

TITLE - TIROFIBAN / ZANAFLEX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN PORTUGUESE

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO Esses destaques não incluem todas as informações necessárias para usar AGGRASTAT® (cloridrato de tirofiban) com segurança e eficácia. Consulte as informações completas de prescrição do AGGRASTAT.

Injeção de AGGRASTAT® (cloridrato de tirofiban), para uso intravenoso
Aprovação inicial dos EUA: 1998

----- PRINCIPAIS MUDANÇAS RECENTES -----

Dosagem e Administração (2) 4/2015

----- INDICAÇÕES E USO ----- AGGRASTAT® é um inibidor da agregação plaquetária indicado para reduzir a taxa de eventos cardiovasculares trombóticos (objetivo combinado de morte, infarto do miocárdio ou isquemia refratária/ procedimento cardíaco repetido) em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (SCANSTE). (1)

----- DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO -----

- Administrar por via intravenosa 25 mcg/kg em 5 minutos e depois 0,15 mcg/kg/min por até 18 horas. Em pacientes com clearance de creatinina \leq 60 mL/min, administrar 25 mcg/kg em 5 minutos e depois 0,075 mcg/kg/min. (2)

----- FORMAS DE DOSAGEM E FORÇAS ----- Injeção intravenosa pré-misturada: 5 mg/100 mL (50 mcg/mL) e 12,5 mg/250 mL (50 mcg/mL) com cloreto de sódio. (3)

----- CONTRA-INDICAÇÕES -----

- Hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de AGGRASTAT. (4) História de trombocitopenia com exposição prévia ao AGGRASTAT. (4) Hemorragia interna ativa ou história de diátese hemorrágica, procedimento cirúrgico de grande porte ou trauma físico grave no mês anterior. (4)

----- AVISOS E PRECAUÇÕES -----

- AGGRASTAT pode causar hemorragias graves. Se o sangramento não puder ser controlado, interrompa AGGRASTAT. (5.1)
- Trombocitopenia: descontinuar AGGRASTAT e heparina. (5.2)

----- REAÇÕES ADVERSAS -----

Sangramento é a reação adversa mais comumente relatada. (6.1)

Para relatar REAÇÕES ADVERSAS SUSPEITAS, entre em contato com Medisure em 1 800-509-0544 ou FDA em 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

----- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -----

- A coadministração de agentes antiplaquetários, trombolíticos, heparina ou aspirina aumenta o risco de sangramento. (7)

----- USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS -----

- Insuficiência renal: Reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal grave. (8.6)

Consulte 17 para INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO PACIENTE

Revisado: 4/2015

INFORMAÇÕES COMPLETAS DE PRESCRIÇÃO: CONTEÚDO*

- 1 INDICAÇÕES E USO
- 2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO
- 3 FORMAS DE DOSAGEM E FORÇAS
- 4 CONTRA-INDICAÇÕES
- 5 AVISOS E PRECAUÇÕES
 - 5.1 Risco Geral de Sangramento
 - 5.2 Trombocitopenia
- 6 REAÇÕES ADVERSAS
 - 6.1 Experiência de Ensaio Clínico
 - 6.2 Experiência pós-marketing
- 7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- 8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Gravidez
 - 8.3 Mães que amamentam
 - 8.4 Uso Pediátrico
 - 8.5 Uso Geriátrico
 - 8.6 Insuficiência Renal
- 10 SUPERDOSAGEM
- 11 DESCRIÇÃO
- 12 FARMACOLOGIA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de Ação
 - 12.2 Farmacodinâmica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade
- 14 ESTUDOS CLÍNICOS
- 16 COMO FORNECIDO/ARMAZENAMENTO E MANUSEIO DE
- 17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO PACIENTE

* As seções ou subseções omitidas das informações completas de prescrição não estão listadas

INFORMAÇÕES COMPLETAS DE PRESCRIÇÃO

1 INDICAÇÕES E USO

AGGRASTAT é indicado para reduzir a taxa de eventos cardiovasculares trombóticos (ponto final combinado de morte, infarto do miocárdio ou isquemia refratária/procedimento cardíaco repetido) em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (SCANST).

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Administrar por via intravenosa 25 mcg/kg em 5 minutos e depois 0,15 mcg/kg/min (ou 0,075 mcg/kg/min para pacientes com creatinina sérica ≤ 60 mL/min), por até 18 horas. Este não é o regime que foi usado em estudos que estabeleceram a eficácia de AGGRASTAT [ver Estudos Clínicos (14)].

