

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

AGRASTAT^{®*} 0,05 mg/ml, solución para perfusión intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para perfusión intravenosa contiene 56 microgramos de tirofiban hidrocloreto monohidrato que equivalen a 50 microgramos de tirofiban.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión intravenosa.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AGRASTAT está indicado en la prevención del infarto de miocardio precoz en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q 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 ACTP precoz (véase también 4.2. Posología y forma de administración y 5.1. Propiedades farmacodinámicas).

AGRASTAT está destinado a ser utilizado con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.

4.2 Posología y forma de administración

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

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 bolus intravenoso de 5.000 unidades (U) simultáneamente con el inicio del tratamiento con AGRASTAT, seguida de alrededor de 1.000 U/h, con ajuste en función del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), que debe ser alrededor del doble del valor normal) y AAS (véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio PRISM-PLUS) a menos que esté contraindicado.

* en lo sucesivo, AGRASTAT significa AGRASTAT solución para perfusión intravenosa.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos (véase también 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia renal grave

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), hay que reducir la dosis de AGRASTAT en un 50 % (véase también 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Se proporciona la siguiente tabla como guía para el ajuste de la dosis en función del peso.

| Peso del paciente (kg) | Mayoría de los pacientes | | Insuficiencia renal grave | |
|------------------------|---|--|---|--|
| | Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h) | Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h) | Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h) | Velocidad de perfusión de mantenimiento (ml/h) |
| 30-37 | 16 | 4 | 8 | 2 |
| 38-45 | 20 | 5 | 10 | 3 |
| 46-54 | 24 | 6 | 12 | 3 |
| 55-62 | 28 | 7 | 14 | 4 |
| 63-70 | 32 | 8 | 16 | 4 |
| 71-79 | 36 | 9 | 18 | 5 |
| 80-87 | 40 | 10 | 20 | 5 |
| 88-95 | 44 | 11 | 22 | 6 |
| 96-104 | 48 | 12 | 24 | 6 |
| 105-112 | 52 | 13 | 26 | 7 |
| 113-120 | 56 | 14 | 28 | 7 |
| 121-128 | 60 | 15 | 30 | 8 |
| 129-137 | 64 | 16 | 32 | 8 |
| 138-145 | 68 | 17 | 34 | 9 |
| 146-153 | 72 | 18 | 36 | 9 |

Comienzo y duración del tratamiento con AGRASTAT

El tratamiento con AGRASTAT debe iniciarse de modo óptimo en las 12 horas siguientes al último episodio de angina. La duración recomendada debe ser de al menos 48 horas. Puede continuarse la perfusión de AGRASTAT y de heparina no fraccionada durante la angiografía coronaria, y debe mantenerse al menos durante 12 horas, y no más de 24 horas, después de la angioplastia/aterectomía. Una vez que el paciente esté clínicamente estable y el médico a cargo no tenga programado ningún procedimiento de intervención coronaria, debe suspenderse la perfusión. La duración completa del tratamiento no debe exceder de 108 horas.

Tratamiento concomitante (heparina no fraccionada y AAS)

El tratamiento con heparina no fraccionada se inicia con un bolus intravenoso de 5.000 U, y continúa con una perfusión de mantenimiento de 1.000 U/h. La dosis de heparina se titula para mantener un TTPA de alrededor del doble del valor normal.

A menos que esté contraindicado, todos los pacientes deben recibir AAS por vía oral antes de comenzar el tratamiento con AGRASTAT (véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio PRISM-PLUS). Esta medicación debe continuarse al menos mientras dure la perfusión de AGRASTAT.

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

Instrucciones de uso

No extraer la solución directamente del recipiente con una jeringa.

Indicaciones para el uso de los recipientes IntraVia**

Para abrir: Rasgar la bolsa laminada externa o la cubierta de plástico antipolvo de la parte inferior en la hendidura y extraer el recipiente IntraVia **. Puede observarse cierta opacidad del plástico a causa de la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal, y no influye en la calidad ni en la seguridad de la solución. La opacidad disminuirá gradualmente. Comprobar si existen microfugas comprimiendo firmemente la bolsa interior. Si se aprecian fugas, desechar la solución, ya que puede estar alterada la esterilidad.

