

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**AGRASTAT®**

**cloridrato de tirofibana**

### APRESENTAÇÃO

**AGRASTAT®** é apresentado em frasco-ampola com 50 mL de solução concentrada de tirofibana base para infusão intravenosa, na concentração de 0,25 mg (250 microgramas)/mL.

### USO POR VIA INTRAVENOSA (APÓS DILUIÇÃO) USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

**Princípio ativo:** Cada 1 mL de solução concentrada para infusão contém 0,281 mg (281 microgramas) de cloridrato de tirofibana monoidratada, que é equivalente a 0,25 mg (250 microgramas) de tirofibana base anidra.

**Excipientes:** Cloreto de sódio, citrato de sódio diidratado e ácido cítrico anidro.

O pH varia de 5,5 a 6,5 e pode ter sido ajustado com ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

#### 1. INDICAÇÕES

**AGRASTAT®**, em combinação com heparina, é indicado para pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST) para prevenir a ocorrência de eventos cardíacos isquêmicos. É também indicado para pacientes com síndromes coronárias isquêmicas, submetidos à angioplastia coronária ou aterectomia, para prevenir a ocorrência de complicações coronarianas isquêmicas relacionadas ao fechamento abrupto da artéria coronária tratada (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### ESTUDO PRISM – PLUS

Foi um estudo duplo-cego, multicêntrico, controlado, que comparou a eficácia do uso do **AGRASTAT®**, associado à heparina não fracionada (n=773), com a heparina não fracionada isoladamente (n=797), em pacientes com angina instável ou com infarto agudo do miocárdio sem onda Q (**NQWMI**).

Os pacientes precisavam apresentar episódios de angina frequentes ou prolongados, ou angina pós-infarto durante as 12 horas anteriores à randomização, acompanhada de novas alterações transitórias ou persistentes nas ondas ST-T (depressão ou elevação ST  $\geq 0,1$  mV; inversões da onda T  $\geq 0,3$  mV ou elevação das enzimas cardíacas (CPK total  $\geq 2$  x o limite superior de normalidade, ou elevação da fração CPK-MB no momento da inscrição (>5% do que o limite superior de normalidade).

Neste estudo os pacientes foram randomizados para receberem ou:

- **AGRASTAT®** por infusão IV em duas fases (infusão de 0,4 microgramas/kg/min, durante 30 minutos, seguida de uma infusão de manutenção de 0,1 microgramas/kg/min) e heparina [5000 U em bolo, seguida de 1.000 U/h, titulada para manter um tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) de aproximadamente duas vezes o controle].

- Ou a heparina isoladamente (5.000 U em bolo, seguida de 1.000 U/h titulados para manter o APTT em 2 vezes o controle).

Todos os pacientes receberam ácido acetilsalicílico, a menos que contraindicado; 300 - 325 mg /dia, por via oral, nas primeiras 48 horas e depois 80 - 325 mg/dia, via oral (de acordo com a orientação do médico assistente). O estudo da droga iniciou-se nas 12 horas seguintes ao último episódio de angina. Os pacientes foram tratados por 48 horas, após as quais foram submetidos à angiografia e, possivelmente, angioplastia/aterectomia, se indicado, enquanto o cloridrato de tirofibana era infundido. O cloridrato de tirofibana foi infundido por um período médio de 71,3 horas.

O desfecho primário do estudo foi ocorrência de isquemia refratária, infarto do miocárdio ou morte nos sete dias que se seguiram ao início do cloridrato de tirofibana. A idade média dos pacientes foi de 63 anos, sendo 32% deles mulheres. No início, aproximadamente 58% dos pacientes tinham depressão do segmento ST, 53% tinham inversão de onda T e 46% tinham elevação de enzimas cardíacas. Durante o estudo aproximadamente 90% dos pacientes foram submetidos à angiografia, 30% à angioplastia precoce e 23% à cirurgia precoce de *bypass* de artéria coronária.

