

TITLE - TIROFIBAN / ZANAFLEX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN SPANISH

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

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar AGGRSTAT® (clorhidrato de tirofiban) de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de AGGRSTAT.

AGGRSTAT® (clorhidrato de tirofiban) inyectable, para uso intravenoso

Aprobación inicial en EE. UU.: 1998

CAMBIOS IMPORTANTES

RECIENTES----- Dosis y Administración (2) 4/2015

----- **INDICACIONES Y USO**----- AGGRSTAT® es un inhibidor de la agregación plaquetaria indicado para reducir la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos (criterio de valoración combinado de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria/procedimiento cardíaco repetido) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administrar por vía intravenosa 25 mcg/kg dentro de los 5 minutos y luego 0,15 mcg/kg/min hasta por 18 horas. En pacientes con depuración de creatinina ≤ 60 ml/min, administre 25 mcg/kg dentro de los 5 minutos y luego 0,075 mcg/kg/min. (2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y

CONCENTRACIONES----- Inyección intravenosa premezclada: 5 mg/100 mL (50 mcg/mL) y 12,5 mg/250 mL (50 mcg/mL) con cloruro de sodio. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de AGGRSTAT. (4)
- Antecedentes de trombocitopenia con exposición previa a AGGRSTAT. (4)
- Sangrado interno activo o antecedentes de diátesis hemorrágica, procedimiento quirúrgico mayor o traumatismo físico grave en el mes anterior. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- AGGRSTAT puede causar hemorragia grave. Si no se puede controlar el sangrado, suspenda AGGRSTAT. (5.1)
- Trombocitopenia: Suspender AGGRSTAT y heparina. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

----- El sangrado es la reacción adversa notificada con mayor frecuencia. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Medicare al 1 800-509-0544 o FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON LA DROGAS

- La coadministración de agentes antiplaquetarios, trombolíticos, heparina o aspirina aumenta el riesgo de hemorragia. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia Renal: Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa. (8.6)

Consulte 17 para obtener INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE

Revisado: 4/2015

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN FORMAS DE**
- 3 DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Riesgo general de sangrado
 - 5.2 Trombocitopenia
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES CON LA DROGAS**
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.3 Madres lactantes
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia Renal
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

diéscis **CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

17 INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

AGGRASTAT está indicado para reducir la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos (criterio de valoración combinado de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria/procedimiento cardíaco repetido) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Administre por vía intravenosa 25 mcg/kg dentro de los 5 minutos y luego 0,15 mcg/kg/min (o 0,075 mcg/kg/min para pacientes con creatinina sérica ≤ 60 ml/min), hasta por 18 horas. Este no es el régimen que se utilizó en los estudios que establecieron la eficacia de AGRASTAT [ver Estudios clínicos (14)].

Las instrucciones por peso y aclaramiento de creatinina se tabulan en la Tabla 1.

Tabla 1 Dosificación por peso y CrCl

Peso (kg)	Dentro de 5 minutos Todos los pacientes (ml)	Tasa de infusión de mantenimiento (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	11.25
129-137	66.5	24	12
138-145	71	25,5	12.75
146-153	75	27	13.5

Instrucciones de administración importantes

1. Para abrir el envase, primero rasgue la sobrecarga de aluminio. El plástico puede ser algo opaco debido a la absorción de humedad durante la esterilización; la opacidad disminuirá gradualmente. Compruebe si hay fugas apretando firmemente la bolsa interior; si se encuentran fugas o se sospecha de esterilidad, se debe desechar la solución. No lo use a menos que la solución sea clara y el sello esté intacto. Suspenda el recipiente de su soporte de ojal, retire el protector de plástico del puerto de salida y coloque un equipo de administración convencional.
2. puede administrar AGRASTAT en la misma línea intravenosa que el sulfato de atropina, la dobutamina, la dopamina, el clorhidrato de epinefrina (HCl), inyección de famotidina, furosemida, lidocaína, clorhidrato de midazolam, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloruro de potasio y clorhidrato de propranolol. No administre AGRASTAT a través de la misma vía IV que el diazepam.
3. No agregue otros medicamentos ni extraiga la solución directamente de la bolsa con una jeringa.
4. No utilice recipientes de plástico en las conexiones en serie; dicho uso puede provocar una embolia gaseosa al extraer aire del primer recipiente si no tiene solución.
5. Deseche cualquier parte no utilizada que quede en la bolsa.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y

