

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

AGGRASTAT/AGRASTAT\* concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 0,281 mg de cloridrato de tirofiban monohidratado que é equivalente a 0,25 mg de tirofiban.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

AGGRASTAT/AGRASTAT é indicado na prevenção de enfarte do miocárdio, precoce, em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio não Q, em que o último episódio de dor torácica tenha ocorrido nas últimas 12 horas, e com alterações do ECG e/ou enzimas cardíacas elevadas.

Os doentes com maior possibilidade de beneficiarem do tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT são os que apresentam um risco elevado de desenvolver enfarte do miocárdio durante os primeiros 3-4 dias após o início dos sintomas de angina aguda, incluindo por exemplo aqueles susceptíveis de serem submetidos a PTCA precoce (ver também 4.2 Posologia e modo de administração e 5.1 Propriedades farmacodinâmica).

AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser usado com ácido acetilsalicílico e heparina não fraccionada.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Este produto destina-se a uso exclusivo hospitalar, por médicos especialistas experientes no tratamento de síndromes coronárias agudas.

AGGRASTAT/AGRASTAT concentrado para solução para perfusão deve ser diluído antes da utilização.

AGGRASTAT/AGRASTAT é administrado por via intravenosa a um débito de perfusão inicial de 0,4 µg/kg/min durante 30 minutos. No fim da perfusão inicial, a administração de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser continuada a um débito de perfusão de manutenção de 0,1 µg/kg/min. AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser administrado com heparina não fraccionada (normalmente um bólus intravenoso de 5000 unidades (U) em simultâneo com o início da

---

\* No restante texto AGGRASTAT/AGRASTAT significa AGGRASTAT/AGRASTAT concentrado para solução para perfusão.

terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT, seguido de uma perfusão de aproximadamente 1000 U por hora, titulada gradualmente com base no tempo de tromboplastina activada (APTT), que deverá ser cerca de duas vezes o valor normal) e AAS (ver 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, Estudos clínicos), excepto se contraindicado.

Não é necessário qualquer ajuste posológico para os idosos (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

#### Doentes com insuficiência renal grave

Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a posologia de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser reduzida em 50 % (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

A tabela seguinte destina-se à orientação para o ajuste posológico em função do peso.

Peso do Doente (kg)	Maioria dos Doentes		Insuficiência Renal Grave	
	Débito de Perfusão de Carga de 30 min (ml/h)	Débito de Perfusão de Manutenção (ml/h)	Débito de Perfusão de Carga de 30 min (ml/h)	Débito de Perfusão de Manutenção (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

#### Início e duração da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT

A terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser iniciada preferencialmente no período de 12 horas após o último episódio de angina. A duração da terapêutica não deve ser inferior a 48 horas. A perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina não fraccionada pode ser continuada durante a angiografia coronária, devendo ser mantida durante pelo menos 12 horas e não mais do que 24 horas após angioplastia/aterectomia. A perfusão deve ser interrompida quando o estado clínico do doente for estável e o médico não pretenda realizar qualquer

procedimento de intervenção coronária. A duração total do tratamento não deve exceder 108 horas.

#### Terapêutica concomitante (heparina não fraccionada, AAS)

O tratamento com heparina não fraccionada é iniciado com um bólus intravenoso de 5000 U seguido de uma perfusão de manutenção de 1000 U por hora. A dose de heparina é titulada gradualmente por forma a manter um APTT aproximadamente duas vezes o valor normal.

Todos os doentes devem receber AAS por via oral antes do início da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT (ver 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, Estudos clínicos), excepto se contraindicado. Esta medicação deve ser mantida pelo menos durante a perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT.

Se for necessária angioplastia (PTCA), a administração de heparina deve ser interrompida depois da PTCA, e os catéteres devem ser retirados quando a coagulação tiver voltado ao normal, por exemplo, quando o tempo de coagulação activada (ACT) é inferior a 180 segundos (normalmente 2–6 horas após interrupção da administração de heparina).

#### **Instruções de utilização**

AGGRASTAT/AGRASTAT Concentrado deve ser diluído antes da utilização:

1. Retire 50 ml de um recipiente de 250 ml de soro fisiológico a 0,9 % ou de glucose em água a 5 % e substitua por 50 ml de AGGRASTAT/AGRASTAT (de um frasco de perfusão de 50 ml) de modo a perfazer uma concentração de 50 µg/ml. Misture bem antes de usar.
2. Utilize de acordo com a tabela posológica atrás descrita.

Sempre que a solução e recipiente permitirem, os fármacos de uso parentérico deverão ser verificados em relação a partículas visíveis ou descoloração, antes da utilização.

AGGRASTAT/AGRASTAT só deverá ser administrado por via intravenosa, podendo ser administrado com heparina não fraccionada pelo mesmo sistema de perfusão.

Recomenda-se que AGGRASTAT/AGRASTAT seja administrado com um dispositivo de perfusão calibrado usando equipamento estéril.

Deve ter-se a precaução de garantir que não ocorre qualquer prolongamento da perfusão da dose inicial e que não existem erros de cálculo das velocidades de perfusão para a dose de manutenção com base no peso do doente.

#### **4.3 Contra-indicações**

AGGRASTAT/AGRASTAT está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade a um dos constituintes da preparação ou que tenham desenvolvido trombocitopénia durante uma anterior utilização de um antagonista dos receptores GP IIb/III/a.

Uma vez que a agregação plaquetária aumenta o risco de hemorragia, AGGRASTAT/AGRASTAT está contra-indicado em doentes com:

- História de AVC nos últimos 30 dias ou qualquer história de acidente vascular cerebral hemorrágico.
- História de doença intracraniana (ex. neoplasia, malformação arteriovenosa, aneurisma).
- Hemorragia clinicamente relevante activa ou recente (nos últimos 30 dias de tratamento) (ex. hemorragia gastrointestinal).
- Hipertensão maligna.
- Traumatismo relevante ou intervenção cirúrgica *major* nas últimas seis semanas.
- Trombocitopenia (número de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ ), alterações da função plaquetária.
- Perturbações da coagulação (ex. tempo de protrombina  $> 1,3$  vezes o valor normal ou INR (Razão Internacional Normalizada)  $> 1,5$ ).
- Insuficiência hepática grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não se recomenda a administração de AGGRASTAT/AGRASTAT isoladamente sem heparina não fraccionada.

Não foi estudada a eficácia e segurança de AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparinas de baixo peso molecular.

É insuficiente a experiência existente com a utilização de cloridrato de tirofibam nas seguintes doenças e situações, contudo, existem suspeitas de risco aumentado de hemorragia.

Consequentemente, não se recomenda o cloridrato de tirofibam em:

- Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada, biópsia a órgãos ou litotripsia nas últimas duas semanas
- Traumatismo grave ou grande cirurgia há mais de 6 semanas mas há menos de 3 meses
- Úlcera péptica activa nos últimos 3 meses
- Hipertensão não controlada ( $> 180/110$  mm Hg)
- Pericardite aguda
- História ou conhecimento actual de vasculite
- Suspeita de dissecação aórtica
- Retinopatia hemorrágica
- Sangue oculto nas fezes ou hematúria

- Terapêutica trombolítica - concomitante ou menos de 48 horas antes da administração de cloridrato de tirofiban
- Uso concomitante de fármacos que aumentem num grau relevante o risco de hemorragia (ex. cumarinas, outros inibidores parentéricos da GP IIb/IIIa, soluções de dextrano).