As instruções por peso e depuração de creatinina estão tabuladas na Tabela 1.

Tabela 1 Dosagem por Peso e CrCl

Peso (kg)	Dentro de 5 minutos Todos os pacientes (ml)	Taxa de infusão de manutenção (ml/h.)	
		CrCl > 60 mL/min	CrCl \leq 60 mL/min
30-37	17	6	3
38-45	21	7,5	3,75
46-54	25	9	4,5
55-62	29	10,5	5,25
63-70	33	12	6
71-79	37,5	13,5	6,75
80-87	42	15	7,5
88-95	46	16,5	8,25
96-104	50	18	9
105-112	54	19,5	9,75
113-120	58	21	10,5
121-128	62	22,5	25/11
129-137	66,5	24	12
138-145	71	25,5	12,75
146-153	75	27	13,5

Instruções importantes de administração

1. Para abrir o recipiente, primeiro rasgue a sobrebolsa de alumínio. O plástico pode ser um pouco opaco devido à absorção de umidade durante a esterilização; a opacidade diminuirá gradualmente. Verifique se há vazamentos apertando firmemente a bolsa interna; se forem encontrados vazamentos ou houver suspeita de esterilidade, a solução deve ser descartada. Não use a menos que a solução esteja límpida e o selo esteja intacto. Suspenda o recipiente de seu suporte de ilhós, remova o protetor plástico da porta de saída e conecte um conjunto de administração convencional.
2. Você pode administrar AGGRASTAT na mesma linha intravenosa que sulfato de atropina, dobutamina, dopamina, cloridrato de epinefrina (HCl), injeção de famotidina, furosemida, lidocaína, midazolam HCl, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloreto de potássio e propranolol HCl. Não administre AGGRASTAT pela mesma linha IV que o diazepam.
3. Não adicione outros medicamentos nem remova a solução diretamente da bolsa com uma seringa.
4. Não utilize recipientes plásticos nas conexões em série; tal uso pode resultar em embolia gasosa ao extrair ar do primeiro recipiente se estiver vazio de solução.
5. Descarte qualquer porção não utilizada deixada na bolsa.

3 FORMAS DE DOSAGEM E FORÇAS SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO

AGGRASTAT Injetável Pré-misturado 5 mg de tirofiban por 100 mL (50 mcg por mL) e 12,5 mg de tirofiban por 250 mL (50 mcg por mL) são soluções límpidas, não conservadas, estéreis pré-misturadas em um veículo iso-osmótico com cloreto de sódio.

4 CONTRA-INDICAÇÕES

AGGRASTAT é contraindicado em pacientes com:

- Reação de hipersensibilidade grave ao AGGRASTAT (ou seja, reações anafiláticas) [veja Reações Adversas (6.2)].
- Uma história de trombocitopenia após exposição anterior ao AGGRASTAT [veja Reações Adversas (6.1)].

• Hemorragia interna ativa ou história de diátese hemorrágica, procedimento cirúrgico de grande porte ou trauma físico grave no mês anterior [veja *Reações Adversas (6.1)*].

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 5.1

Risco Geral de Sangramento

O sangramento é a complicação mais comum encontrada durante a terapia com AGGRASTAT. A maioria dos sangramentos associados ao AGGRASTAT ocorre no local de acesso arterial para cateterismo cardíaco. Minimizar o uso de procedimentos traumáticos ou potencialmente traumáticos, como punções arteriais e venosas, injeções intramusculares, intubação nasotraqueal, etc.

O uso concomitante de fibrinolíticos, anticoagulantes orais e antiplaquetários aumenta o risco de sangramento.

5.2 Trombocitopenia

Trombocitopenia profunda foi relatada com AGGRASTAT. Monitore a contagem de plaquetas começando cerca de 6 horas após o início do tratamento e diariamente a partir de então. Se a contagem de plaquetas diminuir para $<90.000/mm^3$, monitore a contagem de plaquetas para excluir pseudotrombocitopenia. Se a trombocitopenia for confirmada, descontinuar AGGRASTAT e heparina. A exposição prévia a um antagonista do receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa pode aumentar o risco de desenvolver trombocitopenia [veja *Reações Adversas (6.1)*].