No desfecho primário do estudo, houve uma redução de 32% no risco (RR) (12,9% vs.17,9%) no grupo do cloridrato de tirofibana para o desfecho combinado ( $p=0,004$ ). Isto representa, aproximadamente, 50 eventos prevenidos por 1000 pacientes tratados. Os resultados do desfecho primário foram principalmente atribuídos à ocorrência de infarto do miocárdio e a condições de isquemia refratária.

Aos 30 dias, a RR para o desfecho combinado (morte/infarto do miocárdio/condições de isquemia refratária /readmissões por angina refratária) foi reduzido para 22% (18,5% vs. 22,3%;  $p=0,029$ ).

Aos 6 meses, a RR do desfecho combinado (morte/infarto do miocárdio/condições de isquemia refratária/readmissões por angina refratária) foi reduzido para 19% (27,7% vs. 32,1%;  $p=0,024$ ).

Considerando o desfecho combinado mais comum, morte ou infarto do miocárdio, o resultado após 7 dias, 30 dias e 6 meses foram os seguintes: em 7 dias para o grupo de tirofibana foi uma RR de 43% (4,9% vs. 8,3%;  $p=0,006$ ); em 30 dias a RR foi de 30% (8,7% vs. 11,9%;  $p=0,027$ ) e em 6 meses a RR foi de 23% (12,3% vs. 15,3%;  $p=0,063$ ).

A redução na incidência de infarto do miocárdio em pacientes que estavam recebendo **AGRASTAT®** apareceu precocemente durante o tratamento (durante as primeiras 48 horas) e se manteve ao longo dos 6 meses seguintes, sem efeito significativo sobre a mortalidade.

Nos 30% de pacientes que foram submetidos à angioplastia/aterectomia durante a hospitalização inicial, houve 46% de RR (8,8% vs. 15,2%) para o desfecho primário nos primeiros 30 dias, assim como 43% de RR (5,9% vs. 10,2%) para "infarto do miocárdio ou morte".

Baseado em um estudo de segurança, a administração concomitante de **AGRASTAT®** mais enoxaparina (n=315) foi comparada com a administração de **AGRASTAT®** mais heparina não fracionada (n=210) em pacientes que apresentavam angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q. Uma dose de ataque de **AGRASTAT®** (0,4 microgramas/kg/min), em infusão intravenosa, foi administrada durante 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 0,1 micrograma/kg/min por 108 horas. Os pacientes randomizados para o grupo da enoxaparina receberam 1,0 mg/kg/subcutânea de injeção de enoxaparina a cada 12 horas, por um período de pelo menos 24 horas e de no máximo 96 horas. Os pacientes randomizados para o grupo da heparina não fracionada receberam 5.000 UI IV em bolo de heparina não fracionada, seguidas de uma infusão de 1.000 UI por hora por pelo menos 24 horas e no máximo 108 horas. A taxa total de sangramento por trombólise em infarto do miocárdio (TIMI) foi de 3,5% para o grupo tirofibana/enoxaparina e 4,8% para o grupo de tirofibana/heparina não fracionada. Sangramentos cutâneos e orais foram mais frequentes nos pacientes randomizados para o grupo da enoxaparina/tirofibana, que também apresentaram mais sangramentos no sítio do cateter. Pacientes randomizados para o grupo da enoxaparina, que subsequentemente requereram intervenção coronariana percutânea (PCI) foram trocados para heparina não fracionada peri-procedimento, com a dose titulada para manter o tempo de coagulação ativada (ACT) em 250 segundos ou mais. Embora tenha havido diferenças significativas nas taxas de sangramento cutâneo entre os dois grupos (29,2% no grupo da enoxaparina (que foram convertidos para a heparina não fracionada) e 15,2% no grupo da heparina não fracionada), não se observaram sangramentos maiores por TIMI em ambos os grupos. A eficácia de **AGRASTAT®** em combinação com a enoxaparina ainda não foi estabelecida.