Não existe experiência terapêutica com cloridrato de tirofiban em doentes para os quais é indicada terapêutica trombolítica (ex. enfarte transmural do miocárdio com novas ondas Q patológicas ou segmentos ST elevados ou bloqueio de ramo esquerdo, no ECG). Consequentemente, a utilização de cloridrato de tirofiban não se recomenda nestas circunstâncias.

A perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser imediatamente interrompida se ocorrerem fenómenos que exijam terapêutica trombolítica (incluindo oclusão aguda no decurso de PTCA) ou se o doente tiver que ser submetido de urgência a *bypass* aortocoronário (CABG) ou necessitar de um balão intra-aórtico.

São limitados os dados de eficácia em doentes recentemente submetidos a PTCA.

Não existe experiência terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT em crianças, assim, não se recomenda a utilização de AGGRASTAT/AGRASTAT nestes doentes.

#### Outras notas e medidas de precaução

São insuficientes os dados relativamente à readministração de AGGRASTAT/AGRASTAT.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de hemorragias, durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT. Se o tratamento da hemorragia for necessário, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT (ver também 4.9 Sobredosagem). Em casos de hemorragia grave ou incontrolada, a terapêutica com cloridrato de tirofiban deve ser interrompida imediatamente.

AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser usado com precauções especiais nas seguintes situações e grupos de doentes:

- Hemorragia recente e clinicamente relevante (há menos de 1 ano)
- Punção de um vaso não compressível no período de 24 horas anterior à administração de AGGRASTAT/AGRASTAT
- Insuficiência cardíaca grave aguda ou crónica
- Choque cardiogénico
- Insuficiência hepática ligeira a moderada
- Número de plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup>, história conhecida de coagulopatia ou perturbação da função plaquetária ou trombocitopenia
- Hemoglobina inferior a 11 g/dl ou hematócrito < 34 %.

Deve ter-se especial precaução com administração concomitante de ticlopidina, clopidogrel, adenosina, dipiridamol, sulfpirazona e prostaciclina.

Doentes idosos, doentes do sexo feminino e doentes com baixo peso corporal

Os doentes idosos e/ou do sexo feminino tiveram uma incidência de complicações hemorrágicas superior à dos doentes mais novos ou do sexo masculino, respectivamente. Os doentes com um peso corporal baixo tiveram uma incidência de hemorragia superior à dos doentes com peso corporal superior. Por estas razões, AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser usado com precaução nestes doentes, devendo o efeito da heparina ser cuidadosamente monitorizado.

#### Função Renal Diminuída

Os estudos clínicos evidenciaram que o risco hemorrágico aumenta com a diminuição da depuração da creatinina, resultando também uma redução da depuração plasmática de tirofiban. Assim, durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT, os doentes com função renal diminuída (depuração de creatinina < 60 ml/min) devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a hemorragias, devendo o efeito da heparina ser cuidadosamente monitorizado. Na insuficiência renal grave, a posologia de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser reduzida (ver também 4.2 Posologia e modo de administração).

#### Linha arterial femoral

Durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT há um aumento significativo de perdas hemorrágicas, especialmente na zona da artéria femoral onde se inseriu o catéter. Deve ter-se o cuidado de garantir que apenas a parede anterior da artéria femoral é puncionada. Os catéteres arteriais devem ser removidos quando a coagulação tiver voltado ao normal, por ex., quando o tempo de coagulação activado (ACT) for inferior a 180 segundos (normalmente 2-6 horas após interrupção da administração de heparina).

Após remoção do catéter, deve ser assegurada uma hemostase adequada sob grande vigilância.

#### Cuidados de enfermagem

Durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT, o número de punções vasculares e injeções intramusculares deve ser minimizado. A canalização de veias deve realizar-se apenas em regiões corporais compressíveis. Todos os pontos de punção venosa devem ser referenciados e estreitamente monitorizados. Deve considerar-se cuidadosamente a utilização de algalias, tubos traqueais e sondas gástricas.

#### Monitorização de valores laboratoriais

Antes do tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT deve fazer-se contagem de plaquetas, medições de hemoglobina e de hematócrito, bem como repetir estes exames 2-6 horas após o início da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT, e pelo menos diariamente a partir daí, enquanto a terapêutica prosseguir (ou mais frequentemente se houver evidência de uma diminuição marcada). Se o número de plaquetas diminuir para valores abaixo de  $90.000/\text{mm}^3$ , devem ser realizadas contagens adicionais das plaquetas para excluir a possibilidade de pseudotrombocitopénia. Se for confirmada trombocitopénia, a terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina devem ser interrompidas. Os doentes devem ser monitorizados em relação a hemorragias e tratados, se necessário (ver também 4.9 Sobredosagem).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT e AAS provoca um aumento muito superior da inibição da agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) *ex vivo*, do que o verificado com AAS isoladamente. A administração concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina não fraccionada provoca um prolongamento muito superior do tempo de hemorragia em comparação com o verificado com a heparina não fraccionada administrada isoladamente.

Com a utilização concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT, heparina não fraccionada e AAS, houve uma incidência superior de hemorragia à verificada com a administração de somente heparina não fraccionada e AAS (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.8 Efeitos indesejáveis).

A administração concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT (aproximadamente metade da dose recomendada) e ticlopidina aumentou significativamente a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP e pelo colagénio. AGGRASTAT/AGRASTAT prolongou o tempo de hemorragia, contudo, a administração combinada de AGGRASTAT/AGRASTAT e ticlopidina não teve qualquer efeito adicional no tempo de hemorragia. A administração simultânea de ticlopidina não alterou a farmacocinética do cloridrato de tirofiban.

A utilização concomitante de varfarina com AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina foi associada a um risco aumentado de hemorragia.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados clínicos para o cloridrato de tirofiban, em relação a exposição durante a gravidez. Os estudos em animais fornecem informação limitada relativamente a efeitos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. AGGRASTAT/AGRASTAT não deve ser usado durante a gravidez, excepto se for estritamente necessário.

### Aleitamento

Não se sabe se AGGRASTAT/AGRASTAT é excretado no leite humano, mas sabe-se que é excretado no leite de rato. Devido ao potencial de efeitos adversos no lactente, deve ser tomada uma decisão sobre a interrupção do aleitamento ou a interrupção do fármaco, tendo em conta a importância do fármaco para a mãe.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não existem dados disponíveis sobre o AGGRASTAT/AGRASTAT alterar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Hemorragias

O evento adverso que tem uma relação causal com a terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT (usado concomitantemente com heparina não fraccionada e AAS) e que foi relatado com maior frequência foi a hemorragia, habitualmente de natureza mais ligeira. No estudo PRISM-PLUS, a incidência geral de hemorragia *major* usando os critérios TIMI (definidos como uma descida da hemoglobina > 50 g/l com ou sem origem identificada, hemorragia intracraniana, tamponamento cardíaco) em doentes tratados com AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina não foi significativamente mais elevada do que no grupo controlo. A incidência de hemorragia *major* usando os critérios TIMI foi de 1,4 % para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina e de 0,8 % para o grupo controlo (que recebeu heparina). A incidência de hemorragia *minor* usando os critérios TIMI (definidos como uma descida da hemoglobina > 30 g/l com hemorragia com origem identificada, hematúria franca espontânea, hematemeses ou hemoptises) foi de 10,5 % para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina e de 8,0 % para o grupo controlo. Não



houve relatos de hemorragia intracraniana para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina ou no grupo controlo. A incidência de hemorragia retroperitoneal relatada para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina foi de 0,0 % e de 0,1 % para o grupo controlo. A percentagem de doentes que receberam uma transfusão (incluindo concentrado de eritrócitos, plasma fresco congelado, crioprecipitados de sangue total e plaquetas) foi de 4,0 % para o AGGRASTAT/AGRASTAT e de 2,8 % para o grupo controlo.