6 REAÇÕES ADVERSAS

6.1 Experiência de Ensaio Clínico

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

No PRISM (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (Inibição do receptor de plaquetas para tratamento da síndrome isquêmica - pacientes limitados por sinais e sintomas instáveis) e RESTORE (Estudo Randomizado de Eficácia do Tirofiban para Resultados e Reestenose) ensaios clínicos, 1.946 pacientes receberam AGGRASTAT em combinação com heparina e 2.002 pacientes receberam AGGRASTAT sozinho por cerca de 3 dias. Quarenta e três por cento da população tinha >65 anos de idade e aproximadamente 30% dos pacientes eram do sexo feminino. Em estudos clínicos com esquema recomendado (bolus de 25 mcg/kg seguido de 0,15 mcg/kg/min infusão de manutenção), AGGRASTAT foi administrado em combinação com aspirina, clopidogrel e heparina ou bivalirudina a mais de 8.000 pacientes por tipicamente ≤ 24 horas. Aproximadamente 30% da população tinha >65 anos de idade e aproximadamente 25% eram do sexo feminino.

Sangramento

Regime PRISM-PLUS

As incidências de sangramento maior e menor usando os critérios TIMI no estudo PRISM-PLUS são mostradas abaixo.

Tabela 2 Sangramento maior e menor TIMI no PRISM-PLUS

Sangramento (Critérios TIMI) ‡ §	PRISM-PLUS (NSTE-ACS)	
	AGGRASTAT* + heparina (N=773)	Heparina sozinha (N=797)
Sangramento Maior	1,4%	0,8%
Sangramento Menor	10,5%	8,0%
Transfusões	4,0%	2,8%

* infusão inicial de 0,4 mcg/kg/min; 0,10 mcg/kg/min infusão de manutenção. ‡

§ Maior = Queda de hemoglobina $>5,0$ g/L com ou sem local identificado, hemorragia intracraniana ou tamponamento cardíaco. Menor = Queda de hemoglobina $>3,0$ g/L com sangramento de um local conhecido, hematúria macroscópica espontânea, hematêmese ou hemoptise.

As taxas de incidência de sangramento maior TIMI em pacientes submetidos a procedimentos percutâneos no PRISM-PLUS são mostradas abaixo.

Tabela 3 Sangramento Maior TIMI Associado a Procedimentos Percutâneos no PRISM-PLUS

	AGGRASTAT + heparina		Heparina sozinha	
	N	%	N	%
Antes dos Procedimentos	773	0,3	797	0,1
Após angiografia	697	1,3	708	0,7
Seguindo PTCA	239	2,5	236	2,2

As taxas de incidência de sangramento maior TIMI em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) no PRISM-PLUS dentro de um dia após a descontinuação de AGGRASTAT foram 17% em AGGRASTAT mais heparina (N=29) e 35% em heparina isolada (N=31).

Regime Recomendado ("Bolus de Alta Dose")

Taxas de sangramentos maiores (incluindo qualquer hemorragia intracraniana, intraocular ou retroperitoneal, sinais clinicamente evidentes de hemorragia associados a uma queda na hemoglobina >3 g/dL ou qualquer queda na hemoglobina em 4g/dL, sangramento que requer transfusão de ≥2U de hemoderivados, sangramento resultando diretamente em morte dentro de 7 dias ou comprometimento hemodinâmico exigindo intervenção) foram consistentes com as taxas observadas em indivíduos que receberam o regime PRISM-PLUS de AGGRASTAT. Houve tendência de maior sangramento no infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) tratados com fibrinolíticos antes da administração de AGGRASTAT usando o regime recomendado durante ICP de resgate.

