMI.

En la población con intención de tratamiento, la incidencia acumulada del criterio de valoración primario fue 35% y 20% en los grupos con placebo y tirofibán respectivamente (proporción de riesgo [PR] 0,51 [intervalo de confianza (IC) de 95%, 0,29 a 0,88]; p = 0,01). En comparación con placebo, hubo una reducción significativa en el compuesto de muerte, infarto del miocardio o RVU del vaso afectado en el grupo con tirofibán (31% vs. 20%, PR, IC de 95% 0,57, 0,99–0,33); p = 0,048.

**Estudio EVEREST**

El estudio EVEREST, aleatorizado, abierto, comparó el régimen de dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min iniciado precozmente en la unidad de cuidados intensivos coronarios, con el régimen de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg de tirofibán o 0,25 miligramos/kg de abciximab iniciado 10 minutos antes de la ICP. Todos los pacientes recibieron además ASA y una tienopiridina. Los 93 pacientes reclutados con SCASEST fueron sometidos a angiografía e ICP si había indicación, en un período de 24-48 horas después de la admisión.

Con respecto a los criterios de valoración primarios del nivel de perfusión miocárdica y la liberación de troponina I, los resultados de EVEREST mostraron índices significativamente menores en el grado de perfusión miocárdica (TMPG) post ICP de 0/1 (6,2% vs. 20% vs.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

35,5%, respectivamente;  $p = 0,015$ ), y un índice ECM mejorado (Ecocardiografía de Contraste Miocárdico) post-ICP ( $0,88 \pm 0,18$  vs.  $0,77 \pm 0,32$  vs.  $0,71 \pm 0,30$ , respectivamente;  $p < 0,05$ ). La incidencia de troponina I elevada (cTnI) posterior al procedimiento se redujo significativamente en los pacientes tratados precozmente con tirofibán, en comparación con tirofibán en bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg o abciximab en el momento de la ICP (9,4% vs. 30% vs. 38,7%, respectivamente;  $p = 0,018$ ).

Los niveles de nTnI post ICP también disminuyeron de manera significativa con el régimen precoz de tirofibán en comparación con tirofibán en el momento de la ICP ( $3,8 \pm 4,1$  vs.  $7,2 \pm 12$ ;  $p = 0,015$ ) y abciximab ( $3,8 \pm 4,1$  vs.  $9 \pm 13,8$ ;  $p = 0,0002$ ). La comparación entre los regímenes en ICP del bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg de tirofibán y abciximab no indicaron diferencias significativas en el índice de TMPG de 0/1 post-ICP (20% vs. 35%;  $p = NS$ ).

### **Estudio TARGET**

En un estudio con el bolo de 10 microgramos/kg de tirofibán, seguido por una infusión de 0,15 microgramos/kg/min (TARGET), tirofibán no demostró la no inferioridad con respecto a abciximab: la incidencia del criterio de valoración primario compuesto (muerte, infarto del miocardio o RVU a los 30 días) demostró que abciximab fue significativamente más efectivo en los criterios de valoración clínicamente relevantes, con 7,6% en el grupo de tirofibán y 6,0% en el grupo de abciximab ( $p = 0,038$ ), lo cual se debió principalmente a un aumento en la incidencia de infarto de miocardio a los 30 días (respectivamente 6,9% vs. 5,4%;  $p = 0,04$ ).

### **Estudio On-TIME 2**

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

El uso de AGRASTAT como fármaco de rescate se permitió sobre la base de criterios previamente establecidos. El estudio se llevó a cabo en dos fases: una fase piloto de etiqueta abierta ( $n=414$ ) seguida por una fase doble ciego más amplia ( $n=984$ ). Se preespecificó el análisis 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 de control, medida con un criterio de valoración primario de tasa de eventos cardíacos mayores (MACE) a los 30 días (muerte, infarto de miocardio recurrente y RVU).

En el análisis 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, en comparación con el grupo de control (5,5% vs. 8,6%;  $p=0,043$ ). Además, con AGRASTAT 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 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 (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,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

tanto a los 30 días (1,0% en el grupo de AGRASTAT vs. 3,9% en el grupo de control; p=0,001), como después de 1 año (2,4% en el grupo de AGRASTAT vs. 5,5% en el grupo de control; p=0,007).