A utilização de AGGRASTAT/AGRASTAT com heparina não fraccionada e AAS esteve associada com maior frequência a hemorragia gastrointestinal, hemorroidária e pós operatória, epistaxis, gengivorragias, equimoses e perdas de sangue nas zonas de punção intravascular (ex. nos locais de cateterização cardíaca) do que a verificada somente com heparina não fraccionada e o AAS.

#### Reacções adversas não hemorrágicas

As reacções adversas mais comuns (incidência superior a 1 %) associada com AGGRASTAT/AGRASTAT, administrado concomitantemente com heparina, excluindo a hemorragia, foram náuseas (1,7 %), febre (1,5 %) e cefaleia (1,1 %); no grupo de controlo, as náuseas, febre e cefaleias ocorreram com incidências de 1,4 %, 1,1 % e 1,2 %, respectivamente.

A incidência de eventos adversos não hemorrágicos foi superior nas mulheres (em comparação com os homens) e nos doentes idosos (em comparação com os doentes mais novos). Contudo, as incidências de eventos adversos não hemorrágicos nestes doentes foram comparáveis para o grupo de “AGGRASTAT/AGRASTAT com heparina” e para o grupo “heparina isolada”.

#### Pârametros laboratoriais

As alterações mais comuns dos parâmetros laboratoriais associadas com o AGGRASTAT/AGRASTAT relacionaram-se com hemorragias: redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito e um aumento da ocorrência de sangue oculto na urina e fezes.

Ocasionalmente, durante a terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT, ocorreu uma diminuição aguda no número de plaquetas ou trombocitopenia. A percentagem de doentes nos quais o número de plaquetas diminuiu para valores abaixo de  $90.000/\text{mm}^3$  foi de 1,5 %. A percentagem de doentes nos quais o número de plaquetas diminuiu para menos de  $50.000/\text{mm}^3$  foi de 0,3 %. Estas diminuições foram reversíveis após a interrupção da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT.

### **4.9 Sobredosagem**

Nos estudos clínicos ocorreu sobredosagem inadvertida com cloridrato de tirofiban, até  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ , no bólus de 3 minutos ou  $1,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  numa perfusão inicial. Ocorreu também sobredosagem em perfusão de manutenção até  $1,47 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

#### a) Sintomas de sobredosagem

A hemorragia foi o sintoma de sobredosagem mais frequentemente relatado, normalmente hemorragia das mucosas e hemorragia localizada no local de punção arterial para a cateterização cardíaca, mas também casos únicos de hemorragias intracranianas e retroperitoneais (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, Estudos Clínicos).

#### b) Medidas

A sobredosagem com cloridrato de tirofiban deve ser tratada de acordo com o estado do doente e com a avaliação do médico assistente. Se for necessário o tratamento da hemorragia, a perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser interrompida. Devem também considerar-se as transfusões de sangue e/ou trombócitos. AGGRASTAT/AGRASTAT pode ser removido por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

#### Código ATC: B01A C17

O cloridrato de tirofiban é um antagonista não peptídico do receptor GP IIb/IIIa, um importante receptor de superfície das plaquetas envolvido na agregação plaquetária. O cloridrato de tirofiban impede a ligação do fibrinogénio ao receptor GP IIb/IIIa, bloqueando assim a agregação plaquetária.

O cloridrato de tirofiban conduz à inibição da função plaquetária, evidenciada pela sua capacidade em inibir *ex vivo* a agregação plaquetária induzida pelo ADP e para prolongar o tempo de hemorragia (TH). A função plaquetária volta ao valor inicial 8 horas após a interrupção.

A inibição aumenta proporcionalmente à concentração plasmática de cloridrato de tirofiban.

Na população alvo, a dose recomendada de AGGRASTAT/AGRASTAT, na presença de heparina não fraccionada e AAS, produziu durante a perfusão uma inibição superior a 70 % (mediana de 89 %) da agregação plaquetária *ex vivo* induzida pelo ADP em 93 % dos doentes, e um prolongamento do tempo de hemorragia num factor de 2,9. A inibição foi obtida rapidamente com a perfusão de carga de 30 minutos, tendo sido mantida durante a perfusão.

#### Estudo PRISM-PLUS

O estudo PRISM PLUS controlado, multicêntrico, com dupla ocultação comparou a eficácia do tirofiban e da heparina não fraccionada (n=773) versus heparina fraccionada (n=797) em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio não Q (EMNQ).

Os doentes tinham que apresentar dor anginosa prolongada, repetitiva ou angina pós-enfarte nas últimas 12 horas antes da escolha aleatória, acompanhada de novas alterações transitórias ou persistentes da onda ST-T (depressão ou elevação do segmento ST  $\geq 0,1$  mV; inversões da onda T  $\geq 0,3$  mV) ou enzimas cardíacas elevadas (CPK total  $\geq 2$  vezes o limite superior do normal, ou fracção CK-MB aumentada na altura do recrutamento [ $> 5$  % ou maior do que o limite superior do normal]).

Neste estudo, os doentes foram escolhidos aleatoriamente para:

- AGGRASTAT/AGRASTAT (perfusão de carga de 30 minutos de 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  seguida de uma perfusão de manutenção de 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e heparina (bolus de 5.000 unidades (U) seguido de uma perfusão de 1.000 U/h titulada para manter um tempo de tromboplastina parcial activada (APTT) aproximadamente 2 vezes superior ao controlo),
- ou heparina isoladamente (bolus de 5.000 U seguido de uma perfusão de 1.000 U/h titulada para manter uma APTT aproximadamente 2 vezes superior ao controlo).

Todos os doentes receberam AAS, excepto se contraindicado; recomendou-se a administração diária de 300-325 mg por via oral durante as primeiras 48 horas e após esse período a administração diária de 80-325 mg por via oral (conforme determinação do médico). O fármaco em estudo foi iniciado nas primeiras 12 horas após o último episódio de angina. Os doentes foram tratados durante 48 horas, após o que foram submetidos a angiografia e possivelmente angioplastia/aterectomia, se indicado, enquanto prosseguia a terapêutica com cloridrato de tirofiban. O cloridrato de tirofiban foi perfundido durante um período médio de 71,3 horas.

O parâmetro de avaliação final primário combinado em estudo foi a ocorrência de isquémia refractária, enfarte do miocárdio ou morte 7 dias após o início da terapêutica com cloridrato de tirofiban.

A população tinha uma idade média de 63 anos; 32 % dos doentes eram mulheres. No início, aproximadamente 58 % dos doentes apresentavam depressão do segmento ST; 53 % apresentavam inversões da onda T; 46 % dos doentes apresentavam enzimas cardíacas aumentadas. Durante o estudo, aproximadamente 90 % dos doentes foram submetidos a angiografia coronária; 30 % foram submetidos a angioplastia precoce e 23 % foram submetidos a cirurgia aortocoronária precoce.