CONCENTRACIONES SOLO PARA USO INTRAVENOSO

AGGRASTAT Inyectable Premezclado 5 mg de tirofiban por 100 ml (50 mcg por ml) y 12,5 mg de tirofiban por 250 ml (50 mcg por ml) son soluciones estériles transparentes, sin conservantes, premezcladas en un vehículo isoosmótico con cloruro de sodio.

4 CONTRAINDICACIONES

AGGRASTAT está contraindicado en pacientes con:

- Reacción de hipersensibilidad grave a AGRASTAT (es decir, reacciones anafilácticas) [ver Reacciones adversas (6.2)].
- Antecedentes de trombocitopenia luego de una exposición previa a AGRASTAT [ver Reacciones adversas (6.1)].

• Sangrado interno activo o antecedentes de diátesis hemorrágica, procedimiento quirúrgico mayor o traumatismo físico grave en el mes anterior [ver Reacciones adversas (6.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 5.1

Riesgo general de hemorragia

El sangrado es la complicación más común encontrada durante la terapia con AGRASTAT. La mayoría de las hemorragias asociadas con AGRASTAT ocurren en el sitio de acceso arterial para el cateterismo cardíaco. Minimizar el uso de procedimientos traumáticos o potencialmente traumáticos como punciones arteriales y venosas, inyecciones intramusculares, intubación nasotraqueal, etc.

El uso concomitante de fibrinolíticos, anticoagulantes orales y fármacos antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia.

5.2 Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia profunda con AGRASTAT. Controle los recuentos de plaquetas a partir de las 6 horas posteriores al inicio del tratamiento y diariamente a partir de entonces. Si el recuento de plaquetas desciende a $<90.000/\text{mm}^3$, controle los recuentos de plaquetas para descartar seudotrombocitopenia. Si se confirma la trombocitopenia, suspenda AGRASTAT y la heparina. La exposición previa a un antagonista del receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa puede aumentar el riesgo de desarrollar trombocitopenia [ver Reacciones adversas (6.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

En el PRISM (inhibición del receptor de plaquetas para el tratamiento del síndrome isquémico), PRISM-PLUS (Inhibición del receptor plaquetario para el tratamiento del síndrome isquémico: pacientes limitados por signos y síntomas inestables) y RESTORE (estudio de eficacia aleatorizado de tirofiban para resultados y reestenosis) ensayos, 1946 pacientes recibieron AGRASTAT en combinación con heparina y 2002 pacientes recibieron AGRASTAT solo durante aproximadamente 3 días. El cuarenta y tres por ciento de la población tenía >65 años de edad y aproximadamente el 30% de los pacientes eran mujeres. En estudios clínicos con el régimen recomendado (bolo de 25 mcg/kg seguido de uninfusión de mantenimiento de 0,15 mcg/kg/min), AGRASTAT se administró en combinación con aspirina, clopidogrel y heparina o bivalirudina a más de 8000 pacientes durante típicamente ≤ 24 horas. Aproximadamente el 30% de la población tenía >65 años de edad y aproximadamente el 25% eran mujeres.

Sangrado

Régimen PRISM-PLUS

Las incidencias de sangrado mayor y menor utilizando los criterios TIMI en el estudio PRISM-PLUS se muestran a continuación.