Sem sangramento

As incidências de eventos adversos não hemorrágicos que ocorreram com uma incidência >1% e numericamente maior do que o controle, independentemente da relação medicamentosa, são mostradas abaixo:

Tabela 4 Reações Adversas Sem Sangramento no PRISM-PLUS

	AGGRASTAT + heparina	Heparina sozinha
	(N=1953) %	(N=1887) %
<i>Corpo como um todo</i>		
Edema/inchaço	2	1
Dor, pélvica	6	5
Reação, vasovagal	2	1
<i>Sistema cardiovascular</i>		
Bradycardia	4	3
Dissecção, artéria coronária	5	4
<i>Sistema musculo-esquelético</i>		
Dor, perna	3	2
<i>Sistema Nervoso/Psiquiátrico</i>		
Tontura	3	2
<i>Pele e Apêndice da Pele</i>		
Sudorese	2	1

Trombocitopenia

Pacientes tratados com AGGRASTAT mais heparina tiveram maior probabilidade de apresentar diminuição na contagem de plaquetas do que aqueles que receberam apenas heparina. Essas diminuições foram reversíveis com a descontinuação de AGGRASTAT. A porcentagem de pacientes com diminuição de plaquetas para <90.000/mm³ foi de 1,5%, em comparação com 0,6% nos pacientes que receberam heparina isolada. A porcentagem de pacientes com diminuição de plaquetas para <50.000/mm³ foi de 0,3%, em comparação com 0,1% dos pacientes que receberam heparina isolada.

6.2 Experiência pós-marketing

As seguintes reações adversas adicionais foram identificadas durante o uso pós-aprovação de AGGRASTAT. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Hipersensibilidade: Reações alérgicas graves, incluindo reações anafiláticas, ocorreram durante o primeiro dia de infusão de AGGRASTAT, durante o tratamento inicial e durante a readministração de AGGRASTAT. Alguns casos foram associados a graves trombocitopenia (contagem de plaquetas <10.000/mm³). Não existe informação disponível sobre a formação de anticorpos contra o tirofiban.

7 INTERAÇÕES DE DROGAS

Uso de trombolíticos, anticoagulantes e outros agentes antiplaquetários

A coadministração de agentes antiplaquetários, trombolíticos, heparina e aspirina aumenta o risco de sangramento.

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Gravidez Categoria B

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O tirofiban demonstrou atravessar a placenta em ratas e coelhas grávidas. Estudos com tirofiban HCl em doses intravenosas de até 5 mg/kg/dia (cerca de 5 e 13 vezes a dose humana diária máxima recomendada para ratos e coelhos, respectivamente, quando comparados com base na área de superfície corporal) não revelaram danos ao feto .

8.3 Mães que amamentam

Não se sabe se o tirofiban é excretado no leite humano. No entanto, níveis significativos de tirofiban demonstraram estar presentes no leite de rato. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de efeitos adversos no lactente, interrompa a amamentação ou descontinue AGGRASTAT.

8.4 Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

8.5 Uso Geriátrico

Do número total de pacientes em estudos clínicos controlados de AGGRASTAT, 43% tinham 65 anos ou mais, enquanto 12% tinham 75 anos ou mais. Com relação à eficácia, o efeito de AGGRASTAT em idosos (≥65 anos) foi semelhante ao observado em pacientes mais jovens (<65 anos). Pacientes idosos recebendo AGGRASTAT com heparina ou heparina isoladamente apresentaram maior incidência de complicações hemorrágicas do que pacientes mais jovens, mas o risco incremental de sangramento em pacientes tratados com AGGRASTAT em combinação com heparina em comparação com o risco em pacientes tratados com heparina isolada foi semelhante, independentemente de era. Nenhum ajuste de dose é recomendado para a população idosa[veja Dosagem e Administração (2)].

8.6 Insuficiência Renal

Pacientes com insuficiência renal moderada a grave apresentam diminuição da depuração plasmática de AGGRASTAT. Reduzir a dosagem de AGGRASTAT em pacientes com insuficiência renal grave[veja Dosagem e Administração (2) e Farmacologia Clínica (12.3)].

A segurança e eficácia de AGGRASTAT não foram estabelecidas em pacientes em hemodiálise.

10 SOBREDOSAGEM

Em estudos clínicos, superdosagem inadvertida com AGGRASTAT ocorreu em doses até 2 vezes a dose recomendada para doses iniciais de infusão. Superdosagem inadvertida ocorreu em doses de até 9,8 vezes a taxa de infusão de manutenção de 0,15 mcg/kg/min.

A manifestação de superdosagem mais frequentemente relatada foi sangramento, principalmente eventos hemorrágicos mucocutâneos menores e sangramento menor nos locais de cateterismo cardíaco[veja Advertências e Precauções (5.1)].

A superdosagem de AGGRASTAT deve ser tratada pela avaliação da condição clínica do paciente e interrupção ou ajuste da infusão do medicamento conforme apropriado.