**Estudio MULTISTRATEGY**

El estudio MULTISTRATEGY fue un estudio multinacional de etiqueta abierta, de diseño factorial 2X2, que comparó el esquema con bolo de alta dosis de AGRASTAT (n=372) contra abciximab (n=372), ambos utilizados, ya sea en la aplicación de un stent de liberación de sirolímus (SES) o en la aplicación de un stent de metal simple (BMS), en pacientes con STEMI. La administración de AGRASTAT (bolo de 25 microgramos/kg, seguido por la infusión continua durante 18 a 24 horas de 0,15 microgramos/kg/minuto) o de abciximab (bolo de 0,25 mg/kg, seguido de la infusión 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, ASA y clopidogrel.

En la comparación farmacológica, se evaluó la hipótesis de no inferioridad de AGRASTAT en comparación con abciximab para el criterio de valoración primario de resolución acumulativa del segmento ST, expresada como la proporción de pacientes que lograron una recuperación de por lo menos el 50% dentro de los 90 minutos posteriores al último inflado de balón. Se comprobó la hipótesis de no inferioridad de AGRASTAT en comparación con abciximab, por lo que se refería al indicador de eficacia antes señalado.

En la población del estudio con intención de tratamiento, 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 (85,3%) y abciximab (83,6%); esto demostró la no inferioridad de AGRASTAT frente a abciximab (tasa de riesgo [RR] de AGRASTAT versus 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 cardíacos mayores (MACE) fueron similares tanto para abciximab como para AGRASTAT (4,3% vs. 4,0%, respectivamente; p=0,85). Estos resultados se seguían manteniendo 8 meses después (12,4% vs. 9,9%, respectivamente; p=0,30).

**Metaanálisis de estudios aleatorizados con AGRASTAT en esquema de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg**

Los resultados de un metaanálisis que evaluó la eficacia de AGRASTAT en régimen de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg versus abciximab (con un total de 2213 pacientes con ACS), no revelaron ninguna diferencia significativa entre ambos fármacos en el riesgo de experimentar muerte o infarto de miocardio (IM) a los 30 días (Odds Ration (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 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 y abciximab (OR: 0,84 [0,59-1,21]; p=0,35).

**15.13. Datos de seguridad pre-clínica**

Los datos no clínicos no revelan peligros especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en estudios con ratas macho y hembra que recibieron dosis intravenosas de clorhidrato de tirofibán a hasta 5 mg/kg/día. Estas dosificaciones son aproximadamente 22 veces más altas que la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AGRASTAT CONCENTRADO PARA INFUSIÓN I.V. 0,025%**

Sin embargo, los estudios en animales no son suficientes para sacar conclusiones con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos. Tirofibán atraviesa la placenta en ratas y conejos.

**16 14. Lista de excipientes**

~~Cloruro de sodio, Citrato de sodio dihidratado, Ácido cítrico anhídrico, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, Ácido clorhídrico para ajuste de pH, Agua para inyectables c.s.p~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

**17 15. Incompatibilidades**

Se ha encontrado una incompatibilidad con diazepam; por lo tanto, AGRASTAT y diazepam no deben administrarse en la misma línea intravenosa.

No se han encontrado incompatibilidades entre AGRASTAT y las siguientes fórmulas para administración intravenosa: sulfato de atropina, dobutamina, dopamina, clorhidrato de epinefrina, furosemida, heparina, lidocaína, clorhidrato de midazolam, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloruro de potasio, clorhidrato de propranolol y famotidina en inyección.

**18 16. Período de Eficacia**

36 meses

**19 17. Precauciones de almacenamiento**

Almacenar a menos de 30 °C, protegido de la luz.

**Importado por:** Aspen Chile S.A. Av. Andrés Bello 2325, Piso 10, Providencia, Santiago, Chile.

**Fabricado por:** Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King JR. Highway, Greenville, NC 27834 United States of America.

En uso de licencia de Correvio LLC., U.S.A.

Para consultas marque 800 260 799 y desde celulares 229447479