Os pacientes que mais se beneficiam do tratamento com **AGRASTAT®** são aqueles que apresentam risco elevado de desenvolver um infarto do miocárdio nos 3 a 4 dias seguintes ao início dos sintomas de angina aguda. De acordo com dados epidemiológicos, uma incidência mais alta de eventos cardiovasculares foi associada a certos indicadores, como, por exemplo: idade, frequência cardíaca ou pressão arterial alta, dor cardíaca isquêmica recorrente ou persistente, mudanças importantes no ECG (particularmente alterações no segmento ST), aumento das enzimas ou marcadores cardíacos (p.ex., CK-MB, troponinas) e insuficiência cardíaca.

**1) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. N Engl J Med. 1998 May 21;338(21):1488-97. Erratum in: N Engl J Med 1998 Aug 6;339(6):415.**

**2) Zhao XQ, Théroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. Circulation. 1999 Oct 12;100(15):1609-15.**

**3) A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. N Engl J Med. 1998 May 21;338(21):1498-505.**

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

**Mecanismo de ação:** A ativação, adesão e agregação plaquetária representam as etapas iniciais, fundamentais para a formação dos trombos arteriais que se depositam sobre as placas ateroscleróticas rompidas. A formação do trombo é crucial na fisiopatologia das síndromes coronárias isquêmicas agudas, como a angina instável e infarto do miocárdio, bem como das complicações isquêmicas cardíacas após angioplastia coronária.

**AGRASTAT®** é um antagonista não peptídico do receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, o principal receptor plaquetário de superfície envolvido na agregação plaquetária.

**AGRASTAT®** impede a ligação do fibrinogênio ao receptor de (GP) IIb/IIIa, bloqueando, desse modo, a ligação cruzada das plaquetas e a agregação plaquetária.

**AGRASTAT®** causa potente inibição da função plaquetária, conforme demonstrado por sua capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) *ex vivo* e de prolongar o tempo de sangramento em indivíduos saudáveis e pacientes com doença arterial coronária. O tempo decorrente até a inibição corresponde ao perfil de concentração plasmática do fármaco. Após a descontinuação de uma infusão de **AGRASTAT®**, a função plaquetária rapidamente retorna aos valores basais (de 4 a 8 horas).

A administração concomitante de uma infusão de 0,15 microgramas/kg/min de **AGRASTAT®** e aspirina durante 4 horas resulta previsivelmente em inibição quase máxima da agregação plaquetária e em modesto efeito aditivo no prolongamento do tempo de sangramento.

Em pacientes com angina instável, a administração de **AGRASTAT®** por infusão intravenosa em duas fases (infusão de 0,4 microgramas/kg/min durante 30 minutos seguida de 0,1 microgramas/kg/min durante até 48 horas na presença de heparina e aspirina) produz aproximadamente 90% de inibição da agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) *ex vivo*, com prolongamento de 2,9 vezes do tempo de sangramento durante a infusão. A inibição foi alcançada rapidamente com a infusão durante 30 minutos e foi mantida no seu decorrer.

Em pacientes submetidos à angioplastia coronariana, a administração de **AGRASTAT®** por infusão intravenosa em duas fases (infusão em *bolus* de 10 microgramas/kg durante 5 minutos, seguida de infusão de manutenção de 0,15 microgramas/kg/min durante 16 a 24 horas), em combinação com heparina e aspirina, produziu aproximadamente mais de 90% de inibição da agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP) *ex vivo*, em quase todos os pacientes. A inibição quase máxima é atingida rapidamente com a infusão em *bolus* durante 5 minutos, a qual é mantida no seu decorrer. Após a descontinuação da infusão de **AGRASTAT®**, a função plaquetária retorna rapidamente aos valores basais (de 4 a 8 horas).

#### Farmacocinética

##### Distribuição

A tirofibrina não se liga fortemente às proteínas plasmáticas e essa ligação é independente da concentração na faixa de 0,01 a 25 microgramas/mL. A fração não ligada no plasma humano é de 35%. No estado de equilíbrio, o volume de distribuição

da tirofibana varia de 22 a 42 litros. A tirofibana atravessa a barreira placentária em ratas e coelhas.