No utilizar a menos que la solución esté transparente y el cierre intacto.

No añadir medicación suplementaria ni extraer directamente la solución de la bolsa con una jeringa.

PRECAUCIÓN: No utilizar recipientes de plástico en conexiones en serie, ya que puede causarse una embolia aérea a causa de la extracción de aire residual del recipiente primario antes de que se complete la administración del líquido del recipiente secundario.

Preparación para la administración

1. Colgar el recipiente en el soporte.
2. Retirar el protector de plástico de la vía de salida en la parte inferior del recipiente.
3. Acoplar el equipo de administración. Consultar las instrucciones completas que acompañan al equipo.

Usar de acuerdo con la tabla de dosificación anterior.

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

AGRASTAT 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.

4.3 Contraindicaciones

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

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

** Marca registrada de Baxter International, Inc.

- Antecedente de ictus en los 30 días previos o cualquier antecedente de ictus hemorrágico.
- Enfermedad intracraneal conocida (p. ej., neoplasias, malformaciones arteriovenosas, aneurismas).
- Hemorragia activa o reciente (dentro de los 30 días previos al tratamiento) clínicamente relevante (p. ej., hemorragia gastrointestinal).
- Hipertensión maligna.
- Traumatismo importante o intervención de cirugía mayor en las últimas seis semanas.
- Trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$) o alteraciones de la función plaquetaria.
- Alteraciones de la coagulación (p. ej., tiempo de protrombina $> 1,3$ veces de lo normal, o CIN (Cociente Internacional Normalizado) $> 1,5$).
- Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Hay limitada experiencia sobre la administración concomitante de AGRASTAT con enoxaparina (véase también 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La administración concomitante de AGRASTAT con enoxaparina se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos hemorrágicos cutáneos y bucales, pero no de hemorragias TIMI^{***}, cuando se compara con la administración concomitante de AGRASTAT y heparina no fraccionada. No se puede excluir un elevado riesgo de acontecimientos hemorrágicos graves asociado con la administración concomitante de AGRASTAT y enoxaparina, especialmente en pacientes a los que se administró heparina no fraccionada adicional junto a arteriografía y/o intervenciones coronarias percutáneas. 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.

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

- Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada, biopsia de órganos o litotricia en las 2 últimas semanas.
- Traumatismo grave o cirugía mayor > 6 semanas pero < 3 meses antes.
- Úlcera péptica activa en los 3 últimos meses.
- Hipertensión no controlada ($> 180/110$ mm Hg).
- Pericarditis aguda.
- Vasculitis activa o antecedentes de ella.
- Sospecha de disección aórtica.
- Retinopatía hemorrágica.

*** Las hemorragias TIMI importantes se definen como una reducción de la hemoglobina > 50 g/l con o sin origen identificado, hemorragia intracraneal o taponamiento cardíaco. Las hemorragias TIMI menores se definen como una reducción de la hemoglobina > 30 g/l pero ≤ 50 g/l con hemorragia de origen conocido o hematuria macroscópica espontánea, hematómesis o hemoptisis. Se define TIMI "pérdida sin origen" como una reducción de la hemoglobina > 40 g/l pero < 50 g/l sin origen de hemorragia identificado.

- Sangre oculta en heces o hematuria.
- Tratamiento trombolítico (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Utilización simultánea de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia en grado importante (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No existe experiencia terapéutica con tirofiban hidrocloreto en pacientes en los que está indicado tratamiento trombolítico (p. ej., infarto de miocardio transmural agudo con ondas Q patológicas nuevas o segmentos ST elevados o bloqueo de rama izquierda en el ECG). En consecuencia, no se recomienda el uso de tirofiban hidrocloreto en estas circunstancias.

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

Se dispone de datos limitados sobre la eficacia en pacientes sometidos inmediatamente a ACTP.

No existe experiencia terapéutica con AGRASTAT en niños, por lo que no se recomienda su uso pediátrico.

Otras notas y medidas precautorias

No existen datos suficientes respecto a la readministración de AGRASTAT.

