FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AGRASTAT 0,05 mg/ml solución para perfusión

En el siguiente documento se usan los siguientes términos abreviados:

- AGRASTAT significa AGRASTAT solución para perfusión.
- AGRASTAT solución será usado cuando se refiere a AGRASTAT solución para perfusión por ejemplo, la bolsa de 250 ml.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para perfusión contiene 56 microgramos de tirofibán hidrocloruro monohidrato que equivalen a 50 microgramos de tirofibán.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión (bolsa de 250 ml).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

AGRASTAT está indicado en la prevención del infarto de miocardio precoz en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) cuyo último episodio de dolor torácico se ha producido en las últimas 12 horas y que presentan cambios en el ECG y/o aumento de las enzimas cardiacas.
Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con AGRASTAT son los que presentan riesgo elevado de desarrollar un infarto de miocardio en los 3-4 días siguientes al inicio de los síntomas de angina aguda, incluidos, por ejemplo, los que tienen probabilidades de ser sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) precoz. AGRASTAT también está indicado para la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con infarto agudo de miocardio (IMCEST) que tengan programada una primera ICP (Ver sección 4.2 y sección 5.1).

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

4.2. Posología y forma de administración

Este producto es únicamente para uso hospitalario por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.

AGRASTAT debe administrarse con heparina no fraccionada y tratamiento antiplaquetario oral, incluyendo AAS.

Posología

En los pacientes con SCA-SEST tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se planea realizar una angiografía durante al menos 4 horas y hasta 48 horas después de realizado el diagnóstico,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

AGRASTAT se administra por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión de 0,4 microgramos/kg/min durante 30 minutos. Al terminar la perfusión inicial, AGRASTAT debe continuarse a una velocidad de perfusión de mantenimiento de 0,1 microgramos/kg/min. AGRASTAT debe administrarse con heparina no fraccionada (generalmente en bolo intravenoso de 50- 60 unidades (U)/kg simultáneamente al inicio del tratamiento con AGRASTAT, seguida de alrededor de 1.000U/h, con ajuste en función del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), que debe ser alrededor del doble del valor normal) y antiplaquetarios orales, incluyendo pero no limitado a AAS (Ver sección 5.1) a menos que esté contraindicado.

En pacientes con SCA-SEST con una intervención coronaria percutánea (ICP) programada en las primeras 4 horas a partir del diagnóstico, o en pacientes con infarto agudo de miocardio con ICP primaria programada, AGRASTAT debe administrarse utilizando una dosis inicial en bolo de 25 microgramos/kg, administrado durante un período de 3 minutos y seguido por una perfusión continua de 0,15 microgramos/kg/min durante 12 a 24 horas, y hasta un máximo de 48 horas. AGRASTAT debe administrarse con heparina no fraccionada (con la dosis arriba indicada) y un antiplaquetario oral, incluyendo pero no limitado a ácido acetilsalicílico (AAS) (Ver sección 5.1) a menos que esté contraindicado.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver sección 4.4).

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 % (Ver sección 4.4 y sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de AGRASTAT en niños menores de 18 años.
No se dispone de datos.
La Tabla 1 guía para el ajuste de la dosis en función del peso.

Tabla 1: Tabla de dosificación

	0,4 microgramos/kg/min Esquema de dosis de carga Mayoría de los pacientes		**0,4microgramos/kg/min Esquema de dosis de carga Insuficiencia renal grave**		**25 microgramos/kg Esquema de dosis en bolo Mayoría de los pacientes**		**25 microgramos/Kg Esquema de dosis en bolo Insuficiencia renal grave**	
Peso del paciente (kg)	Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h)	Velocidad de perfusión de manteni-miento (ml/h)	Velocidad de perfusión de la carga de 30 minutos (ml/h)	Velocidad de perfusión de manteni-miento (ml/h)	Bolo (ml)	Velocidad de perfusión de nantenimiento (ml/h)	Bolo (ml)	Velocidad de perfusión (ml/h)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Comienzo y duración del tratamiento con AGRASTAT