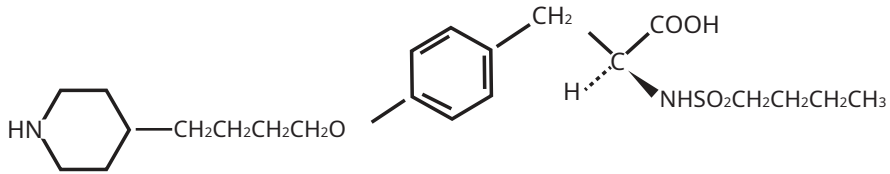
AGGRASTAT pode ser removido por hemodiálise.

11 DESCRIÇÃO

AGGRASTAT contém cloridrato de tirofiban, um antagonista não peptídico daGPreceptor IIb/IIIa, que inibe a agregação plaquetária.

O cloridrato de tirofiban monohidratado é quimicamente descrito como *M*(butilsulfonil)-*O*Monocloridrato de -[4-(4-piperidinil)butil]-L-tirosina monohidratado.

Sua fórmula molecular é C₂₂H₃₆N₂O₅S•HCl•H₂O e sua fórmula estrutural é:



O cloridrato de tirofiban monohidratado é um pó branco a esbranquiçado, não higroscópico, de fluxo livre, com peso molecular de 495,08. É muito pouco solúvel em água.

AGGRASTAT Injection Premixed é fornecido como uma solução estéril em água para injeção, apenas para uso intravenoso, em recipientes plásticos de 100 mL ou 250 mL. Cada 100 mL da injeção intravenosa iso-osmótica pré-misturada contém 5,618 mg de cloridrato de tirofiban monohidratado equivalente a 5 mg de tirofiban (50 mcg/mL) e os seguintes ingredientes inativos: 0,9 g de cloreto de sódio, 54 mg de citrato de sódio dihidratado e 3,2 mg de cítrico ácido anidro. Cada 250 mL da injeção intravenosa iso-osmótica pré-misturada contém 14,045 mg de cloridrato de tirofiban monohidratado equivalente a 12,5 mg de tirofiban (50 mcg/mL) e os seguintes ingredientes inativos: 2,25 g de cloreto de sódio, 135 mg de citrato de sódio dihidratado e 8 mg de cítrico ácido anidro.

O pH da solução varia de 5,5 a 6,5 e pode ter sido ajustado com ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio. O recipiente flexível é fabricado a partir de um plástico multicamada especialmente projetado (PL 2408). Soluções em contato com o recipiente de plástico liberam certos componentes químicos do plástico em quantidades muito pequenas; no entanto, os testes biológicos apoiaram a segurança dos materiais do recipiente de plástico.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA 12.1

Mecanismo de Ação

AGGRASTAT é um antagonista reversível da ligação do fibrinogênio à GPIIb/IIIa receptor, o principal receptor de superfície plaquetária envolvido na agregação plaquetária. Quando administrado por via intravenosa, AGGRASTAT inibe *ex vivo* agregação plaquetária de forma dose-dependente e concentração.

Quando administrado de acordo com o regime PRISM-PLUS de 0,4 mcg/kg/min durante 30 minutos seguido por uma infusão de manutenção de 0,1 mcg/kg/min, >90% de inibição da agregação plaquetária é alcançada ao final da infusão de 30 minutos. Quando dado de acordo com o recomendado regime de 25 mcg/kg seguido por uma infusão de manutenção de 0,15 mcg/kg/min, > 90% de inibição da agregação plaquetária é alcançada em 10 minutos. A inibição da agregação plaquetária é reversível após a interrupção da infusão de AGGRASTAT.

12.2 Farmacodinâmica

AGGRASTAT inibe a função plaquetária, como demonstrado por sua capacidade de inibir *ex vivo* agregação plaquetária induzida por adenosina fosfato (ADP) e prolongar o tempo de sangramento em indivíduos saudáveis e pacientes com doença arterial coronariana. O curso de tempo de inibição é paralelo ao perfil de concentração plasmática da droga.