Durante el tratamiento con AGRASTAT, hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de posibles hemorragias. Si fuera necesario tratar una hemorragia, debe considerarse la suspensión de AGRASTAT (véase también 4.9 Sobredosis). En casos de hemorragia importante o incontrolable, debe suspenderse de inmediato la administración de tirofiban hidrocloreto.

AGRASTAT debe utilizarse con especial precaución en los procesos y grupos de pacientes siguientes:

- Hemorragias recientes clínicamente relevantes (menos de un año).
- Punción de un vaso no compresible en las 24 horas anteriores a la administración de AGRASTAT.
- Intervención epidural reciente (incluyendo punción lumbar y anestesia raquídea).
- Insuficiencia cardíaca aguda o crónica grave.
- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia hepática leve o moderada.
- Recuento de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$, antecedentes de coagulopatía o alteración de la función plaquetaria o trombocitopenia.
- Concentración de hemoglobina inferior a 11 g/dl o hematocrito $< 34 \%$.

Hay que tener una especial precaución durante la administración concomitante de ticlopidina, clopidogrel, adenosina, dipyridamol, sulfpirazona y prostaciclina.

Pacientes ancianos, mujeres y pacientes de bajo peso corporal

Los pacientes ancianos y las mujeres mostraron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que los más jóvenes o los varones, respectivamente. Los pacientes con bajo peso corporal presentaron una mayor incidencia de hemorragia que los de mayor peso corporal. Por estas razones, AGRASTAT debe administrarse con precaución en estos pacientes, y hay que vigilar cuidadosamente el efecto de la heparina.

Insuficiencia renal

Hay pruebas procedentes de ensayos clínicos de que el riesgo de sangrado aumenta con el descenso del aclaramiento de creatinina, con la consiguiente reducción del aclaramiento plasmático de tirofiban. Por lo tanto, hay que controlar cuidadosamente la aparición de hemorragias en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) durante el tratamiento con AGRASTAT, así como el efecto de la heparina. En los casos de insuficiencia renal grave, debe reducirse la dosis de AGRASTAT (véase 4.2 Posología y forma de administración).

Vía en la arteria femoral

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

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

Cuidados generales de enfermería

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

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 reexposición (véase también 4.8 Reacciones adversas). Si el recuento plaquetario cae por debajo de $90.000/\text{mm}^3$, se realizarán más recuentos plaquetarios para excluir una pseudotrombocitopenia. Si se confirma una trombocitopenia, debe interrumpirse el tratamiento con AGRASTAT y heparina. Hay que vigilar a los pacientes por si aparecen hemorragias, y tratarlas en caso necesario (véase también 4.9 Sobredosis).

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 (véase también 4.2 Posología y forma de administración). 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Con el uso concomitante de AGRASTAT, heparina no fraccionada y AAS se observó una mayor incidencia de hemorragia que cuando se administraron heparina no fraccionada y AAS juntas (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo, y 4.8 Reacciones adversas).

AGRASTAT prolongó el tiempo de hemorragia, pero la administración conjunta de AGRASTAT y ticlopidina no afectó adicionalmente al tiempo de hemorragia.

El uso concomitante de warfarina con AGRASTAT más heparina se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia.

No se recomienda AGRASTAT en el tratamiento trombolítico - concomitante o menos de 48 horas antes de la administración de tirofibrán hidrocloreuro o el uso concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia en grado importante (p. ej., anticoagulantes orales, otros inhibidores de la GP IIb/IIIa administrados por vía parenteral, soluciones de dextrano). No hay suficiente experiencia con el uso de tirofibrán hidrocloreuro en estos trastornos; sin embargo, se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al tirofibrán hidrocloreuro. Los estudios en animales proporcionan una información limitada con respecto a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto y el desarrollo posnatal. AGRASTAT no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se conoce si AGRASTAT se excreta en la leche materna, pero se sabe que se excreta en la leche de la rata. Debido a los posibles efectos adversos sobre el niño lactante, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos sobre si AGRASTAT deteriora la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Sangrado

El sangrado es el acontecimiento adverso más frecuente relacionado causalmente con AGRASTAT (utilizado conjuntamente con heparina no fraccionada y AAS), generalmente de intensidad leve.