### **Metabolismo**

O perfil da tirofibana marcada com  $^{14}\text{C}$  na urina e nas fezes indica que a radioatividade se deve principalmente à tirofibana inalterada (até 10 horas após a última dose). Esse achado sugere a ocorrência de um metabolismo limitado da tirofibana.

### **Eliminação**

Após uma dose intravenosa de tirofibana marcada com  $^{14}\text{C}$  em indivíduos saudáveis, 66% da radioatividade foi recuperada na urina e 23%, nas fezes. A recuperação total da radioatividade foi de aproximadamente 91%. Tanto a excreção urinária quanto a biliar contribui significativamente para a eliminação da tirofibana. Em indivíduos saudáveis, a depuração plasmática da tirofibana varia de 213 a 314 mL/min. A depuração renal é responsável por 39% a 69% da depuração plasmática. A meia-vida é de 1,4 a 1,8 hora. Em pacientes com doença arterial coronária, a depuração plasmática de tirofibana varia de 152 a 267 mL/min. A depuração renal é responsável por 39% da depuração plasmática. A meia-vida varia de 1,9 a 2,2 horas. A tirofibana é excretada no leite de ratas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**AGRASTAT® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.**

**Como a inibição da agregação plaquetária aumenta o risco de hemorragias, AGRASTAT® é contraindicado em pacientes com hemorragia interna ativa, histórico de hemorragia intracraniana, neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa ou aneurisma e para pacientes que desenvolveram trombocitopenia após exposição ao AGRASTAT®.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**AGRASTAT®** deve ser usado com cautela nas seguintes situações:

- Hemorragias recentes (<1 ano), incluindo histórico de hemorragia gastrointestinal ou hemorragia geniturinária de significância clínica;
- Coagulopatia conhecida, distúrbios plaquetários ou histórico de trombocitopenia;
- Contagem de plaquetas < 150.000 células/mm<sup>3</sup>;
- Histórico de doença cerebrovascular no ano precedente;
- Procedimentos cirúrgicos de porte ou trauma físico grave no mês precedente;
- Procedimento epidural recente;
- Histórico, sintomas ou achados sugestivos de dissecação da aorta;
- Hipertensão grave, não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica > 110 mm Hg);
- Pericardite aguda;
- Retinopatia hemorrágica;
- Hemodiálise crônica.

**Precauções relativas a hemorragias:** Sabendo-se que **AGRASTAT®** inibe a agregação plaquetária, deve-se ter cautela quando esse medicamento for usado com outras medicações que afetem a hemostasia. A segurança de **AGRASTAT®**, utilizado em combinação com agentes trombolíticos, não foi estabelecida até o momento. Durante o tratamento com **AGRASTAT®**, os pacientes devem ser monitorizados quanto a possíveis sangramentos. Caso necessário, deve-se considerar a descontinuação do medicamento e a possibilidade de realizar transfusão.

Foram relatados sangramentos fatais (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

**Local de punção da artéria femoral:** **AGRASTAT®** está associado a pequenos aumentos das taxas de sangramento, particularmente no local de acesso arterial para colocação do introdutor femoral. Deve-se ter cautela para, na tentativa de obter acesso femoral, somente puncionar a parede anterior desta artéria, evitando-se a técnica de cateterização de Seldinger. **Deve-se tomar cuidado para se obter hemostasia apropriada após a remoção dos introdutores e manter o paciente sob atenta observação.**