En pacientes con SCA-SEST tratados mediante una estrategia invasiva precoz y en quienes no se planea realizar una angiografía durante al menos 4 horas y hasta 48 horas después del diagnóstico, se debe administrar una dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min de AGRASTAT después de realizar el diagnóstico. La duración recomendada de la perfusión de mantenimiento debe ser de al menos 48 horas. Puede continuarse la perfusión de AGRASTAT 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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Tratamiento concomitante (heparina no fraccionada y terapia antiplaquetaria oral, incluyendo AAS)
El tratamiento con heparina no fraccionada se inicia con un bolo intravenoso de 50-60 U/ kg, 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 antiplaquetarios por vía oral, incluyendo pero no limitando a AAS, antes de comenzar el tratamiento con AGRASTAT (Ver sección 5.1). Esta medicación debe continuarse al menos mientras dure la perfusión de AGRASTAT.
La mayoría de los estudios que investigan la administración de AGRASTAT como complemento de la ICP han empleado AAS en combinación con clopidogrel como tratamiento antiplaquetario oral. No se ha establecido la eficacia de la combinación de AGRASTAT con prasugrel o ticagrelor en ensayos aleatorizados y controlados.

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

Forma de administración

AGRASTAT SOLUCIÓN
Instrucciones de uso

Compruebe la fecha de caducidad
No extraer la solución directamente del recipiente con una jeringa.
Para abrir: Rasgar la bolsa laminada externa (250 ml solución para perfusión) por la muesca y extraer el recipiente interno. 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. Identifique el puerto de perfusión **azul**.
2. Quite la cubierta **azul** anti manipulaciones del puerto de infusión freeflex®. La membrana debajo de la cubierta es estéril. ¡La desinfección de la membrana no es necesaria!
3. Cierre la rueda de la abrazadera. Inserte la punta hasta que el collar de plástico azul del puerto se encuentre con el extremo de la punta. Use un juego sin ventilación o cierre la entrada de aire
4. Cuelgue la bolsa en el soporte de perfusión. Presione la cámara de goteo para obtener el nivel de fluido. Inicie set de perfusión Conecte y ajuste la velocidad de flujo
   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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 detallados en la sección 6.1, 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:

- 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/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 (Ver sección 5.1 y 5.2). 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 tirofibán hidrocloruro en las enfermedades y procesos siguientes, pero se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia. Por consiguiente, no se recomienda el tirofibán hidrocloruro 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.
- Ulcera péptica activa en los 3 últimos meses.
- Hipertensión no controlada (> 180/110 mm Hg).
- Pericarditis aguda.
- Vasculitis activa o antecedentes de ella.

‡Las hemorragias TIMI importantes se definen como una reducción de la hemoglobina > 50 g/l con o sin origen identificado, hemorragia intracraneal o taponamiento cardiaco. 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, hematemesis 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

• Sospecha de disección aórtica.
• Retinopatía hemorrágica.
• Sangre oculta en heces o hematuria.
• Tratamiento trombolítico (Ver sección 4.5).
• Utilización simultánea de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia en grado importante (Ver sección 4.5).

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

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

Población pediátrica

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

Otras notas y medidas de precaución
No existen datos suficientes respecto a la re-administración 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 (Ver sección 4.9). En casos de hemorragia importante o incontrolable, debe suspenderse de inmediato la administración de tirofibán hidrocloruro.

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/mm^3, antecedentes de coagulopatía o alteración de la función plaquetaria o trombocitopenia.
• Concentración de hemoglobina inferior a 11g/dl o hematocrito <34 %.

Hay que tener una especial precaución durante la administración concomitante de ticlopidina, clopidrogel, adenosina, dipiridamol, sulfinpirazona y prostaciclina.

Eficacia con relación a la dosis
La administración de 10 microgramos/kg de tirofibán en forma de bolo falló en mostrar la no-inferioridad con respecto a abciximab en criterios de valoración clínicamente relevantes a los 30 días (Ver sección 5.1).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 tirofibán. 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 (Ver sección 4.2).

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 re-exposición (Ver sección 4.8). Si el recuento plaquetario cae por debajo de 90.000/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 (Ver sección 4.9).

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 (Ver sección 4.2). 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.

Contenido de sodio

AGRASTAT solución para perfusión contiene aproximadamente 917 mg de sodio por cada bolsa de 250 ml; lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de AGRASTAT y AAS aumenta la inhibición de la agregación plaquetaria en mayor grado que el AAS solo, determinada por la prueba de agregación plaquetaria inducida por el adenosíndifosfato (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.

El uso concomitante de AGRASTAT, heparina no fraccionada, AAS y clopidogrel, la incidencia de hemorragia fue comparable a la observada cuando se administraron heparina no fraccionada, AAS y clopidogrel conjuntamente (Ver sección 4.4 y sección 4.8).