Tabla 2 Hemorragia mayor y menor TIMI en PRISM-PLUS

Sangrado (Criterios TIMI) † §	PRISM-PLUS (SCASEST-SCA)	
	AGRASTAT* + heparina (N=773)	Heparina sola (N=797)
Sangrado mayor	1,4%	0,8%
Sangrado menor	10,5%	8,0%
transfusiones	4,0%	2,8%

* 0,4 mcg/kg/min infusión inicial; Infusión de mantenimiento de 0,10 mcg/kg/min. †

Mayor = Descenso de hemoglobina $> 5,0$ g/L con o sin un sitio identificado, hemorragia intracraneal o taponamiento cardíaco. Menor =

§ Descenso de hemoglobina $>3,0$ g/L con sangrado de un sitio conocido, hematuria macroscópica espontánea, hematemesis o hemoptisis.

A continuación se muestran las tasas de incidencia de hemorragia mayor TIMI en pacientes sometidos a procedimientos percutáneos en PRISM-PLUS.

Tabla 3 Sangrado mayor TIMI asociado con procedimientos percutáneos en PRISM-PLUS

	AGRASTAT + heparina		Heparina sola	
	norte	%	norte	%
Antes de los procedimientos	773	0.3	797	0.1
Después de la angiografía	697	1.3	708	0.7
Siguiendo PTCA	239	2.5	236	2.2

Las tasas de incidencia de hemorragia mayor TIMI en pacientes sometidos a cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG) en PRISM-PLUS dentro del día posterior a la interrupción de AGRASAT fueron 17 % con AGRASAT más heparina (N=29) y 35 % con heparina sola (N=31).

Régimen recomendado ("Bolo de dosis alta")

Tasas de hemorragias mayores (incluyendo cualquier hemorragia intracranial, intraocular o retroperitoneal, signos clínicamente evidentes de hemorragia asociados con una caída de hemoglobina de >3 g/dl o cualquier caída de hemoglobina de 4 g/dl, hemorragia que requiere transfusión de ≥2U de hemoderivados, sangrado que resultó directamente en la muerte dentro de los 7 días o compromiso hemodinámico que requirió intervención) fueron consistentes con las tasas observadas en sujetos a los que se les administró el régimen PRISM-PLUS de AGRASAT. Hubo una tendencia hacia un mayor sangrado en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST(STEMI) tratados con fibrinolíticos antes de la administración de AGRASAT utilizando el régimen recomendado durante la ICP de rescate.

sin sangrado

A continuación se muestran las incidencias de eventos adversos no hemorrágicos que ocurrieron con una incidencia >1 % y numéricamente más alta que el control, independientemente de la relación con el fármaco:

Tabla 4 Reacciones adversas no hemorrágicas en PRISM-PLUS

	AGRASTAT + heparina (N=1953) %	Heparina sola (N=1887) %
<i>cuerpo como un todo</i>		
Edema/hinchazón	2	1
Dolor pélvico	6	5
Reacción, vasovagal	2	1
<i>Sistema cardiovascular</i>		
bradicardia	4	3
Diseción, arteria coronaria	5	4
<i>Sistema musculoesquelético</i>		
dolor, pierna	3	2
<i>Sistema Nervioso/Psiquiátrico</i>		
Mareo	3	2
<i>Apéndice de piel y piel</i>		
Transpiración	2	1

Trombocitopenia

Los pacientes tratados con AGRASAT más heparina fueron más propensos a experimentar disminuciones en los recuentos de plaquetas que los que recibieron heparina sola. Estas disminuciones fueron reversibles al suspender AGRASAT. El porcentaje de pacientes con una disminución de plaquetas a <90.000/mm³ fue del 1,5 %, en comparación con el 0,6 % en los pacientes que recibieron heparina sola. El porcentaje de pacientes con descenso de plaquetas a <50.000/mm³ fue del 0,3%, frente al 0,1% de los pacientes que recibieron heparina sola.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de AGRASAT. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Hipersensibilidad: Se han producido reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas, durante el primer día de infusión de AGRASAT, durante el tratamiento inicial y durante la readministración de AGRASAT. Algunos casos se han asociado con graves trombocitopenia (recuento de plaquetas <10.000/mm³). No se dispone de información sobre la formación de anticuerpos contra tirofiban.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Uso de trombolíticos, anticoagulantes y otros agentes antiplaquetarios