No parâmetro de avaliação final primário, registou-se uma redução do risco de 32 % (RR) (12,9 % vs. 17,9 %) no grupo do cloridrato de tirofiban para o parâmetro de avaliação final combinado ( $p=0,004$ ): isto representa aproximadamente 50 eventos evitados por cada 1.000 doentes tratados. Os resultados do parâmetro de avaliação primário foram atribuídos principalmente à ocorrência de enfarte do miocárdio e ocorrência de isquémia refractária.

Após 30 dias a RR para o parâmetro de avaliação final combinado (morte/enfarte do miocárdio/ocorrência de isquémia refractária/readmissões para angina instável) foi de 22 % (18,5 % vs. 22,3 %;  $p=0,029$ ).

Após 6 meses, o risco do parâmetro de avaliação final combinado (morte/enfarte do miocárdio/ocorrência de isquémia refractária/readmissões para angina instável) foi reduzido em 19 % (27,7 % vs. 32,1 %;  $p=0,024$ ).

Relativamente ao parâmetro de avaliação final duplo combinado mais comumente usado, morte ou enfarte do miocárdio, os resultados ao fim de 7 dias, 30 dias e 6 meses foram os seguintes: ao fim de 7 dias, o grupo do tirofiban apresentou um RR de 43 % (4,9 % vs. 8,3 %;  $p=0,006$ ); ao fim de 30 dias o RR foi de 30 % (8,7 % vs. 11,9 %;  $p=0,027$ ) e ao fim de 6 meses o RR foi de 23 % (12,3 % vs. 15,3 %;  $p=0,063$ ).

Verificou-se uma redução precoce da incidência de enfarte do miocárdio em doentes que recebem AGGRASTAT/AGRASTAT durante o tratamento (nas primeiras 48 horas) e esta redução foi mantida durante 6 meses, sem um efeito significativo sobre a mortalidade.

Em 30 % dos doentes que foram submetidos a angioplastia/aterectomia durante o período inicial da hospitalização, registou-se uma RR de 46 % (8,8 % vs. 15,2 %) para o parâmetro de avaliação final primário combinado ao fim de 30 dias, assim como uma RR de 43 % (5,9 % vs. 10,2 %) para “enfarte do miocárdio ou morte”.

Os doentes com maior possibilidade de beneficiarem do tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT são os que apresentam um risco elevado de desenvolver enfarte do miocárdio durante os primeiros 3-4 dias após o início dos sintomas de angina aguda. De acordo com dados epidemiológicos, associou-se uma incidência superior de eventos cardiovasculares com certos indicadores, por exemplo: idade, ritmo cardíaco aumentado ou pressão arterial elevada, dor cardíaca isquémica persistente ou recorrente, alterações acentuadas do ECG (em

particular, anomalias do segmento ST), enzimas ou marcadores cardíacos aumentados (ex. CK-MB, troponinas) e insuficiência cardíaca.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Distribuição

O tirofíbam não se liga fortemente às proteínas plasmáticas e a sua ligação é independente da concentração no intervalo de 0,01 a 25 µg/ml. A fração livre no plasma humano é 35 %.

O volume de distribuição do tirofíbam no estado de equilíbrio é de cerca de 30 litros.

### Biotransformação

Experiências com o tirofíbam marcado com <sup>14</sup>C mostraram que a radioatividade na urina e nas fezes é principalmente emitida por tirofíbam não modificado. No plasma circulante, a radioatividade é principalmente originada por tirofíbam não modificado (até 10 horas após a administração). Estes dados sugerem uma limitada metabolização do tirofíbam.

### Eliminação

Após administração intravenosa de tirofíbam marcado com <sup>14</sup>C em indivíduos saudáveis, 66 % da radioatividade são recuperados da urina e 23 % das fezes. A recuperação total da radioatividade é de 91 %. As excreções renal e biliar contribuem significativamente para a eliminação de tirofíbam.

Em indivíduos saudáveis, a depuração plasmática do tirofíbam é de cerca de 250 ml/min. A depuração renal representa 39 a 69 % da depuração plasmática total. A semi-vida é de cerca de 1,5 horas.

### Sexo

A depuração plasmática de tirofíbam em doentes coronários é semelhante no homem e na mulher.

### Doentes idosos

A depuração plasmática de tirofíbam é cerca de 25 % mais baixa nos doentes idosos (> 65 anos) com doença coronária, comparativamente aos doentes mais novos (≤ 65 anos).

### Grupos étnicos

Não se encontrou diferença na depuração plasmática entre diversos grupos étnicos.

### Doença coronária

Nos doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio não Q, a depuração foi de cerca de 200 ml/min, sendo a depuração renal 39 % da depuração plasmática total. A semi-vida é de cerca de 2 horas.

### Função renal diminuída

Em estudos clínicos de doentes com função renal diminuída, verificou-se uma redução da depuração plasmática do tirofíbam, na dependência do grau de diminuição da depuração da creatinina. Em doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, incluindo doentes em hemodiálise, observa-se uma redução da depuração plasmática do tirofíbam a níveis clinicamente relevantes (superiores a 50 %) (ver também 4.2 Posologia e modo de administração.) O tirofíbam é removido por hemodiálise.

### Insuficiência hepática

Não há evidência de redução significativa da depuração plasmática do tirofiban em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não existem dados disponíveis de doentes com insuficiência hepática grave.

### Efeitos de outros medicamentos

No estudo PRISM, comparou-se a depuração plasmática do tirofiban de doentes a receber um dos fármacos adiante indicados, com a de doentes que não estavam a receber esse fármaco, num sub-grupo de doentes (n=762). Não se verificaram efeitos substanciais (> 15 %) dos seguintes fármacos na depuração plasmática do tirofiban: acetobutolol, paracetamol, alprazolam, amlodipina, preparações com aspirina, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato sódico, enalapril, furosemida, gliburida, heparina não fraccionada, insulina, isossorbido, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipina, preparações com nitratos, oxazepam, cloreto de potássio, propranolol, ranitidina, simvastatina, sucralfato e temazepam.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam quaisquer perigos especiais para a espécie humana, com base nos estudos farmacológicos de segurança, toxicidade de doses repetidas e genotoxicidade convencionais.

O tirofiban atravessa a placenta dos ratos e coelhos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico anidro, água para injectáveis, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajustamento do pH).

### **6.2 Incompatibilidades**

Avaliou-se a compatibilidade do AGGRASTAT/AGRASTAT e das seguintes formulações intravenosas: heparina, dopamina, lidocaína, cloreto de potássio e famotidina injectáveis. Não foram encontradas incompatibilidades com estes agentes.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída para perfusão deve ser imediatamente usada. Se não for imediatamente usada, as condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2-8° C, excepto se a reconstituição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não congelar. Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro de Tipo I de 50 ml.

#### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

AGGRASTAT/AGRASTAT 0,25 mg/ml concentrado para solução para perfusão tem que ser diluído antes da utilização. Ver 4.2 Posologia e modo de administração.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO(S) NO REGISTO DE MEDICAMENTOS**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

AGGRASTAT/AGRASTAT\* solução para perfusão intravenosa

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução para perfusão intravenosa contém 0,056 mg de cloridrato de tirofiban monohidratado que é equivalente a 0,05 mg de tirofiban.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão intravenosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

AGGRASTAT/AGRASTAT é indicado na prevenção de enfarte do miocárdio, precoce, em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio não Q, em que o último episódio de dor torácica tenha ocorrido nas últimas 12 horas, e com alterações do ECG e/ou enzimas cardíacas elevadas.