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 tirofibán hidrocloruro 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 tirofibán hidrocloruro en estos trastornos; sin embargo, se sospecha un aumento del riesgo de hemorragia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos, o se dispone de datos clínicos limitados, sobre el uso de clorhidrato de tirofibán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). AGRASTAT no está recomendado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No se conoce si tirofibán hidrocloruro se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos / toxicológicos en animales han demostrado la excreción de tirofibán hidrocloruro en la leche (para los detalles ver sección 5.3). No puede excluirse el riesgo para los neonatos. Debe tomarse una decisión sobre la interrupción de la lactancia o la discontinuación del tratamiento con AGRASTAT, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

La fertilidad y la reproducción no se vieron afectadas en los estudios en los que se utilizaron ratas hembras y machos tratados con diferentes dosis de tirofibán hidrocloruro (ver sección 5.3).
Sin embargo, los estudios en animales son insuficientes para sacar conclusiones con respecto a la toxicidad en la reproducción en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad
La reacción adversa notificada más frecuentemente durante la terapia con AGRASTAT, cuando se usa simultáneamente con heparina, aspirina y otros antiagregantes plaquetarios orales, fue la hemorragia, que generalmente implicaba hemorragia mucocutánea leve o hemorragia leve en el lugar del cateterismo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

También se ha notificado hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal, hemorroidal y postoperatoria, hematoma epidural en la región vertebral, hemopericardio y hemorragia pulmonar (alveolar). Las tasas de TIMI hemorragia importante e intracraneal en los estudios fundamentales de AGRASTAT fueron <2,2% y <0,1%, respectivamente. La reacción adversa más grave fue hemorragia mortal.
En los estudios fundamentales, la administración de AGRASTAT estaba asociada con trombocitopenia (número de plaquetas <90.000/mm^3), que se producía en el 1,5% de los pacientes tratados con AGRASTAT y heparina. La incidencia de trombocitopenia seria (número de plaquetas <50.000/mm^3) era 0,3%. Las reacciones adversas al fármaco más comunes que no eran hemorragias asociadas con AGRASTAT administrado simultáneamente con heparina fueron náuseas (1,7%), fiebre (1,5%) y cefaleas (1,1%).

b. Resumen tabulado de reacciones adversas
La Tabla 2 enumera las reacciones adversas basadas en la experiencia de 6 estudios clínicos doble ciego controlados (incluyendo 1953 pacientes que recibían AGRASTAT y heparina) así como las reacciones adversas notificadas durante el periodo postcomercialización. Según la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000a <1/100); raras (≥1/10.000 a<1/1.000) y muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a que los acontecimientos de postcomercialización se derivan de notificaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no es posible determinar su incidencia exacta. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como no conocida.

Tabla2: Reacciones adversas de estudios clínicos y experiencia post-comercialización.

Clasificación de órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Descensos agudos y/o graves (<20.000/mm^3) en el recuento plaquetario
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Hemorragia intracraneal, hematoma epidural espinal
Trastornos cardiacos				Hemopericardio
Trastornos vasculares	Hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis, epistaxis		Hemorragia pulmonar (alveolar)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Hemorragia oral, hemorragia gingival	Hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Sangrado retroperitoneal
Trastornos de la piel y del tejido	Equimosis			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

subcutáneo				
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia postoperatoria*	Hemorragia en el lugar de punción del vaso		
Exploraciones complementarias	Sangre oculta en heces y orina	Descenso de hematocrito y hemoglobina, recuento plaquetario <90.000/mm^3	Recuento plaquetario <50.000/mm^3	

*Principalmente relacionadas con el sitio de cateterismo

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Sangrado

Tanto con la perfusión de 0,4 microgramos/kg/min de AGRASTAT y la pauta en bolo de 25 microgramos/Kg, la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores es baja y no aumenta de modo significativo.

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Reacciones alérgicas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (Website: www.notificaRAM.es).