En el estudio PRISM-PLUS, la incidencia global de hemorragia mayor según los criterios TIMI (definida como una reducción de la hemoglobina > 50 g/l con o sin origen identificado, hemorragia intracraneal o taponamiento cardiaco) en los pacientes tratados con AGRASTAT en combinación con heparina no fue estadísticamente superior que en el grupo control. La incidencia de hemorragia mayor según los criterios TIMI fue del 1,4 % en el grupo de AGRASTAT en combinación con heparina y del 0,8 % en el grupo control (que recibió heparina). La incidencia de hemorragia menor según los criterios TIMI (definida como una reducción de la hemoglobina > 30 g/l con origen identificado, hematuria macroscópica espontánea, hematemesis o hemoptisis) fue del 10,5 % en el grupo de AGRASTAT en combinación con heparina y del 8,0 % en el grupo control. No hubo comunicaciones de hemorragia intracraneal en el grupo de AGRASTAT en combinación con heparina ni en el grupo control. La incidencia de hemorragia retroperitoneal comunicada en el grupo de AGRASTAT en combinación con heparina fue del 0,0 %, y del 0,1 % en el grupo control. El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión (concentrado de hematíes, plasma fresco congelado, crioprecipitados en sangre entera o plaquetas) fue del 4,0 % en el grupo de AGRASTAT y del 2,8 % en el grupo control.

La administración de AGRASTAT con heparina no fraccionada y AAS se asoció con sangrado gastrointestinal, hemorroidal y postoperatorio, epistaxis, encías sangrantes o dermatorragia superficial, así como hemorragia por rebosamiento (hematoma) en las zonas de punción vascular (como en el caso de pruebas con catéter cardiaco), significativamente más a menudo que la administración de heparina no fraccionada y AAS solamente.

Reacciones adversas asociadas no hemorrágicas

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia mayor del 1 %) asociadas con la administración concomitante de AGRASTAT y heparina, además del sangrado, fueron las náuseas (1,7 %), fiebre (1,5 %) y cefalea (1,1 %); la incidencia de estos tres acontecimientos en el grupo control fue del 1,4 %, 1,1 % y 1,2 %, respectivamente.

La incidencia de reacciones adversas no hemorrágicas fue mayor en las mujeres (en comparación con los varones) y los pacientes ancianos (en comparación con los pacientes más jóvenes). Sin embargo, las incidencias de reacciones adversas de tipo no hemorrágico en estos pacientes fueron comparables entre los grupos tratados con AGRASTAT más heparina y con heparina solamente.

[Frecuentes: (>1/100, <1/10)]

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:

Frecuentes: cefalea

Trastornos digestivos:

Frecuentes: náuseas

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: fiebre

Pruebas complementarias

Los cambios analíticos asociados más frecuentemente con AGRASTAT se relacionaron con el sangrado: disminución de la hemoglobina y hematocrito y una mayor ocurrencia de sangre oculta en orina y heces.

Ocasionalmente, se observó una caída aguda del recuento de plaquetas o trombocitopenia durante el tratamiento con AGRASTAT. El porcentaje de pacientes en los cuales el recuento de plaquetas descendió por debajo de $90.000/\text{mm}^3$ fue del 1,5 %, mientras que el porcentaje de casos en los que el recuento de plaquetas cayó por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ fue del 0,3 %. Estos descensos fueron reversibles al interrumpir el tratamiento con AGRASTAT. Se han observado descensos plaquetarios agudos y graves en pacientes sin historia previa de trombocitopenia después de la readministración de antagonistas del receptor GP IIb/IIIa.

Se han comunicado de modo poco frecuente las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia tras la comercialización; éstas proceden de informes espontáneos, por lo que las incidencias precisas no se pueden determinar:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Sangrado intracraneal, sangrado retroperitoneal, hemopericárdico, hemorragia pulmonar (alveolar) y hematoma epidural en la región medular. Raramente se han comunicado hemorragias fatales.