Após a descontinuação de uma infusão de AGGRASTAT 0,10 mcg/kg/min, *ex vivo* agregação plaquetária retorna ao nível basal em 4 a 8 horas em aproximadamente 90% dos pacientes com doença arterial coronariana. A adição de heparina a este regime não altera significativamente a porcentagem de indivíduos com >70% de inibição da agregação plaquetária (IPA), mas aumenta o tempo médio de sangramento, bem como o número de pacientes com tempos de sangramento prolongados para >30 minutos. Taxas de recuperação de agregação plaquetária semelhantes são observadas após a descontinuação de uma infusão de 0,15 mcg/kg/min.

12.3 Farmacocinética

O tirofiban tem uma meia-vida de aproximadamente 2 horas. É eliminado do plasma em grande parte por excreção renal, com cerca de 65% de uma dose administrada aparecendo na urina e cerca de 25% nas fezes, ambos principalmente como tirofiban inalterado. O metabolismo parece ser limitado.

O tirofiban não se liga fortemente às proteínas plasmáticas e a ligação às proteínas é independente da concentração na faixa de 0,01 a 25 mcg/mL. A fração não ligada no plasma humano é de 35%. O volume de distribuição no estado de equilíbrio do tirofiban varia de 22 a 42 litros.

Em indivíduos saudáveis, a depuração plasmática do tirofiban varia de 213 a 314 mL/min. A depuração renal é responsável por 39 a 69% da depuração plasmática.

Populações Especiais

Não há efeito na depuração do tirofiban por sexo, raça, idade ou insuficiência hepática.

Insuficiência renal

A depuração plasmática do tirofiban é reduzida em cerca de 40% em indivíduos com depuração de creatinina <60 mL/min e >50% em pacientes com depuração de creatinina <30 mL/min, incluindo pacientes que necessitam de hemodiálise [ver *Dosagem e Administração (2)*]. O tirofiban é removido por hemodiálise.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

O potencial carcinogênico de AGGRASTAT não foi avaliado.

Tirofiban HCl foi negativo no *em vitro* mutagênese microbiana e ensaios de mutagênese em células de mamífero V-79. Além disso, não houve evidência de genotoxicidade direta no *em vitro* teste de eluição alcalina e *em vitro* ensaios de aberrações cromossômicas. Não houve indução de aberrações cromossômicas nas células da medula óssea de camundongos machos após a administração de doses intravenosas de até 5 mg de tirofiban/kg (cerca de 3 vezes a dose humana diária máxima recomendada quando comparada com base na área de superfície corporal).

A fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados em estudos com ratos machos e fêmeas que receberam doses intravenosas de tirofiban de até 5 mg/kg/dia (cerca de 5 vezes a dose humana diária máxima recomendada quando comparada com base na área de superfície corporal).

14 ESTUDOS CLÍNICOS

Dois estudos clínicos em larga escala estabeleceram a eficácia do AGGRASTAT no tratamento de pacientes com NSTEMI-ACS (angina instável/IM sem supradesnivelamento do segmento ST). Os dois estudos examinaram AGGRASTAT sozinho e adicionado à heparina, antes e após revascularização coronária percutânea (se indicada) (PRISM-PLUS) e em comparação com heparina em uma população semelhante (PRISM). Esses ensaios são discutidos em detalhes abaixo.

PRISM-PLUS (Inibição do Receptor Plaquetário para Tratamento da Síndrome Isquêmica - Pacientes Limitados por Sinais e Sintomas Instáveis)

No estudo duplo-cego PRISM-PLUS, 1.570 pacientes com NSTEMI-ACS dentro de 12 horas após a entrada no estudo foram randomizados para AGGRASTAT (infusão inicial de 30 minutos de 0,4 mcg/kg/min seguida por uma infusão de manutenção de 0,10 mcg/kg/min) em combinação com heparina (bolus de 5.000U seguido por uma infusão de 1.000 U/h titulada para manter um APTT de aproximadamente 2 vezes o controle) ou à heparina isolada. Todos os pacientes receberam aspirina concomitante, a menos que haja contraindicação. Foram estudados pacientes que foram tratados clinicamente ou submetidos a procedimentos de revascularização. Os pacientes foram submetidos a 48 horas de estabilização médica na terapia medicamentosa do estudo e deveriam ser submetidos a angiografia antes de 96 horas (e, se indicado, angioplastia/aterectomia, continuando com AGGRASTAT e heparina por 12-24 horas após o procedimento). AGGRASTAT e heparina podem ser continuados por até 108 horas.