Os doentes com maior possibilidade de beneficiarem do tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT são os que apresentam um risco elevado de desenvolver enfarte do miocárdio durante os primeiros 3-4 dias após o início dos sintomas de angina aguda, incluindo por exemplo aqueles susceptíveis de serem submetidos a PTCA precoce (ver também 4.2 Posologia e modo de administração e 5.1 Propriedades farmacodinâmica).

AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser usado com ácido acetilsalicílico e heparina não fraccionada.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Este produto destina-se a uso exclusivo hospitalar, por médicos especialistas experientes no tratamento de síndromes coronárias agudas.

AGGRASTAT/AGRASTAT é administrado por via intravenosa a um débito de perfusão inicial de 0,4 µg/kg/min durante 30 minutos. No fim da perfusão inicial, a administração de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser continuada a um débito de perfusão de manutenção de 0,1 µg/kg/min. AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser administrado com heparina não fraccionada (normalmente um bólus intravenoso de 5000 unidades (U) em simultâneo com o início da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT, seguido de uma perfusão de aproximadamente 1000 U por hora, titulada gradualmente com base no tempo de tromboplastina activada (APTT), que deverá ser cerca de duas vezes o valor normal) e AAS (ver 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, Estudos clínicos), excepto se contraindicado.

---

\* No restante texto AGGRASTAT/AGRASTAT significa AGGRASTAT/AGRASTAT solução para perfusão intravenosa

Não é necessário qualquer ajuste posológico para os idosos (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Doentes com insuficiência renal grave

Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), a posologia de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser reduzida em 50 % (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).



A tabela seguinte destina-se à orientação para o ajuste posológico em função do peso.

Peso do Doente (kg)	Maioria dos Doentes		Insuficiência Renal Grave	
	Débito de Perfusão de Carga de 30 min (ml/h)	Débito de Perfusão de Manutenção (ml/h)	Débito de Perfusão de Carga de 30 min (ml/h)	Débito de Perfusão de Manutenção (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

#### Início e duração da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT

A terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser iniciada preferencialmente no período de 12 horas após o último episódio de angina. A duração da terapêutica não deve ser inferior a 48 horas. A perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina não fraccionada pode ser continuada durante a angiografia coronária, devendo ser mantida durante pelo menos 12 horas e não mais do que 24 horas após angioplastia/aterectomia. A perfusão deve ser interrompida quando o estado clínico do doente for estável e o médico não pretenda realizar qualquer procedimento de intervenção coronária. A duração total do tratamento não deve exceder 108 horas.

#### Terapêutica concomitante (heparina não fraccionada, AAS)

O tratamento com heparina não fraccionada é iniciado com um bólus intravenoso de 5000 U seguido de uma perfusão de manutenção de 1000 U por hora. A dose de heparina é titulada gradualmente por forma a manter um APTT aproximadamente duas vezes o valor normal.

Todos os doentes devem receber AAS por via oral antes do início da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT (ver 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, Estudos clínicos), excepto se contraindicado. Esta medicação deve ser mantida pelo menos durante a perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT.

Se for necessária angioplastia (PTCA), a administração de heparina deve ser interrompida depois da PTCA, e os catéteres devem ser retirados quando a coagulação tiver voltado ao normal, por exemplo, quando o tempo de coagulação activada (ACT) é inferior a 180 segundos (normalmente 2-6 horas após interrupção da administração de heparina).

### **Instruções de utilização**

Não retirar a solução directamente do recipiente com a seringa.

#### **Instruções para Utilização dos Recipientes IntraVia\*\***

Para Abrir: Rasgue pela ranhura o revestimento que protege do pó e retire o recipiente IntraVia. Pode observar-se alguma opacidade do plástico devido à absorção de humidade durante o processo de esterilização. Isto é normal e não afecta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade diminuirá gradualmente. Verifique se existem fugas mínimas, apertando firmemente o saco interior. Se descobrir fugas, rejeite a solução, uma vez que a esterilidade pode ter sido afectada.

Só use a solução se estiver límpida e a tampa estiver intacta.

Não adicione medicação suplementar e não retire a solução directamente do saco com uma seringa.

**ATENÇÃO:** Não use recipientes de plástico com ligações em série. Tal utilização pode provocar embolia gasosa devido à remoção de ar residual do recipiente primário no decurso da administração do líquido a partir do recipiente secundário.

Preparação para administração

1. Suspenda o recipiente no suporte.
2. Remova o plástico protector do orifício de saída no fundo do recipiente.
3. Adapte o dispositivo de administração. Consulte as instruções que acompanham o dispositivo.

Utilize de acordo com a tabela posológica atrás descrita.

Sempre que a solução e recipiente permitirem, os fármacos de uso parentérico deverão ser verificados em relação a partículas visíveis ou descoloração, antes da utilização.

AGGRASTAT/AGRASTAT só deverá ser administrado por via intravenosa, podendo ser administrado com heparina não fraccionada pelo mesmo sistema de perfusão.

Recomenda-se que AGGRASTAT/AGRASTAT seja administrado com um dispositivo de perfusão calibrado usando equipamento estéril.

Deve ter-se a precaução de garantir que não ocorre qualquer prolongamento da perfusão da dose inicial e que não existem erros de cálculo das velocidades de perfusão para a dose de manutenção com base no peso do doente.

### **4.3 Contra-indicações**

---

\*\* Marca comercial de Baxter International, Inc.

AGGRASTAT/AGRASTAT está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade a um dos constituintes da preparação ou que tenham desenvolvido trombocitopénia durante uma anterior utilização de um antagonista dos receptores GP IIb/III/a.

Uma vez que a agregação plaquetária aumenta o risco de hemorragia, AGGRASTAT/AGRASTAT está contra-indicado em doentes com:

- História de AVC nos últimos 30 dias ou qualquer história de acidente vascular cerebral hemorrágico.
- História de doença intracraniana (ex. neoplasia, malformação arteriovenosa, aneurisma).
- Hemorragia clinicamente relevante activa ou recente (nos últimos 30 dias de tratamento) (ex. hemorragia gastrointestinal).
- Hipertensão maligna.
- Traumatismo relevante ou intervenção cirúrgica *major* nas últimas seis semanas.
- Trombocitopénia (número de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>), alterações da função plaquetária.
- Perturbações da coagulação (ex. tempo de protrombina > 1,3 vezes o valor normal ou INR (Razão Internacional Normalizada) > 1,5).
- Insuficiência hepática grave.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Não se recomenda a administração de AGGRASTAT/AGRASTAT isoladamente sem heparina não fraccionada.

Não foi estudada a eficácia e segurança de AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparinas de baixo peso molecular.

É insuficiente a experiência existente com a utilização de cloridrato de tirofíbam nas seguintes doenças e situações, contudo, existem suspeitas de risco aumentado de hemorragia.

Consequentemente, não se recomenda o cloridrato de tirofíbam em:

- Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada, biópsia a órgãos ou litotripsia nas últimas duas semanas
- Traumatismo grave ou grande cirurgia há mais de 6 semanas mas há menos de 3 meses
- Úlcera péptica activa nos últimos 3 meses
- Hipertensão não controlada (> 180/110 mm Hg)
- Pericardite aguda
- História ou conhecimento actual de vasculite

- Suspeita de dissecação aórtica
- Retinopatia hemorrágica
- Sangue oculto nas fezes ou hematúria
- Terapêutica trombolítica - concomitante ou menos de 48 horas antes da administração de cloridrato de tirofiban
- Uso concomitante de fármacos que aumentem num grau relevante o risco de hemorragia (ex. cumarinas, outros inibidores parentéricos da GP IIb/IIIa, soluções de dextrano).