Descensos agudos y/o graves ($<20.000/\text{mm}^3$) en el recuento plaquetario que pueden asociarse a escalofríos, fiebre en grado bajo o complicaciones hemorrágicas (véase *Pruebas complementarias* arriba).

Trastornos del sistema inmune:

Reacciones alérgicas graves (p. ej. broncoespasmo, urticaria) incluyendo reacciones anafilácticas. Los casos comunicados han ocurrido durante el tratamiento inicial (también en el primer día) y durante la readministración de tirofiban. Algunos casos se han asociado con severa trombocitopenia (recuentos plaquetarios $< 10.000/\text{mm}^3$).

4.9 Sobredosis

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

a) Síntomas de sobredosis

El síntoma de sobredosis comunicado con mayor frecuencia fue el sangrado, generalmente de mucosas o localizado en la zona de punción arterial para cateterismos cardiacos, aunque también se comunicaron casos aislados de hemorragias intracraneales y sangrados retroperitoneales (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio PRISM-PLUS).

b) Medidas

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: B01A C17

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

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

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

En la población diana, la dosis recomendada de AGRASTAT en presencia de heparina no fraccionada y AAS produjo una inhibición mayor del 70 % (mediana del 89 %) de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP en el 93 % de los pacientes y una prolongación del tiempo de hemorragia, que se multiplicó por un factor de 2,9 durante la perfusión. La inhibición se consiguió rápidamente con la perfusión de carga de 30 minutos y se mantuvo durante todo el periodo de perfusión.

Estudio PRISM-PLUS

El estudio doble ciego, multicéntrico, controlado PRISM PLUS comparó la eficacia de tirofiban y de la heparina no fraccionada (n=773) frente a la heparina no fraccionada (n=797) en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q (IM sin onda Q).

Los pacientes tenían que haber presentado dolor anginoso repetido y prolongado, o angina postinfarto en las 12 horas previas a la aleatorización, acompañados por nuevos cambios persistentes o transitorios de la onda ST-T (depresión o elevación de ST $\geq 0,1$ mV; inversiones de la onda T $\geq 0,3$ mV) o elevación de las enzimas cardiacas (CPK total ≥ 2 veces por encima del límite superior del valor normal, o fracción CK-MB elevada en el momento de la inclusión [> 5 % o mayor que el límite superior del valor normal]).

En este estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente

- al tratamiento con AGRASTAT (perfusión de carga durante 30 minutos de 0,4 microgramos/kg/min seguida de una perfusión de mantenimiento de 0,10 microgramos/kg/min) y heparina (bolus de 5.000 U seguida de una perfusión de 1.000 U/h que se iba aumentando hasta

mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) aproximadamente 2 veces el control),

- o con heparina sola (bolus de 5.000 U seguida de una perfusión de mantenimiento de 1.000 U/h que se iba aumentando hasta mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) aproximadamente 2 veces el control).

Todos los pacientes recibieron AAS a menos que estuviese contraindicado; se recomendó 300-325 mg diarios por vía oral en las primeras 48 horas y posteriormente 80-325 mg diarios por vía oral (según determinara el médico). El tratamiento con el fármaco en estudio comenzó dentro de las 12 horas siguientes al último episodio de angina, y los pacientes fueron tratados durante 48 horas, después de las cuales se realizó una angiografía y, si estaba indicado, una angioplastia / aterectomía, mientras se continuaba con el tratamiento con tirofiban hidrocloreto. El tiempo medio de perfusión de tirofiban hidrocloreto fue de 71,3 horas.

El objetivo primario combinado del estudio fue la incidencia de isquemia refractaria, infarto de miocardio o muerte en los 7 días siguientes al comienzo del tratamiento con tirofiban hidrocloreto.

La media de edad de la población fue de 63 años; el 32 % de los pacientes eran mujeres. Aproximadamente el 58 % de los pacientes a nivel basal tenían depresión del segmento ST; el 53 % tenían inversión de la onda T; el 46 % de los pacientes tenían elevadas las enzimas cardíacas. Durante el estudio, el 90 % aproximadamente fueron sometidos a angiografía coronaria; el 30 % fueron sometidos a angioplastia precoz y el 23 % a injerto de derivación de arteria coronaria con carácter precoz.