La coadministración de agentes antiplaquetarios, trombolíticos, heparina y aspirina aumenta el riesgo de hemorragia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría B

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tirofiban atraviesa la placenta en ratas y conejas preñadas. Los estudios con clorhidrato de tirofiban en dosis intravenosas de hasta 5 mg/kg/día (alrededor de 5 y 13 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos para ratas y conejos, respectivamente, en comparación con el área de superficie corporal) no revelaron daño al feto. .

8.3 Madres lactantes

No se sabe si tirofiban se excreta en la leche humana. Sin embargo, se demostró la presencia de niveles significativos de tirofiban en la leche de rata. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de efectos adversos en el lactante, suspenda la lactancia o suspenda AGRASTAT.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos controlados de AGRASTAT, el 43 % tenía 65 años o más, mientras que el 12 % tenía 75 años o más. Con respecto a la eficacia, el efecto de AGRASTAT en ancianos (≥ 65 años) fue similar al observado en pacientes más jóvenes (< 65 años). Los pacientes de edad avanzada que recibieron AGRASTAT con heparina o heparina sola tuvieron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que los pacientes más jóvenes, pero el riesgo incremental de hemorragia en pacientes tratados con AGRASTAT en combinación con heparina en comparación con el riesgo en pacientes tratados con heparina sola fue similar independientemente de edad. No se recomienda ajuste de dosis para la población anciana [ver *Dosis y Administración (2)*].

8.6 Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave tienen una disminución del aclaramiento plasmático de AGRASTAT. Reducir la dosis de AGRASTAT en pacientes con insuficiencia renal grave [consulte *Posología y administración (2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AGRASTAT en pacientes en hemodiálisis.

10 SOBREDOSIS

En ensayos clínicos, ocurrió una sobredosis inadvertida con AGRASTAT en dosis de hasta 2 veces la dosis recomendada para las dosis de infusión iniciales. Se produjo una sobredosis inadvertida en dosis de hasta 9,8 veces la velocidad de infusión de mantenimiento de 0,15 mcg/kg/min.

La manifestación de sobredosis notificada con más frecuencia fue hemorragia, principalmente hemorragias mucocutáneas menores y hemorragias menores en los sitios de cateterismo cardíaco. [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

La sobredosis de AGRASTAT debe tratarse mediante la evaluación del estado clínico del paciente y el cese o ajuste de la infusión del fármaco según corresponda.

AGRASTAT puede eliminarse mediante hemodiálisis.

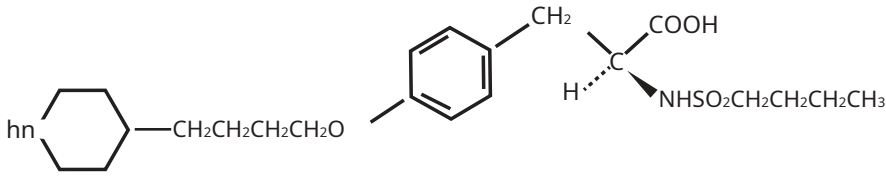
11 DESCRIPCIÓN

AGRASTAT contiene clorhidrato de tirofiban, un antagonista no peptídico de las plaquetas. médico de cabecera Receptor IIb/IIIa, que inhibe la agregación plaquetaria.

El monohidrato de clorhidrato de tirofiban se describe químicamente como *nor*(butilsulfonilo)-*O*-[4-(4-piperidinil)butil]-L-tirosina monoclhidrato monohidrato.

Su fórmula molecular es C₂₂H₃₆N₂O₅S•HCl•H₂O y su fórmula estructural es:

• HCl • H₂O



El hidrocloreto de tirofiban monohidrato es un polvo de flujo libre, no higroscópico, de color blanco a blanquecino, con un peso molecular de 495,08. Es muy poco soluble en agua.