**Monitorização laboratorial:** A contagem de plaquetas, a hemoglobina e o hematócrito devem ser monitorizados antes do tratamento, em até 6 horas após a infusão em *bolus* ou de ataque e, a seguir, pelo menos diariamente durante o tratamento com **AGRASTAT®** (ou mais frequentemente se houver evidência de queda significativa). No caso de pacientes que receberam anteriormente antagonistas do receptor de GP IIb/IIIa deve-se considerar a monitorização precoce das plaquetas. Se o paciente apresentar redução do número de plaquetas para menos de 90.000 células/mm<sup>3</sup>, contagens adicionais devem ser realizadas para excluir pseudotrombocitopenia. Se for confirmada trombocitopenia, **AGRASTAT®** e heparina devem ser descontinuados e essa alteração monitorizada e tratada apropriadamente. Além disso, o tempo parcial de tromboplastina ativada (TPTa) deve ser determinado antes do tratamento e os efeitos anticoagulantes da heparina devem ser cuidadosamente monitorizados por meio de avaliações repetidas do TPTa e sua dose, ajustada de maneira adequada (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Pode ocorrer sangramento que acarreta risco de vida, especialmente quando heparina for administrada com outros produtos que afetam a homeostase, tais como antagonistas do receptor GP IIb/IIIa.

**Insuficiência renal grave:** Em estudos clínicos, pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) demonstrou-se redução da depuração plasmática de **AGRASTAT®**. A posologia de **AGRASTAT®** deve ser reduzida nesses pacientes (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

### **Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

### **Uso em Idosos**

Em estudos clínicos, a eficácia de **AGRASTAT®** em idosos (≥ 65 anos de idade) foi comparável à observada em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade). Pacientes idosos que receberam **AGRASTAT®** com heparina ou heparina isoladamente tiveram

incidência maior de complicações hemorrágicas do que pacientes mais jovens. O incremento do risco de hemorragia em pacientes tratados com **AGRASTAT®** em combinação com heparina sobre o risco em pacientes tratados somente com heparina foi comparável, independentemente da idade. A incidência global de eventos adversos não hemorrágicos foi maior em pacientes mais velhos (em comparação à observada em pacientes mais jovens). Entretanto, a incidência de eventos adversos não hemorrágicos nesses pacientes foi comparável entre os grupos que receberam **AGRASTAT®** associado à heparina e aqueles que receberam heparina isoladamente. Não é recomendado ajuste posológico para esse grupo de pacientes (**veja POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

### **Uso durante a gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

Não há estudos adequados e bem controlados em grávidas. **AGRASTAT®** deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. **Categoria B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

Não se sabe se **AGRASTAT®** é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e em razão dos potenciais efeitos adversos para o lactente, deve-se optar por descontinuar a amamentação ou o tratamento com **AGRASTAT®**, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

#### **Efeitos na habilidade de dirigir ou usar máquinas**

Não há informações disponíveis de como ou se o **AGRASTAT®** pode interferir com a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**AGRASTAT®** foi estudado em associação com aspirina e heparina. O uso de **AGRASTAT®** em combinação com heparina e aspirina foi associado ao aumento de sangramentos quando comparado à aspirina e à heparina administradas isoladamente (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Deve-se ter cautela quando **AGRASTAT®** for usado com outros medicamentos que afetam a hemostasia (por exemplo, varfarina) (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, *Precauções relativas a hemorragia*).

Em estudos clínicos, **AGRASTAT®** foi utilizado concomitantemente com betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e preparações contendo nitratos sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Em um subgrupo de pacientes (n= 762) no estudo PRISM (Inibição dos Receptores Plaquetários no Controle da Síndrome Isquêmica), a depuração plasmática de tirofibana de pacientes que receberam uma das medicações mencionadas a seguir foi comparada à de pacientes que não a receberam. Não houve interações clinicamente significativas na depuração plasmática da tirofibana com: acebutolol, paracetamol, alprazolam, amlodipina, preparações contendo aspirina, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato sódico, enalapril, furosemida,

gliburida, heparina, insulina, isossorbida, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipina, preparações contendo nitratos, oxazepam, cloreto de potássio, propranolol, ranitidina, sinvastatina, sucralfato e temazepam.

Os pacientes que receberam levotiroxina ou omeprazol com **AGRASTAT®** tiveram um aumento na depuração da tirofibana, no entanto não se conhece o significado clínico deste achado.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente entre 15 e 30° C. Mantenha o frasco fechado, protegido da luz. Não congelar.

Após diluição (ver **posologia e modo de usar**) o medicamento deverá ser infundido num prazo de 24 horas.