As exclusões incluíram contraindicações à anticoagulação, insuficiência cardíaca descompensada, contagem de plaquetas <150.000/mm³ e creatinina sérica >2,5 mg/dL. A média de idade da população foi de 63 anos; 32% dos pacientes eram do sexo feminino e aproximadamente metade da população apresentou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Em média, os pacientes receberam AGGRASTAT por 71 horas.

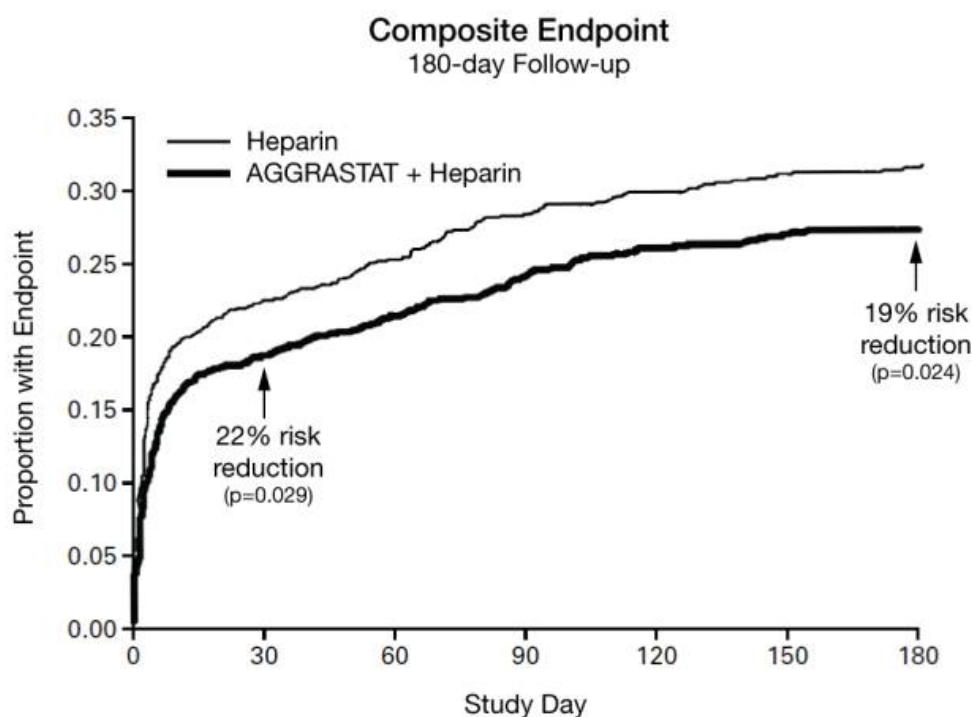
Um terceiro grupo de pacientes foi inicialmente randomizado para AGGRASTAT sozinho (sem heparina). Este braço foi interrompido quando o grupo foi encontrado, em uma análise interina, com maior mortalidade do que os outros dois grupos.

O desfecho primário do estudo foi um composto de isquemia refratária, novos IM e óbito em 7 dias. Houve uma redução de risco de 32% no desfecho primário composto geral. Os componentes do composto foram examinados separadamente e os resultados são mostrados na Tabela 5. Observe que a soma dos componentes individuais pode ser maior que o composto (E seu paciente experimenta vários eventos de componentes, apenas um evento conta para o composto).

Tabela 5 Resultados primários em 7 dias no PRISM-PLUS

Ponto final	AGGRASTAT+ Heparina (n=773)	Heparina (n=797)	Redução de risco	valor p
Morte, novoMI, isquemia refratária em 7 dias	12,9%	17,9%	32%	0,004
Morte	1,9%	1,9%	---	--
MI	3,9%	7,0%	47%	0,006
Isquemia Refratária	9,3%	12,7%	30%	0,023

O benefício observado aos 7 dias foi mantido ao longo do tempo. A redução do risco no desfecho composto em 30 dias e 6 meses é mostrada na curva de Kaplan-Meier abaixo.

**Figura 1. Tempo até o primeiro evento de óbito, novo IAM ou isquemia refratária no PRISM-PLUS**

Uma análise dos resultados por sexo sugere que as mulheres que são medicamente tratadas ou submetidas aPTCA/aterectomia pode receber menos benefíciosAGGRASTAT(limites de confiança de 95% para risco relativo de 0,61-1,74) do que os homens (0,43-0,89) ($p=0,11$). Essa diferença pode ser uma verdadeira diferença de tratamento, o efeito de outras diferenças nesses subgrupos ou uma ocorrência casual.