AGRASTAT Inyectable Premezclado se suministra como una solución estéril en agua para inyección, solo para uso intravenoso, en recipientes de plástico de 100 ml o 250 ml. Cada 100 ml de la inyección intravenosa isoosmótica premezclada contiene 5,618 mg de monohidrato de clorhidrato de tirofiban equivalente a 5 mg de tirofiban (50 mcg/ml) y los siguientes ingredientes inactivos: 0,9 g de cloruro de sodio, 54 mg de citrato de sodio dihidrato y 3,2 mg de ácido cítrico. ácido anhidro. Cada 250 ml de la inyección intravenosa isoosmótica premezclada contiene 14,045 mg de monohidrato de clorhidrato de tirofiban equivalente a 12,5 mg de tirofiban (50 mcg/ml) y los siguientes ingredientes inactivos: 2,25 g de cloruro de sodio, 135 mg de citrato de sodio dihidrato y 8 mg de ácido cítrico. ácido anhidro.

El pH de la solución oscila entre 5,5 y 6,5 y puede haber sido ajustado con ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio. El contenedor flexible está fabricado con un plástico multicapa especialmente diseñado (PL 2408). Las soluciones en contacto con el recipiente de plástico filtran ciertos componentes químicos del plástico en cantidades muy pequeñas; sin embargo, las pruebas biológicas respaldaron la seguridad de los materiales de los envases de plástico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA 12.1

Mecanismo de acción

AGRASTAT es un antagonista reversible de la unión del fibrinógeno al GPIIb/IIIa receptor, el principal receptor de la superficie plaquetaria implicado en la agregación plaquetaria. Cuando se administra por vía intravenosa, AGRSTAT inhibe *ex-vivo* agregación plaquetaria de forma dependiente de la dosis y la concentración.

Cuando se administra de acuerdo con el régimen PRISM-PLUS de 0,4 mcg/kg/min durante 30 minutos seguido de una infusión de mantenimiento de 0,1 mcg/kg/min, se logra una inhibición de la agregación plaquetaria >90 % al final de la infusión de 30 minutos. Cuando se da de acuerdo con el recomendadorégimen de 25 mcg/kg seguido de una infusión de mantenimiento de 0,15 mcg/kg/min, se alcanza una inhibición >90% de la agregación plaquetaria en 10 minutos. La inhibición de la agregación plaquetaria es reversible después de suspender la infusión de AGRASTAT.

12.2 Farmacodinámica

AGRASTAT inhibe la función plaquetaria, como lo demuestra su capacidad para inhibir *ex-vivo* agregación plaquetaria inducida por fosfato de adenosina (ADP) y prolonga el tiempo de sangrado en sujetos sanos y pacientes con enfermedad arterial coronaria. El curso temporal de la inhibición es paralelo al perfil de concentración plasmática del fármaco.

Después de interrumpir una infusión de AGRASTAT 0,10 mcg/kg/min, *ex-vivo* agregación plaquetaria vuelve casi al valor inicial en 4 a 8 horas en aproximadamente el 90 % de los pacientes con arteriopatía coronaria. La adición de heparina a este régimen no altera significativamente el porcentaje de sujetos con >70% de inhibición de la agregación plaquetaria (IPA), pero sí aumenta el tiempo de sangrado promedio, así como el número de pacientes con tiempos de sangrado prolongados a >30 minutos. Se observan tasas similares de recuperación de la agregación plaquetaria después de la interrupción de una infusión de 0,15 mcg/kg/min.

12.3 Farmacocinética

Tirofiban tiene una vida media de aproximadamente 2 horas. Se elimina del plasma en gran parte por excreción renal, aproximadamente el 65% de una dosis administrada aparece en la orina y aproximadamente el 25% en las heces, ambos en gran parte como tirofiban sin cambios. El metabolismo parece ser limitado.