Não existe experiência terapêutica com cloridrato de tirofiban em doentes para os quais é indicada terapêutica trombolítica (ex. enfarte transmural do miocárdio com novas ondas Q patológicas ou segmentos ST elevados ou bloqueio de ramo esquerdo, no ECG). Consequentemente, a utilização de cloridrato de tirofiban não se recomenda nestas circunstâncias.

A perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser imediatamente interrompida se ocorrerem fenómenos que exijam terapêutica trombolítica (incluindo oclusão aguda no decurso de PTCA) ou se o doente tiver que ser submetido de urgência a *bypass* aorto-coronário (CABG) ou necessitar de um balão intra-aórtico.

São limitados os dados de eficácia em doentes recentemente submetidos a PTCA.

Não existe experiência terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT em crianças, assim, não se recomenda a utilização de AGGRASTAT/AGRASTAT nestes doentes.

#### Outras notas e medidas de precaução

São insuficientes os dados relativamente à readministração de AGGRASTAT/AGRASTAT.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de hemorragias, durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT. Se o tratamento da hemorragia for necessário, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT (ver também 4.9 Sobredosagem). Em casos de hemorragia grave ou incontrolada, a terapêutica com cloridrato de tirofiban deve ser interrompida imediatamente.

AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser usado com precauções especiais nas seguintes situações e grupos de doentes:

- Hemorragia recente e clinicamente relevante (há menos de 1 ano)
- Punção de um vaso não compressível no período de 24 horas anterior à administração de AGGRASTAT/AGRASTAT
- Insuficiência cardíaca grave aguda ou crónica
- Choque cardiogénico
- Insuficiência hepática ligeira a moderada
- Número de plaquetas  $< 150.000/\text{mm}^3$ , história conhecida de coagulopatia ou perturbação da função plaquetária ou trombocitopénia

- Hemoglobina inferior a 11 g/dl ou hematócrito < 34 %.

Deve ter-se especial precaução com a administração concomitante de ticlopidina, clopidogrel, adenosina, dipiridamol, sulfinpirazona e prostaciclina.

#### Doentes idosos, doentes do sexo feminino e doentes com baixo peso corporal

Os doentes idosos e/ou do sexo feminino tiveram uma incidência de complicações hemorrágicas superior à dos doentes mais novos ou do sexo masculino, respectivamente. Os doentes com um peso corporal baixo tiveram uma incidência de hemorragia superior à dos doentes com peso corporal superior. Por estas razões, AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser usado com precaução nestes doentes, devendo o efeito da heparina ser cuidadosamente monitorizado.

#### Função renal diminuída

Os estudos clínicos evidenciaram que o risco hemorrágico aumenta com a diminuição da depuração da creatinina, resultando também uma redução da depuração plasmática de tirofiban. Assim, durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT, os doentes com função renal diminuída (depuração de creatinina < 60 ml/min) devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a hemorragias, devendo o efeito da heparina ser cuidadosamente monitorizado. Na insuficiência renal grave, a posologia de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser reduzida (ver também 4.2 Posologia e modo de administração).

#### Linha arterial femoral

Durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT há um aumento significativo de perdas hemorrágicas, especialmente na zona da artéria femoral onde se inseriu o catéter. Deve tomar-se o cuidado de garantir que apenas a parede anterior da artéria femoral é puncionada. Os catéteres arteriais devem ser removidos quando a coagulação tiver voltado ao normal, por ex., quando o tempo de coagulação activado (ACT) for inferior a 180 segundos (normalmente 2-6 horas após interrupção da administração de heparina).

Após remoção do catéter, deve ser assegurada uma hemostase adequada sob grande vigilância.

#### Cuidados de enfermagem

Durante o tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT, o número de punções vasculares e injeções intramusculares deve ser minimizado. A canalização de veias deve realizar-se apenas em regiões corporais compressíveis. Todos os pontos de punção venosa devem ser referenciados e estreitamente monitorizados. Deve considerar-se cuidadosamente a utilização de algalias, tubos traqueais e sondas gástricas.

#### Monitorização de valores laboratoriais

Antes do tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT deve fazer-se contagem de plaquetas, medições de hemoglobina e de hematócrito, bem como repetir estes exames 2-6 horas após o início da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT, e pelo menos diariamente a partir daí, enquanto a terapêutica prosseguir (ou mais frequentemente se houver evidência de uma diminuição marcada). Se o número de plaquetas diminuir para valores abaixo de  $90.000/\text{mm}^3$ , devem ser realizadas contagens adicionais das plaquetas para excluir a possibilidade de pseudotrombocitopénia. Se for confirmada trombocitopénia, a terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina devem ser interrompidas. Os doentes devem ser monitorizados em relação a hemorragias e tratados, se necessário (ver também 4.9 Sobredosagem).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT e AAS provoca um aumento muito superior da inibição da agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) *ex vivo*, do que o verificado com AAS isoladamente. A administração concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina não fraccionada provoca um prolongamento muito superior do tempo de hemorragia em comparação com o verificado com a heparina não fraccionada administrada isoladamente.

Com a utilização concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT, heparina não fraccionada e AAS, houve uma incidência superior de hemorragia à verificada com a administração de somente heparina não fraccionada e AAS (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.8 Efeitos indesejáveis).

A administração concomitante de AGGRASTAT/AGRASTAT (aproximadamente metade da dose recomendada) e ticlopidina aumentou significativamente a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP e pelo colagénio. AGGRASTAT/AGRASTAT prolongou o tempo de hemorragia, contudo, a administração combinada de AGGRASTAT/AGRASTAT e ticlopidina não teve qualquer efeito adicional no tempo de hemorragia. A administração simultânea de ticlopidina não alterou a farmacocinética do cloridrato de tirofiban.

A utilização concomitante de varfarina com AGGRASTAT/AGRASTAT e heparina foi associada a um risco aumentado de hemorragia.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados clínicos para o cloridrato de tirofiban, em relação a exposição durante a gravidez. Os estudos em animais fornecem informação limitada relativamente a efeitos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. AGGRASTAT/AGRASTAT não deve ser usado durante a gravidez, excepto se for estritamente necessário.

##### Aleitamento

Não se sabe se AGGRASTAT/AGRASTAT é excretado no leite humano, mas sabe-se que é excretado no leite de rato. Devido ao potencial de efeitos adversos no lactente, deve ser tomada uma decisão sobre a interrupção do aleitamento ou a interrupção do fármaco, tendo em conta a importância do fármaco para a mãe.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não existem dados disponíveis sobre o AGGRASTAT/AGRASTAT alterar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Hemorragias

O evento adverso que tem uma relação causal com a terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT (usado concomitantemente com heparina não fraccionada e AAS) e que foi relatado com maior frequência foi a hemorragia, habitualmente de natureza mais ligeira.