Aproximadamente 90% dos pacientes do estudo PRISM-PLUS foram submetidos à angiografia coronária e 30% foram submetidos à angioplastia/aterectomia durante os primeiros 30 dias do estudo. A maioria desses pacientes continuou com o medicamento do estudo durante esses procedimentos. AGGRASTAT foi continuado por 12-24 horas (média de 15 horas) após angioplastia/aterectomia. Os efeitos do AGGRASTAT no dia 30 não pareceram diferir entre as subpopulações que receberam ou não PTCA ou CABG, tanto antes quanto após o procedimento.

PRISM (Inibição do Receptor Plaquetário para o Tratamento da Síndrome Isquêmica)

No estudo PRISM, um estudo randomizado, paralelo, duplo-cego, 3.232 pacientes comNSTEMI-ACS destinados a serem tratados sem intervenção coronária foram randomizados para AGGRASTAT (dose inicial de 0,6 mcg/kg/min por 30 minutos seguido de 0,15 mcg/kg/min por 47,5 horas) ou heparina(bolus intravenoso de 5.000 unidades seguido de infusão de 1.000 U/h por 48 horas). A média de idade da população foi de 62 anos; 32% da população era do sexo feminino e 25% apresentavam infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST na apresentação. Trinta por cento não tinham evidência de isquemia cardíaca no ECG. Os critérios de exclusão foram semelhantes ao PRISM-PLUS. O desfecho primário foi o composto

ponto final de isquemia refratária, MI ou morte ao final da infusão de 48 horas da droga. Os resultados são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 Desfechos primários no PRISM – Eventos de Isquemia Cardíaca

Ponto Final Composto (morte, infarto do miocárdio ou isquemia refratária)	AGGRASTAT (n=1616)	Heparina (n=1616)	Risco Redução	valor p
2 dias (fim da infusão da droga)	3,8%	5,6%	33%	0,015
7 dias	10,3%	11,3%	10%	0,33

No estudo PRISM, nenhum efeito adverso de AGGRASTAT na mortalidade em 7 ou 30 dias foi detectado. Este resultado é diferente daquele no estudo PRISM-PLUS, onde o braço que incluiu AGGRASTAT sem heparina (n=345) foi descartado em uma análise interina pelo Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados para aumento da mortalidade em 7 dias.

16 COMO FORNECIDO/ARMAZENAGEM E MANUSEIO

AGGRASTAT Injetável Pré-misturado 5 mg de tirofiban por 100 mL (50 mcg por mL) e 12,5 mg de tirofiban por 250 mL (50 mcg por mL) são soluções límpidas, não conservadas, estéreis pré-misturadas em um veículo iso-osmótico com cloreto de sódio e são fornecidos da seguinte forma:

NDC25208-002-01, recipientes INTRAVIA de dose única de 100 mL (PL 2408 Plástico). **NDC**

25208-002-02, recipientes INTRAVIA de dose única de 250 mL (PL 2408 Plástico).

SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO

Armazene o AGGRASTAT a 25°C (77°F) com variações permitidas entre 15-30°C (59-86°F) (consulte USP Controlled Room Temperature).

Não congele. Proteger da luz durante o armazenamento.

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO PACIENTE

Aconselhe os pacientes a observar atentamente quaisquer sinais de sangramento ou hematomas e a relatar ao seu médico quando ocorrerem.

Aconselhe os pacientes a discutir com seu médico sobre o uso de quaisquer outros medicamentos, incluindo produtos de venda livre ou fitoterápicos antes do uso de AGGRASTAT.

Patente: www.medicure.com/aggrastat/patents

AGGRASTAT é fabricado para:
MEDICURE INTERNATIONAL, INC.

por:
BAXTER HEALTHCARE CORPORATION
Deerfield, Illinois 60015 EUA

Distribuído por:



MEDICURE PHARMA, INC.
Somerset, NJ 08873 EUA
1-800-509-0544

Impresso nos EUA
07-19-72-370

* Marca registrada da Medicure International Inc. ©
2013

Direitos autorais usados sob licença. Todos
os direitos reservados.

Intravia é uma marca registrada da Baxter International Inc.