Tirofiban no se une mucho a las proteínas plasmáticas y la unión a proteínas es independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 mcg/mL. La fracción libre en el plasma humano es del 35%. El volumen de distribución en estado estacionario de tirofiban oscila entre 22 y 42 litros.

En sujetos sanos, el aclaramiento plasmático de tirofiban oscila entre 213 y 314 ml/min. El aclaramiento renal representa del 39 al 69% del aclaramiento plasmático.

Poblaciones Especiales

No hay efecto sobre la depuración de tirofiban por sexo, raza, edad o insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático de tirofiban se reduce alrededor del 40 % en sujetos con aclaramiento de creatinina <60 ml/min y >50 % en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, incluidos los pacientes que requieren hemodiálisis[ver *Dosis y Administración (2)*]. Tirofiban se elimina por hemodiálisis.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de AGRASTAT.

Tirofiban HCl fue negativo en *in vitro* ensayos de mutagénesis microbiana y mutagénesis de células de mamífero V-79. Además, no hubo evidencia de genotoxicidad directa en *in vitro* elución alcalina y *in vitro* ensayos de aberraciones cromosómicas. No hubo inducción de aberraciones cromosómicas en las células de la médula ósea de ratones machos después de la administración de dosis intravenosas de hasta 5 mg de tirofiban/kg (alrededor de 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en comparación con el área de superficie corporal).

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en estudios con ratas macho y hembra que recibieron dosis intravenosas de tirofiban de hasta 5 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en comparación con el área de superficie corporal).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Dos estudios clínicos a gran escala establecieron la eficacia de AGRASTAT en el tratamiento de pacientes con NSTEMI/IA (angina inestable/IM sin elevación del ST). Los dos estudios examinaron AGRASTAT solo y agregado a heparina, antes y después de la revascularización coronaria percutánea (si está indicada) (PRISM-PLUS) y en comparación con heparina en una población similar (PRISM). Estos ensayos se discuten en detalle a continuación.

PRISM-PLUS (Inhibición del receptor plaquetario para el tratamiento del síndrome isquémico: pacientes limitados por signos y síntomas inestables)

En el ensayo doble ciego PRISM-PLUS, 1570 pacientes con NSTEMI/IA dentro de las 12 horas posteriores a la entrada en el estudio fueron aleatorizados para recibir AGRASTAT (infusión inicial de 30 minutos de 0,4 mcg/kg/min seguida de una infusión de mantenimiento de 0,10 mcg/kg/min) en combinación con heparina (bolo de 5000U seguida de una infusión de 1.000 U/h titulada para mantener un TTPA de aproximadamente 2 veces el control) o a la heparina sola. Todos los pacientes recibieron aspirina concomitante a menos que estuviera contraindicado. Se estudiaron pacientes que fueron manejados médicamente o que fueron sometidos a procedimientos de revascularización. Los pacientes se sometieron a 48 horas de estabilización médica con la terapia farmacológica del estudio y debían someterse a una angiografía antes de las 96 horas (y, si estaba indicada, a una angioplastia/aterectomía, mientras continuaban con AGRASTAT y heparina durante 12 a 24 horas después del procedimiento). AGRASTAT y heparina pueden continuarse hasta por 108 horas.

Las exclusiones incluyeron contraindicaciones a la anticoagulación, insuficiencia cardíaca descompensada, recuento de plaquetas <150.000/mm³ y creatinina sérica >2,5 mg/dl. La edad media de la población fue de 63 años; El 32% de los pacientes eran mujeres y aproximadamente la mitad de la población presentó infarto de miocardio sin elevación del ST. En promedio, los pacientes recibieron AGRASTAT durante 71 horas.

Un tercer grupo de pacientes se aleatorizó inicialmente para recibir AGRASTAT solo (sin heparina). Este brazo se detuvo cuando se encontró que el grupo, en una revisión provisional, tenía una mortalidad mayor que los otros dos grupos.