No estudo PRISM-PLUS, a incidência geral de hemorragia *major* usando os critérios TIMI (definidos como uma descida da hemoglobina > 50 g/l com ou sem origem identificada,

hemorragia intracraniana, tamponamento cardíaco) em doentes tratados com AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina não foi significativamente mais elevada do que no grupo controlo. A incidência de hemorragia *major* usando os critérios TIMI foi de 1,4 % para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina e de 0,8 % para o grupo controlo (que recebeu heparina). A incidência de hemorragia *minor* usando os critérios TIMI (definidos como uma descida da hemoglobina > 30 g/l com hemorragia com origem identificada, hematúria franca espontânea, hematemeses ou hemoptises) foi de 10,5 % para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina e de 8,0 % para o grupo controlo. Não houve relatos de hemorragia intracraniana para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina ou no grupo controlo. A incidência de hemorragia retroperitoneal relatada para o AGGRASTAT/AGRASTAT em associação com heparina foi de 0,0 % e de 0,1 % para o grupo controlo. A percentagem de doentes que receberam uma transfusão (incluindo concentrado de eritrócitos, plasma fresco congelado, crioprecipitados de sangue total e plaquetas) foi de 4,0 % para o AGGRASTAT/AGRASTAT e de 2,8 % para o grupo controlo.

A utilização de AGGRASTAT/AGRASTAT com heparina não fraccionada e AAS esteve associada com maior frequência a hemorragia gastrointestinal, hemorroidária e pós-operatória, epistaxis, gengivorragias, equimoses e perdas de sangue nas zonas de punção intravascular (ex. nos locais de cateterização cardíaca) do que a verificada somente com heparina não fraccionada e o AAS.

#### Reacções adversas não hemorrágicas

As reacções adversas mais comuns (incidência superior a 1 %) associada com AGGRASTAT/AGRASTAT, administrado concomitantemente com heparina, excluindo a hemorragia, foram náuseas (1,7 %), febre (1,5 %) e cefaleia (1,1 %); no grupo de controlo, as náuseas, febre e cefaleias ocorreram com incidências de 1,4 %, 1,1 % e 1,2 %, respectivamente.

A incidência de eventos adversos não hemorrágicos foi superior nas mulheres (em comparação com os homens) e nos doentes idosos (em comparação com os doentes mais novos). Contudo, as incidências de eventos adversos não hemorrágicos nestes doentes foram comparáveis para o grupo de “AGGRASTAT/AGRASTAT com heparina” e para o grupo “heparina isolada”.

#### Pârametros laboratoriais

As alterações mais comuns dos parâmetros laboratoriais associadas com o AGGRASTAT/AGRASTAT relacionaram-se com hemorragias: redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito e um aumento da ocorrência de sangue oculto na urina e fezes.

Ocasionalmente, durante a terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT, ocorreu uma diminuição aguda no número de plaquetas ou trombocitopénia. A percentagem de doentes nos quais o número de plaquetas diminuiu para valores abaixo de 90.000/mm<sup>3</sup> foi de 1,5 %. A percentagem de doentes nos quais o número de plaquetas diminuiu para menos de 50.000/mm<sup>3</sup> foi de 0,3 %. Estas diminuições foram reversíveis após a interrupção da terapêutica com AGGRASTAT/AGRASTAT.

## **4.9 Sobredosagem**

Nos estudos clínicos ocorreu sobredosagem inadvertida com cloridrato de tirofiban, até 50 µg/kg, no bólus de 3 minutos ou 1,2 µg/kg/min numa perfusão inicial. Ocorreu também sobredosagem em perfusão de manutenção até 1,47 µg/kg/min.

a) Sintomas de sobredosagem

A hemorragia foi o sintoma de sobredosagem mais frequentemente relatado, normalmente hemorragia das mucosas e hemorragia localizada no local de punção arterial para a cateterização cardíaca, mas também casos únicos de hemorragias intracranianas e retroperitoniais (ver também 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, Estudos Clínicos).

#### b) Medidas

A sobredosagem com cloridrato de tirofiban deve ser tratada de acordo com o estado do doente e com a avaliação do médico assistente. Se for necessário o tratamento da hemorragia, a perfusão de AGGRASTAT/AGRASTAT deve ser interrompida. Devem também considerar-se as transfusões de sangue e/ou trombócitos. AGGRASTAT/AGRASTAT pode ser removido por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

#### **Código ATC: B01A C17**

O cloridrato de tirofiban é um antagonista não peptídico do receptor GP IIb/IIIa, um importante receptor de superfície das plaquetas envolvido na agregação plaquetária. O cloridrato de tirofiban impede a ligação do fibrinogénio ao receptor GP IIb/IIIa, bloqueando assim a agregação plaquetária.

O cloridrato de tirofiban conduz à inibição da função plaquetária, evidenciada pela sua capacidade em inibir *ex vivo* a agregação plaquetária induzida pelo ADP e para prolongar o tempo de hemorragia (TH). A função plaquetária volta ao valor inicial 8 horas após a interrupção.

A inibição aumenta proporcionalmente à concentração plasmática de cloridrato de tirofiban.

Na população alvo, a dose recomendada de AGGRASTAT/AGRASTAT, na presença de heparina não fraccionada e AAS, produziu durante a perfusão uma inibição superior a 70 % (mediana de 89 %) da agregação plaquetária *ex vivo* induzida pelo ADP em 93 % dos doentes, e um prolongamento do tempo de hemorragia num factor de 2,9. A inibição foi obtida rapidamente com a perfusão de carga de 30 minutos, tendo sido mantida durante a perfusão.

#### Estudo PRISM-PLUS

O estudo PRISM PLUS controlado, multicêntrico, com dupla ocultação comparou a eficácia do tirofiban e da heparina não fraccionada (n=773) versus a heparina fraccionada (n=797) em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio não Q (EMNQ).

Os doentes tinham que apresentar dor anginosa prolongada, repetitiva ou angina pós-enfarte nas últimas 12 horas antes da escolha aleatória, acompanhada de novas alterações transitórias ou persistentes da onda ST-T (depressão ou elevação do segmento ST  $\geq 0,1$  mV; inversões da onda T  $\geq 0,3$  mV) ou enzimas cardíacas elevadas (CPK total  $\geq 2$  vezes o limite superior do normal, ou fracção CK-MB aumentada na altura do recrutamento [ $> 5$  % ou maior do que o limite superior do normal]).



Neste estudo, os doentes foram escolhidos aleatoriamente para:

- AGGRASTAT/AGRASTAT (perfusão de carga de 30 minutos de 0,4 µg/kg/min seguida de uma perfusão de manutenção de 0,10 µg/kg/min) e heparina (bolus de 5.000 unidades (U) seguido de uma perfusão de 1.000 U/h titulada para manter um tempo de tromboplastina parcial activada (APTT) aproximadamente 2 vezes superior ao controlo),
- ou heparina isoladamente (bolus de 5.000 U seguido de uma perfusão de 1.000 U/h titulada para manter uma APTT aproximadamente 2 vezes superior ao controlo).

Todos os doentes receberam AAS, excepto se contra-indicado ; recomendou-se a administração diária de 300-325 mg por via oral durante as primeiras 48 horas e após esse período a administração diária de 80-325 mg por via oral (conforme determinação do médico). O fármaco em estudo foi iniciado nas primeiras 12 horas após o último episódio de angina. Os doentes foram tratados durante 48 horas, após o que foram submetidos a angiografia e possivelmente angioplastia/aterectomia, se indicado, enquanto prosseguia a terapêutica com cloridrato de tirofiban. O cloridrato de tirofiban foi perfundido durante um período médio de 71,3 horas.

O parâmetro de avaliação final primário combinado em estudo foi a ocorrência de isquémia refractária, enfarte do miocárdio ou morte 7 dias após o início da terapêutica com cloridrato de tirofiban.