La reducción del riesgo relativo (RR) observada para el objetivo primario fue del 32 % (12,9 % frente al 17,9 %) en el grupo tratado con tirofiban hidrocloreto considerando el objetivo combinado ($p=0,004$): esto representa unos 50 episodios evitados por 1.000 pacientes tratados. Los resultados del criterio de valoración principal fueron atribuidos sobre todo a la aparición de infarto de miocardio y estados isquémicos refractarios.

Después de 30 días, el RR para el objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) fue del 22 % (18,5 % frente al 22,3 %; $p=0,029$).

Después de 6 meses, el riesgo del objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) se redujo en un 19 % (27,7 % frente al 32,1 %; $p=0,024$).

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

La reducción de la incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados con AGRASTAT apareció al principio del tratamiento (en las primeras 48 horas) y esta reducción se mantuvo durante 6 meses, sin efecto significativo sobre la mortalidad.

En el 30 % de los pacientes sometidos a angioplastia/aterectomía durante la hospitalización inicial, se encontró un RR del 46 % (8,8 % frente al 15,2 %) para el objetivo primario combinado a los 30 días, así como un RR del 43 % (5,9 % frente al 10,2 %) para el “infarto de miocardio o muerte”.

En base al estudio de seguridad, se comparó la administración concomitante de AGRASTAT con enoxaparina ($n=315$) con la administración concomitante de AGRASTAT con heparina no fraccionada ($n=210$) en pacientes que presentaban angina inestable e IM sin onda Q. Una dosis de carga de tirofiban (0,4 microgramos/kg/min) de 30 minutos fue seguida de una perfusión de mantenimiento de 0,1 microgramos/kg/min hasta durante 108 horas. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de enoxaparina recibieron una inyección subcutánea de 1,0 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas durante

un periodo de por lo menos 24 horas y una duración máxima de 96 horas. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la heparina no fraccionada recibieron un bolus intravenoso de 5.000 unidades de heparina no fraccionada seguida de una perfusión de mantenimiento de 1.000 unidades por hora durante al menos 24 horas y una duración máxima de 108 horas. El índice de hemorragia TIMI total fue de 3,5% para el grupo de tirofibrán/enoxaparina y de 4,8% para el grupo de tirofibrán/heparina no fraccionada. Las hemorragias cutáneas y las hemorragias bucales ocurrieron significativamente con más frecuencia en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de enoxaparina que en los del grupo de la heparina no fraccionada. Las hemorragias en el lugar del catéter fueron más frecuentes en el grupo de enoxaparina en comparación con el grupo de la heparina no fraccionada. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de enoxaparina que más tarde requirieron intervenciones coronarias percutáneas (ICP) fueron cambiados a heparina no fraccionada periprocesalmente con la dosis ajustada para mantener un tiempo de coagulación activado de 250 segundos o más. Aunque hubo una diferencia significativa en los índices de hemorragias cutáneas entre los dos grupos (29,2 % en el grupo de enoxaparina convertido en el grupo de heparina no fraccionada y 15,2% en el grupo de solo heparina no fraccionada), no hubo hemorragias TIMI importantes (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) en ambos grupos. No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT en combinación con enoxaparina.

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. De acuerdo con los hallazgos epidemiológicos, se ha asociado una incidencia mayor de episodios cardiovasculares a la presencia de ciertos indicadores, como la edad, la elevación de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial, el dolor cardíaco isquémico persistente o recurrente, los cambios acusados en el ECG (en particular, las anomalías en el segmento ST), el aumento de enzimas o marcadores cardíacos (p. ej., CK-MB, troponinas) y la insuficiencia cardíaca.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

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

Biotransformación

Los experimentos con ¹⁴C- tirofibrán demostraron que la radiactividad en orina y heces procedía fundamentalmente de tirofibrán no metabolizado. La radiactividad plasmática también procedía principalmente de tirofibrán no metabolizado (hasta 10 horas después de su administración). Estos resultados sugieren un escaso metabolismo de tirofibrán.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de ¹⁴C- tirofibrán a sujetos sanos, se recuperó en orina el 66 % de la radiactividad y el 23 % en heces. El total de radiactividad recuperado fue del 91 %. La excreción renal y biliar contribuyen de forma importante a la eliminación de tirofibrán.