O prazo de validade do medicamento, a partir da data de fabricação, é de 24 meses.

**Número do lote e datas de fabricação e validade; vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Características Físicas e Organolépticas:** A solução de **AGRASTAT®**, tanto a concentrada quanto a diluída, conforme recomendações, apresenta aspecto incolor, sendo límpida e inodora.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O frasco de **AGRASTAT®** solução concentrada deve ser diluído antes da administração, veja modo de usar.

**AGRASTAT®** somente deve ser utilizado por via intravenosa usando-se equipamento estéril. **AGRASTAT®** pode ser administrado com heparina, na mesma linha venosa.

Recomenda-se usar **AGRASTAT®** utilizando-se bomba de infusão calibrada. Deve-se evitar infusão de ataque prolongada e ter cautela para calcular a dose em *bolus* e a velocidade de infusão com base no peso do paciente.

Em estudos clínicos, os pacientes receberam aspirina, exceto quando contraindicado.

**Angina instável ou Infarto do Miocárdio sem elevação do segmento ST:**

**AGRASTAT®** deve ser administrado por via intravenosa, em combinação com heparina, na velocidade de infusão inicial de 0,4 microgramas/kg/min durante 30 minutos. Ao término da infusão inicial de **AGRASTAT®**, deve-se continuar a infusão de manutenção na velocidade de 0,1 microgramas/kg/min. A tabela a seguir é fornecida como guia para ajuste posológico com base no peso do paciente.

**AGRASTAT®** solução concentrada para infusão intravenosa deve ser diluído antes da administração para a concentração de 50 microgramas/mL, veja modo de usar.



Peso do Paciente (kg)	Maioria dos Pacientes		Insuficiência Renal Grave	
	Infusão de ataque em 30 minutos (mL/h)	Infusão de manutenção (mL/h)	Infusão de ataque em 30 minutos (mL/h)	Infusão 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

No estudo que demonstrou a eficácia, **AGRASTAT®**, em combinação com heparina, em geral foi mantido durante no mínimo 48 horas, até 108 horas; em média, os pacientes receberam **AGRASTAT®** durante 71,3 horas. Essa infusão pode ser continuada durante angiografia e deveria prosseguir por até 12 a 24 horas após angioplastia/aterectomia. Os introdutores arteriais devem ser removidos quando o tempo de coagulação ativada do paciente for inferior a 180 segundos ou 2 a 6 horas após suspensão da heparina.

**Angioplastia/Aterectomia:** Nessas situações, **AGRASTAT®** deve ser administrado por via intravenosa, em combinação com heparina, em *bolus* inicial de 10 microgramas/kg administrados durante 3 minutos e, a seguir, na velocidade de infusão de manutenção de 0,15 microgramas/kg/min. A tabela a seguir é fornecida como guia para ajuste posológico com base no peso do paciente.

**AGRASTAT® solução concentrada para infusão deve ser diluído antes da administração para a concentração de 50 microgramas/mL, veja modo de usar.**

Peso do Paciente (kg)	Maioria dos Pacientes		Insuficiência Renal Grave	
	Infusão em <i>bolus</i> a ser administrada durante 3 minutos (mL)	Infusão de manutenção (mL/h)	Infusão em <i>bolus</i> a ser administrada durante 3 minutos (mL)	Infusão de manutenção (mL/h)
30-37	7	6	4	3
38-45	8	8	4	4
46-54	10	9	5	5
55-62	12	11	6	6
63-70	13	12	7	6
71-79	15	14	8	7
80-87	17	15	9	8
88-95	18	17	9	9
96-104	20	18	10	9
105-112	22	20	11	10
113-120	23	21	12	11
121-128	25	23	13	12
129-137	26	24	13	12
138-145	28	26	14	13
146-153	30	27	15	14

A infusão de manutenção de **AGRASTAT®** deve ser administrada durante 36 horas. No fim do procedimento, a heparina deve ser descontinuada, e os introdutores arteriais devem ser removidos quando o tempo de coagulação ativada do paciente for inferior a 180 segundos.