El criterio principal de valoración del estudio fue una combinación de isquemia refractaria, nueva MI y muerte dentro de los 7 días. Hubo una reducción del riesgo del 32 % en el criterio de valoración principal compuesto general. Los componentes del compuesto fueron examinados por separado y los resultados se muestran en la Tabla 5. Tenga en cuenta que la suma de los componentes individuales puede ser mayor que el compuesto (Si un paciente experimenta múltiples eventos componentes, solo un evento cuenta para el compuesto).

Tabla 5 Resultados primarios a los 7 días en PRISM-PLUS

punto final	AGRASTAT+	heparina	La reducción de riesgos	valor p
	heparina (n=773)	(n=797)		
Muerte, nuevoMI, yisquemia refractaria a los 7 días	12,9%	17,9%	32%	0.004
Muerte	1,9%	1,9%	---	--
MI	3,9%	7,0%	47%	0.006
Isquemia refractaria	9,3%	12,7%	30%	0.023

El beneficio observado a los 7 días se mantuvo en el tiempo. La reducción del riesgo en el criterio de valoración compuesto a los 30 días y 6 meses se muestra en la siguiente curva de Kaplan-Meier.

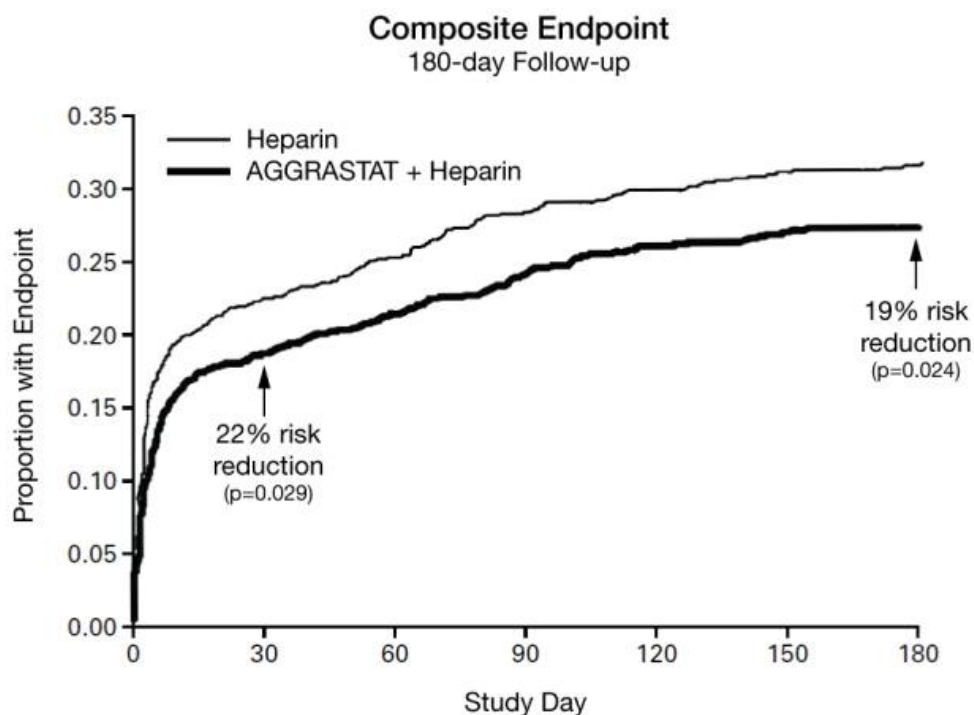


Figura 1. Tiempo hasta el primer evento de muerte, nuevo IM o isquemia refractaria en PRISM-PLUS

Un análisis de los resultados por sexo sugiere que las mujeres que son manejadas médicamente o que se someten aACTP/aterectomía puede recibir menos beneficio deAGRASTATO(límites de confianza del 95% para el riesgo relativo de 0,61-1,74) que los hombres (0,43-0,89) (p=0,11). Esta diferencia puede ser una verdadera diferencia de tratamiento, el efecto de otras diferencias en estos subgrupos o una ocurrencia fortuita.