A população tinha uma idade média de 63 anos; 32 % dos doentes eram mulheres. No início, aproximadamente 58 % dos doentes apresentavam depressão do segmento ST; 53 % apresentavam inversões da onda T; 46 % dos doentes apresentavam enzimas cardíacas aumentadas. Durante o estudo, aproximadamente 90 % dos doentes foram submetidos a angiografia coronária; 30 % foram submetidos a angioplastia precoce e 23 % foram submetidos a cirurgia aortocoronária precoce.

No parâmetro de avaliação final primário, registou-se uma redução do risco de 32 % (RR) (12,9 % vs. 17,9 %) no grupo do cloridrato de tirofiban para o parâmetro de avaliação final combinado ( $p=0,004$ ): isto representa aproximadamente 50 eventos evitados por cada 1.000 doentes tratados. Os resultados do parâmetro de avaliação primário foram atribuídos principalmente à ocorrência de enfarte do miocárdio e ocorrência de isquémia refractária.

Após 30 dias a RR para o parâmetro de avaliação final combinado (morte/enfarte do miocárdio/ocorrência de isquémia refractária/readmissões para angina instável) foi de 22 % (18,5 % vs. 22,3 %;  $p=0,029$ ).

Após 6 meses, o risco do parâmetro de avaliação final combinado (morte/enfarte do miocárdio/ocorrência de isquémia refractária/readmissões para angina instável) foi reduzido em 19 % (27,7 % vs. 32,1 %;  $p=0,024$ ).

Relativamente ao parâmetro de avaliação final duplo combinado mais comumente usado, morte ou enfarte do miocárdio, os resultados ao fim de 7 dias, 30 dias e 6 meses foram os seguintes: ao fim de 7 dias, o grupo do tirofiban apresentou um RR de 43 % (4,9 % vs. 8,3 %;  $p=0,006$ ); ao fim de 30 dias o RR foi de 30 % (8,7 % vs. 11,9 %;  $p=0,027$ ) e ao fim de 6 meses o RR foi de 23 % (12,3 % vs. 15,3 %;  $p=0,063$ ).

Verificou-se uma redução precoce da incidência de enfarte do miocárdio em doentes que recebem AGGRASTAT/AGRASTAT durante o tratamento (nas primeiras 48 horas) e esta redução foi mantida durante 6 meses, sem um efeito significativo sobre a mortalidade.

Em 30 % dos doentes que foram submetidos a angioplastia/aterectomia durante o período inicial da hospitalização, registou-se uma RR de 46 % (8,8 % vs. 15,2 %) para o parâmetro de avaliação final primário combinado ao fim de 30 dias, assim como uma RR de 43 % (5,9 % vs. 10,2 %) para “enfarte do miocárdio ou morte”.

Os doentes com maior possibilidade de beneficiarem do tratamento com AGGRASTAT/AGRASTAT são os que apresentam um risco elevado de desenvolver enfarte do miocárdio durante os primeiros 3-4 dias após o início dos sintomas de angina aguda. De acordo com dados epidemiológicos, associou-se uma incidência superior de eventos cardiovasculares com certos indicadores, por exemplo: idade, ritmo cardíaco aumentado ou pressão arterial elevada, dor cardíaca isquémica persistente ou recorrente, alterações acentuadas do ECG (em particular, anomalias do segmento ST), enzimas ou marcadores cardíacos aumentados (ex. CK-MB, troponinas) e insuficiência cardíaca.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Distribuição

O tirofiban não se liga fortemente às proteínas plasmáticas e a sua ligação é independente da concentração no intervalo de 0,01 a 25 µg/ml. A fração livre no plasma humano é 35 %.

O volume de distribuição do tirofiban no estado de equilíbrio é de cerca de 30 litros.

### Biotransformação

Experiências com o tirofiban marcado com <sup>14</sup>C mostraram que a radioatividade na urina e nas fezes é principalmente emitida por tirofiban não modificado. No plasma circulante, a radioatividade é principalmente originada por tirofiban não modificado (até 10 horas após a administração). Estes dados sugerem uma limitada metabolização do tirofiban.

### Eliminação

Após administração intravenosa de tirofiban marcado com <sup>14</sup>C em indivíduos saudáveis, 66 % da radioatividade são recuperados da urina e 23 % das fezes. A recuperação total da radioatividade é de 91 %. As excreções renal e biliar contribuem significativamente para a eliminação de tirofiban.

Em indivíduos saudáveis, a depuração plasmática do tirofiban é de cerca de 250 ml/min. A depuração renal representa 39 a 69 % da depuração plasmática total. A semi-vida é de cerca de 1,5 horas.

### Sexo

A depuração plasmática de tirofiban em doentes coronários é semelhante no homem e na mulher.

### Doentes idosos

A depuração plasmática de tirofiban é cerca de 25 % mais baixa nos doentes idosos (> 65 anos) com doença coronária, comparativamente aos doentes mais novos (≤ 65 anos).

### Grupos étnicos

Não se encontrou diferença na depuração plasmática entre diversos grupos étnicos.

### Doença coronária

Nos doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio não Q, a depuração foi de cerca de 200 ml/min, sendo a depuração renal 39 % da depuração plasmática total. A semi-vida é de cerca de 2 horas.

#### Função renal diminuída

Em estudos clínicos de doentes com função renal diminuída, verificou-se uma redução da depuração plasmática do tirofiban, na dependência do grau de diminuição da depuração da creatinina. Em doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min, incluindo doentes em hemodiálise, observa-se uma redução da depuração plasmática do tirofiban a níveis clinicamente relevantes (superiores a 50 %) (ver também 4.2 Posologia e modo de administração). O tirofiban é removido por hemodiálise.

#### Insuficiência hepática

Não há evidência de redução significativa da depuração plasmática do tirofiban em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não existem dados disponíveis de doentes com insuficiência hepática grave.

### Efeitos de outros medicamentos

No estudo PRISM, comparou-se a depuração plasmática do tirofiban de doentes a receber um dos fármacos adiante indicados, com a de doentes que não estavam a receber esse fármaco, num sub-grupo de doentes (n=762). Não se verificaram efeitos substanciais (> 15 %) dos seguintes fármacos na depuração plasmática do tirofiban: acetobutolol, paracetamol, alprazolam, amlodipina, preparações com aspirina, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato sódico, enalapril, furosemida, gliburida, heparina não fraccionada, insulina, isossorbido, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipina, preparações com nitratos, oxazepam, cloreto de potássio, propranolol, ranitidina, simvastatina, sucralfato e temazepam.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam quaisquer perigos especiais para a espécie humana, com base nos estudos farmacológicos de segurança, toxicidade de doses repetidas e genotoxicidade convencionais.

O tirofiban atravessa a placenta dos ratos e coelhos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico anidro, água para injectáveis, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajustamento do pH).

### **6.2 Incompatibilidades**

Avaliou-se a compatibilidade do AGGRASTAT/AGRASTAT e das seguintes formulações intravenosas: heparina, dopamina, lidocaína, cloreto de potássio e famotidina injectáveis. Não foram encontradas incompatibilidades com estes agentes.

### **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

Rejeitar a solução intravenosa não usada 24 horas após o início da infusão.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não congelar. Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Recipiente IntraVia de 500 ml (plástico PL 2408), transparente, 3 camadas de película de poliolefina com orifício e tubo de PVC com tampa azul. É embalado num revestimento contra o pó feito de poliolefina transparente sem impressões.

Dimensão da embalagem: 1 recipiente com 500 ml de solução para perfusão.

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Ver 4.2 Posologia e modo de administração

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **8. NÚMERO(S) NO REGISTO DE MEDICAMENTOS**

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**