**Pacientes com Insuficiência Renal Grave:** Conforme especificado nas tabelas, a posologia de **AGRASTAT®** deve ser reduzida em 50% em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Insuficiência renal grave**).

**Pacientes submetidos a hemodiálise:** Considerar as mesmas orientações de posologia feitas para pacientes com Insuficiência renal grave.

**Outros Grupos de Pacientes:** Não é recomendado ajuste posológico para pacientes idosos (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso em Idosos**) ou para pacientes do sexo feminino.

### Modo de Usar

Medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de micropartículas e alteração de cor antes do uso, sempre que a solução e o frasco permitirem.

**AGRASTAT®** pode ser administrado na mesma linha venosa utilizada para administração de sulfato de atropina, dobutamina, dopamina, cloridrato de epinefrina,

furosemida, lidocaína, cloridrato de midazolam, sulfato de morfina, nitroglicerina, cloreto de potássio, cloridrato de propanolol e famotidina injetável.

**AGRASTAT® e diazepam não devem ser administrados na mesma linha intravenosa.**

.

**AGRASTAT® solução concentrada:**

O conteúdo do frasco de **AGRASTAT®** solução concentrada deve ser diluído antes da administração do seguinte modo:

1. Retire 50 mL de um frasco estéril de 250 mL de solução salina estéril a 0,9% ou de glicose a 5% em água e substitua por 50 mL de **AGRASTAT®** solução concentrada (frasco de 50 mL) para obter a concentração de 50 microgramas/mL. Misture bem antes da administração.
2. Administre a posologia apropriada, calculada com base na tabela descrita anteriormente.
3. Toda a solução intravenosa não utilizada deve ser descartada.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Reações muito comuns (>1/10):** Quando usado concomitantemente com heparina e aspirina, o efeito colateral desfavorável mais comum é a ocorrência de sangramentos, geralmente de gravidade leve, de local conhecido, podendo também ocorrer hematúria, hematêmese e hemoptise.

**Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):** Contagem de plaquetas no sangue inferior a 90.000 células/mm<sup>3</sup> e sangramentos de maior gravidade, requerendo transfusão sanguínea, cefaleia, náusea e febre.

**Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** Contagem de plaquetas no sangue inferior a 50.000 células/mm<sup>3</sup>, com consequente aumento de sangramentos, incluindo os de maior gravidade.

**Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):** Hemorragias graves e fatais; e grave trombocitopenia (contagem inferior a 10.000/mm<sup>3</sup>).

**Reações muito raras (< 1/10.000):** Reações alérgicas graves, incluindo reações anafiláticas, geralmente no primeiro dia de infusão, durante o tratamento inicial e durante a readministração do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

Em estudos clínicos, a superdosagem acidental com tirofibana ocorreu em doses até 5 vezes a dose recomendada para administração em *bolus* e até 2 vezes àquela recomendada para infusão. A superdosagem acidental ocorreu em doses até 9,8 vezes a taxa de infusão de manutenção de 0,15 microgramas/kg/min.

As manifestações de superdosagem mais frequentemente relatadas foram hemorragias, principalmente pequenos eventos hemorrágicos mucocutâneos e sangramentos menores nos locais de cateterismo cardíaco (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Precauções relativas a hemorragia**).

A superdosagem com tirofibana deve ser tratada avaliando-se as condições clínicas do paciente e descontinuando ou ajustando a infusão da medicação, conforme apropriado.

**AGRASTAT®** pode ser removido por hemodiálise.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800-7226001, se você precisar de mais orientação sobre como proceder.**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**Uso profissional.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em: 16 de Novembro de 2010.**

MS: 1.3764.0120

Farm Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto - CRF-ES - 3198



Fabricado por : DSM Pharmaceuticals, Inc.

5900 Martin Luther King Jr, Highway, Greenville, Carolina do Norte, 27834 EUA

Embalado por: Orion Corporation

Espoo Plant, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finlândia

Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra - ES.

CNPJ 02.433.631/0001-20

**Indústria Brasileira**

*Número do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.*