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

Sexo

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

Pacientes ancianos

El aclaramiento de tirofibrán es un 25 % menor en los pacientes ancianos (> 65 años) con enfermedad coronaria que en los pacientes más jóvenes (≤ 65 años).

Grupos étnicos

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

Enfermedad coronaria

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

Insuficiencia renal

Los estudios clínicos realizados en pacientes con insuficiencia renal demostraron un menor aclaramiento plasmático de tirofiban según el grado de deterioro del aclaramiento de creatinina. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, incluidos los pacientes hemodializados, el aclaramiento plasmático de tirofiban se ve reducido en un grado clínicamente relevante (más del 50 %) (véase también 4.2 Posología y forma de administración). Tirofiban se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

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

Efectos de otros fármacos

Se comparó el aclaramiento plasmático de tirofiban en pacientes tratados con alguno de los siguientes fármacos, frente al aclaramiento en pacientes que no recibían el fármaco respectivo, en un subgrupo de pacientes (n=762) del estudio PRISM. No hubo efectos substanciales (> 15 %) de los fármacos mencionados sobre el aclaramiento plasmático de tirofiban: acebutolol, alprazolam, amlodipino, preparados con aspirina, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato de sodio, enalapril, furosemida, glibenclamida, heparina no fraccionada, insulina, isosorbida, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipino, preparados con nitratos, oxazepam, paracetamol, cloruro potásico, propranolol, ranitidina, simvastatina, sucralfato y temazepam.

Se investigaron la farmacocinética y la farmacodinámica de AGRASTAT cuando se administra concomitantemente con enoxaparina (1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas) y se comparó con la combinación de AGRASTAT y heparina no fraccionada. No hubo diferencia en el aclaramiento de AGRASTAT entre los dos grupos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Tirofiban atraviesa la placenta en ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro, agua para inyección, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH).

6.2 Incompatibilidades

Se ha encontrado incompatibilidad con diazepam. Por tanto, AGRASTAT y diazepam no deben administrarse en la misma vía intravenosa.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar. Mantener el envase o bien en la bolsa laminada externa (solución para perfusión intravenosa de 250 ml) o en la caja de cartón (solución para perfusión intravenosa de 500 ml) para proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Recipiente IntraVia[®] de 250 ml (plástico PL 2408) hecho de lámina incolora de poliolefina de 3 capas, con puerto de salida y tubo de PVC con tapón azul. Se sirve embalado en una bolsa laminada externa preimpresa.

Recipiente IntraVia[®] de 500 ml (plástico PL 2408) hecho de lámina incolora de poliolefina de 3 capas, con puerto de salida y tubo de PVC con tapón azul. Se sirve embalado en una cubierta antipolvo hecha de poliolefina transparente sin texto impreso.

Tamaños de envase: 1 o 3 recipientes con 250 ml de solución para perfusión intravenosa; 1 recipiente con 500 ml de solución para perfusión intravenosa. No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No se han encontrado incompatibilidades con AGRASTAT y las siguientes formulaciones intravenosas: sulfato de atropina, dobutamina, dopamina, clorhidrato de epinefrina, furosemida, heparina, lidocaína, clorhidrato de midazolam, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloruro potásico, clorhidrato de propanolol y famotidina inyectable.

Cualquier solución no utilizada debe ser desechada.

Véase 4.2 Posología y forma de administración.

Puede observarse cierta opacidad del plástico a causa de la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Esto es normal, y no influye en la calidad ni en la seguridad de la solución. La opacidad disminuirá gradualmente. Comprobar si existen microfugas comprimiendo firmemente la bolsa interior. Si se aprecian fugas, desechar la solución, ya que puede estar alterada la esterilidad.

No utilizar a menos que la solución esté transparente y el cierre intacto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38.
28027 – Madrid.

8. NÚMERO AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.713

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

28 de julio de 1999.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2004.