4.9. Sobredosis

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

a) Síntomas de sobredosis
El síntoma de sobredosis comunicado con mayor frecuencia fue el sangrado, generalmente de mucosas o localizado en la zona de punción arterial para cateterismos cardiacos, aunque también se comunicaron casos aislados de hemorragias intracraneales y sangrados retroperitoneales (Ver sección 4.4 y sección 5.1).

b) Medidas
La sobredosis con tirofibán hidrocloruro 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sangre y órganos hematopoyéticos – agentes antitrombóticos– agentes antitrombóticos– Inhibidores de la agregación plaquetaria excluida la heparina
Código ATC: B01A C17

Mecanismo de acción

El tirofibán hidrocloruro es un antagonista no peptídico del receptor GP IIb/IIIa, un importante receptor de superficie plaquetario implicado en la agregación plaquetaria. Tirofibán hidrocloruro evita que el fibrinógeno se una a los receptores GP IIb/IIIa, bloqueando con ello la agregación plaquetaria.
El tirofibán hidrocloruro produce la inhibición de la función plaquetaria, lo cual se pone de manifiesto por su capacidad de inhibir *ex vivo* la agregación plaquetaria inducida por ADP y por un mayor tiempo de hemorragia (TH). La función plaquetaria regresa a sus valores basales en las 8 horas siguientes a la interrupción del tratamiento.
El grado de inhibición es paralelo a la concentración plasmática del tirofibán hidrocloruro.

Efectos farmacodinámicos

La perfusión de 0,4 microgramos/kg/min de tirofibán 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.

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a AGRASTAT (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 (bolo de 5.000 unidades (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 heparina sola.
Todos los pacientes recibieron AAS a menos que estuviese contraindicado. El tratamiento con el fármaco en estudio comenzó dentro de las 12 horas siguientes al último episodio de angina, y los pacientes fueron tratados durante 48 horas, después de las cuales se realizó una angiografía y, si estaba indicado, una angioplastia / aterectomía, mientras se continuaba con el tratamiento con AGRASTAT.

El tiempo medio de perfusión de AGRASTAT fue de 71,3 horas.
El criterio de valoración primario combinado del estudio fue la incidencia de isquemia refractaria, infarto de miocardio o muerte en los 7 días siguientes al comienzo del tratamiento con AGRASTAT.
A los A 7 días, la reducción del riesgo relativo (RR) observada para el objetivo primario fue del 32% (12,9 % frente al 17,9 %) en el grupo tratado con AGRASTAT considerando el objetivo combinado (p=0,004):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

esto representa unos 50 episodios evitados por 1.000 pacientes tratados. Después de 30 días, la reducción del RR para el objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) fue del 22 % (18,5 % frente al 22,3 %; p=0,029). Después de 6 meses, el riesgo relativo del objetivo combinado (muerte/infarto de miocardio/estados isquémicos refractarios/nuevo ingreso por angina inestable) se redujo en un 19% (27,7 % frente al 32,1 %; p=0,024).
Con respecto al criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio, los resultados fueron los siguientes: a los 7 días, en el grupo de AGRASTAT hubo una reducción del RR del 43 % (4,9 % frente al 8,3 %; p=0,006); a los 30 días, la reducción del RR fue del 30 % (8,7 % frente al 11,9 %; p=0,027) y a los 6 meses la reducción del RR fue del 23 % (12,3 % frente al 15,3 %; p=0,063).
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. En el 30 % de los pacientes totales que fueron sometidos a angioplastia/aterectomía durante la hospitalización inicial, se encontró una reducción del RR del 46 % (8,8 % frente al 15,2 %) para el objetivo primario combinado a los 30 días, así como una reducción del RR del 43 % (5,9 % frente al 10,2 %) para el "infarto de miocardio o muerte".

En base al estudio de seguridad, la administración concomitante de AGRASTAT (dosis de carga con 0,4 microgramos/kg/min durante 30 minutos), seguida por una perfusión de mantenimiento con 0,1 microgramos/kg/min hasta por 108 horas con enoxaparina (n=315) se comparó con la administración concomitante de AGRASTAT con heparina no fraccionada (n=210) en pacientes que presentaban angina inestable e IM sin onda Q. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la enoxaparina recibieron una inyección subcutánea de 1,0 miligramo/kg cada 12 horas durante un período de al menos 24 horas y una duración máxima de 96 horas. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la heparina no fraccionada recibieron un bolo intravenoso de 5.000 unidades de heparina no fraccionada seguida de una perfusión de mantenimiento de 1.000 unidades por hora durante al menos 24 horas y una duración máxima de 108 horas. El índice de hemorragia TIMI total fue de 3,5% para el grupo de AGRASTAT /enoxaparina y de 4,8% para el grupo de AGRASTAT /heparina no fraccionada. Aunque hubo una diferencia significativa en los índices de hemorragias cutáneas entre los dos grupos (29,2 % en el grupo de enoxaparina convertido en el grupo de heparina no fraccionada y 15,2% en el grupo de solo heparina no fraccionada), no hubo hemorragias TIMI importantes (Véase sección 4.4) en ambos grupos. No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT en combinación con enoxaparina.