Aproximadamente el 90 % de los pacientes del estudio PRISM-PLUS se sometieron a una angiografía coronaria y al 30 % a una angioplastia/aterectomía durante los primeros 30 días del estudio. La mayoría de estos pacientes continuaron con el fármaco del estudio durante estos procedimientos. AGRASAT se continuó durante 12 a 24 horas (promedio de 15 horas) después de la angioplastia/aterectomía. Los efectos de AGRASAT en el día 30 no parecieron diferir entre las subpoblaciones que recibieron o no PTCA o CABG, tanto antes como después del procedimiento.

PRISM (Inhibición del receptor plaquetario para el tratamiento del síndrome isquémico)

En el estudio PRISM, un estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego, 3232 pacientes conEl SCAEST destinado a ser tratado sin intervención coronaria se aleatorizó a AGRASAT (dosis inicial de 0,6 mcg/kg/min durante 30 minutos seguida de 0,15 mcg/kg/min durante 47,5 horas) o heparina(Bolo intravenoso de 5000 unidades seguido de una infusión de 1000 U/h durante 48 horas). La edad media de la población fue de 62 años; El 32 % de la población eran mujeres y el 25 % presentaban infarto de miocardio sin elevación del segmento ST en el momento de la presentación. Treinta por ciento no tenía evidencia ECG de isquemia cardíaca. Los criterios de exclusión fueron similares a PRISM-PLUS. El punto final primario fue el compuesto

punto final de isquemia refractaria, IMO muerte al final de la infusión de fármaco de 48 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 Resultados primarios en PRISM – Eventos de isquemia cardíaca

Punto final compuesto (muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria)	AGRASTAT (n=1616)	heparina (n=1616)	Riesgo Reducción	valor p
2 Días (fin de la infusión del fármaco)	3,8%	5,6%	33%	0.015
7 Días	10,3%	11,3%	10%	0.33

En el estudio PRISM, no se detectaron efectos adversos de AGRASTAT sobre la mortalidad a los 7 o 30 días. Este resultado es diferente al del estudio PRISM-PLUS, en el que el grupo que incluía AGRASTAT sin heparina (n=345) se abandonó en un análisis intermedio realizado por el Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos por aumento de la mortalidad a los 7 días.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

AGGRASTAT Inyectable Premezclado 5 mg de tirofiban por 100 ml (50 mcg por ml) y 12,5 mg de tirofiban por 250 ml (50 mcg por ml) son soluciones transparentes, sin conservantes, estériles, premezcladas en un vehículo isoosmótico con cloruro de sodio, y se suministran de la siguiente manera:

CDN25208-002-01, envases INTRAVIA monodosis de 100 mL (PL 2408 Plástico). **CDN**

25208-002-02, envases INTRAVIA monodosis de 250 mL (PL 2408 Plástico).

SOLO PARA USO INTRAVENOSO

Almacene AGRASTAT a 25 °C (77 °F) con variaciones permitidas entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada de la USP).

No congelar. Proteger de la luz durante el almacenamiento.

17 INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE

Aconseje a los pacientes que estén atentos a cualquier signo de sangrado o hematoma y que informen a su proveedor de atención médica cuando ocurran.

Aconseje a los pacientes que hablen con su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento, incluidos los de venta libre o los productos a base de hierbas antes del uso de AGRASTAT.

Patente: www.medicure.com/aggrastat/patents

AGRASTAT está fabricado para:
MEDICURA INTERNACIONAL, INC.

por:
BAXTER HEALTHCARE CORPORATION
Deerfield, Illinois 60015 EE. UU.

DISTRIBUIDO por:



MEDICURE PHARMA, INC.

Somerset, Nueva Jersey 08873 EE. UU.

1-800-509-0544

Impreso en EE. UU.
07-19-72-370

* Marca registrada de Medicure International Inc. ©
2013

Copyright utilizado bajo licencia.
Reservados todos los derechos.

Intravia es una marca registrada de Baxter International Inc.