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

Estudio ADVANCE
El estudio ADVANCE fue diseñado para determinar la seguridad y la eficacia de 25 microgramos/kg de AGRASTAT en forma de bolo, en comparación con placebo en pacientes sometidos a ICP programada o urgente que mostraban características de alto riesgo, incluyendo la presencia de al menos una estenosis coronaria de ≥70% y diabetes, que necesitaban una intervención en múltiples segmentos coronarios, o con SCA-SEST.
A todos los pacientes se les administró heparina no fraccionada, ácido acetil-salicílico (AAS) y una dosis de carga con una tienopiridina seguida por un tratamiento de mantenimiento. Un total de 202 pacientes se dividió de manera aleatoria en dos grupos para recibir ya sea AGRASTAT (25 microgramos/kg en forma de bolo intravenoso durante 3 minutos seguido por una perfusión intravenosa continua de 0,15 microgramos/kg/minuto durante 24-48 horas), o placebo, administrado inmediatamente antes de la ICP.
El criterio principal de valoración combinado incluía muerte, infarto de miocardio (IM) no fatal, revascularización urgente del vaso tratado (uTVR) o tratamiento de rescate con un inhibidor de la GP IIb/IIIa dentro de un seguimiento medio de 180 días después del procedimiento inicial. Las variables de seguridad de sangrado mayor y menor se definieron de acuerdo con los criterios TIMI.

En la población por intención de tratar, la incidencia acumulada de la variable principal fue de un 35% y de un 20% en los grupos placebo y AGRASTAT, respectivamente (cociente de riesgos [HR] 0,51 [intervalo de confianza (IC) al 95%, 0,29 a 0,88]; p=0,01). En comparación con el placebo, se registró una reducción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

significativa de la variable combinada de mortalidad, infarto de miocardio o revascularización urgente del vaso tratado en el grupo AGRASTAT (31% vs. 20%, HR, 0,57 IC 95%, 0,99–0,33]; p=0,048.

Estudio EVEREST
El ensayo aleatorizado y abierto EVEREST comparó la administración precoz de una dosis de carga de 0,4 microgramos/kg/min iniciada en la unidad de cuidados coronarios con la administración de 25 microgramos/kg de AGRASTAT en forma de bolo o 0,25 miligramos/kg de abciximab iniciada 10 minutos antes de la ICP. Todos los pacientes recibieron además, AAS y una tienopiridina. A los 93 pacientes ingresados con SCA-SEST se les practicó una angiografía y una ICP, según resultara adecuado, entre 24 y 48 horas después del ingreso.
Con respecto a los criterios de valoración primarios de nivel de perfusión tisular y liberación de troponina I, los resultados del estudio EVEREST mostraron tasas significativamente más bajas de pacientes con un grado de perfusión miocárdica (TMPG) de 0/1 post-ICP (6,2% frente a 20% y frente a 35,5%, respectivamente; p=0,015), y mejoría de la puntuación en el índice MCE post-ICP (0,88 ± 0,18 frente 0,77 ± 0,32 frente a 0,71 ± 0,30, respectivamente; p<0,05)
La incidencia de elevación de la troponina I cardíaca (TnIc) después del procedimiento se redujo de manera significativa en los pacientes que recibieron el tratamiento precoz con AGRASTAT comparado con los que recibieron 25 microgramos/kg de AGRASTAT o abciximab en bolo de inicio 10 minutos antes de la ICP (9,4% frente a 30% frente a 38,7%, respectivamente; p=0,018). Los niveles de TnIc post-ICP disminuyeron también de manera significativa con la administración precoz de AGRASTAT frente a la administración de inicio 10 minutos antes de la ICP de AGRASTAT (3,8 ± 4,1 frente a 7,2 ± 12; p=0,015) o abciximab (3,8 ± 4,1 frente a 9 ± 13,8; p=0,0002). La comparación entre AGRASTAT 25 microgramos/kg en bolo y abciximab, ambos iniciados 10 minutos antes de la ICP, no mostró diferencias significativas en relación con la tasa de pacientes con TMPG 0/1 post-ICP (20% frente a 35%; p=NS).

Estudio On-Time 2

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

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

En el análisis de los datos combinados de ambas fases, la tasa de MACE a los 30 días disminuyó en forma significativa con la administración precoz y directa de AGRASTAT, en comparación con el grupo de control 5,8% vs. 8,6%; p=0,043). Además, con AGRASTAT se observó una fuerte tendencia a una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con la tasa de muertes por cualquier causa (2,2% en el grupo de AGRASTAT versus 4,1% en el grupo de control; p=0,051). Este beneficio en términos de mortalidad se debió principalmente a la reducción en la tasa de la mortalidad por causas cardiacas (2,1% vs. 3,6%; p=0,086). En el seguimiento realizado después de 1 año (que constituía el indicador secundario del análisis), se mantuvo la diferencia en términos de mortalidad (3,7% vs. 5,8%; p=0,078, para las muertes por cualquier causa, y 2,5% vs. 4,4% para la mortalidad por causas cardiacas; p=0,061).

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

Estudio MULTISTRATEGY

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

En la población con intención de tratar, el porcentaje de pacientes con una recuperación de por lo menos el 50% de la elevación del segmento ST, no difirió en forma significativa entre AGRASTAT (85,3%) y abciximab (83,6%); esto demostró la no inferioridad de AGRASTAT frente a abciximab (riesgo relativo [RR] de AGRASTAT vs abciximab: 1,020; intervalo de confianza [IC] al 97,5% : 0,958-1,086; p<0.001 para la no inferioridad).

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

En On-TIME 2 y MULTISTRATEGY, los pacientes recibieron tratamiento antiplaquetario oral doble consistente de AAS y alta dosis de clopidogrel. No se ha establecido la eficacia de AGRASTAT en combinación con prasugrel o ticagrelor en ensayos randomizados y controlados.

Meta-análisis de los Ensayos Randomizados del Régimen de bolo con AGRASTAT 25 microgramos/kg

Los resultados de un metanálisis que evaluó la eficacia de AGRASTAT en régimen de bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg versus abciximab (con un total de 2213 pacientes con SCA, en el espectro del SCA, con ambos pacientes IMCEST y NIMCEST), no revelaron ninguna diferencia significativa entre ambos fármacos en el OR para muerte o infarto de miocardio (IM) a los 30 días (Odds Ration (OR): 0,87 [0,56-1,35]; p=0,54). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 30 días entre AGRASTAT y abciximab (OR: 0,73 [0,36-1,47]; p=0,38). Además, en el seguimiento a largo plazo, las muertes y el IM no difirieron entre AGRASTAT y abciximab (OR: 0,84 [0,59-1,21]; p=0,35).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tirofibán 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 tirofibán en condiciones de equilibrio es de unos 30 litros.

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

Después de la administración intravenosa de ^{14}C- tirofibán 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 tirofibán.

En sujetos sanos, el aclaramiento plasmático de tirofibán 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 tirofibán en pacientes con enfermedad coronaria es similar en varones y mujeres.

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

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

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

Insuficiencia renal
Los estudios clínicos realizados en pacientes con insuficiencia renal demostraron un menor aclaramiento plasmático de tirofibán 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 tirofibán se ve reducido en un grado clínicamente relevante (más del 50 %) (Véase sección 4.2). Tirofibán se elimina por hemodiálisis.

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

Efectos de otros fármacos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se comparó el aclaramiento plasmático de tirofibán 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 tirofibán: 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 miligramo/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.

La fertilidad y la reproducción no se vieron afectadas en los estudios con ratas machos y hembras que recibieron dosis intravenosas de 5 mg/kg/día de tirofibán hidrocloruro. Estas dosis son aproximadamente 22 veces mayor que la dosis máxima diaria recomendada en humanos.
Sin embargo, los estudios en animales son insuficientes para sacar conclusiones con respecto a la toxicidad en la reproducción en humanos.

Tirofibán 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.

No se han encontrado incompatibilidades entre 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.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.
Mantener el envase o bien en la bolsa laminada externa para proteger de la luz.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Recipiente Freeflex®de 250 ml (plástico PVC), incoloro, con múltiples láminas de poliolefina con tubos moldeados por inyección de poliolefina . Se sirve embalado en una bolsa laminada externa preimpresa.

Tamaños de envase: 1 o 3 recipientes con 250 ml de solución para perfusión. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Cualquier producto medicinal o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublín 9,
D09 V504,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE 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

Octubre 2013

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios