

AGRASTAT®
(cloridrato de tirofibana)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
0,25 mg/mL



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.

II - INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A tirofibana é indicada para prevenir a formação de coágulos de sangue, que podem causar ataque cardíaco e outros sérios problemas do fluxo sanguíneo. É usada antes de certos procedimentos para desobstruir vasos sanguíneos no coração (p.ex., angioplastia, colocação de *stent* coronariano, intervenção coronariana percutânea, cirurgia de revascularização do miocárdio). É usada também com outras medicações (p.ex., nitratos, betabloqueadores) para interromper ou prevenir um ataque cardíaco em pessoas com dor contínua no peito, quando os procedimentos acima não puderem ser realizados.

A tirofibrana em combinação com a heparina é indicada para pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do seguimento ST (IMSEST) para prevenir a ocorrência de eventos cardíacos isquêmicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A tirofibrana age prevenindo a agregação das plaquetas no sangue. Quando as plaquetas aderem umas às outras elas podem formar coágulos sanguíneos, capazes de causar obstrução dos vasos sanguíneos que nutrem o coração, levando a um ataque cardíaco. É uma medicação exclusiva para uso por via intravenosa.

A administração da tirofibrana é feita sempre por infusão intravenosa (IV) lenta, por um profissional de saúde, sob supervisão direta de um médico, e em ambiente adequado para tratamento de emergências. O medicamento promove uma inibição plaquetária maior que 90%, trinta minutos após sua infusão. As doses utilizadas, assim como os horários e intervalos de administração devem ser estabelecidos unicamente pelo médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

AGRASTAT[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Como a inibição da agregação plaquetária aumenta o risco de hemorragias, **AGRASTAT[®]** é contraindicado para pacientes com hemorragia interna ativa, histórico de hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral dentro de 30 dias, histórico de doença intracraniana (por ex. neoplasia, malformação arteriovenosa ou aneurisma), hipertensão maligna, trauma relevante e cirurgia de grande porte nas 6 semanas anteriores, insuficiência hepática severa e em pacientes que desenvolveram trombocitopenia após exposição ao **AGRASTAT[®]** em momento prévio.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Sangramentos são as complicações mais comuns, encontradas durante a terapia com **AGRASTAT[®]**.

A administração de **AGRASTAT**[®] está associada com um aumento na incidência de sangramentos, classificados como eventos hemorrágicos importantes e menos importantes pelos critérios desenvolvidos pelo grupo de Estudo de Trombólise em Infarto do Miocárdio (TMI). A maioria dos sangramentos associados ao **AGRASTAT**[®] ocorre no sítio de acesso arterial para cateterização. Sangramentos fatais têm sido relatados.

Como **AGRASTAT**[®] inibe a agregação plaquetária, deve ser usado com precaução em pacientes sob tratamento com outros medicamentos que afetem a hemostasia (mecanismo que mantém a fluidez do sangue pelos vasos). A segurança de **AGRASTAT**[®] quando usado em combinação com agentes trombolíticos não foi estabelecida.

Durante a terapia com **AGRASTAT**[®] os pacientes devem ser monitorados para detecção de sangramentos. Quando o sangramento não puder ser controlado com segurança, as infusões de **AGRASTAT**[®] e heparina devem ser interrompidas.

AGRASTAT[®] deve ser usado com cautela em pacientes 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/mm³;
- Histórico de doença cerebrovascular no ano precedente;
- Ressuscitação cardiopulmonar;
- Hemodiálise crônica;
- Punção de vaso não compressível com 24 horas;
- Falência cardíaca crônica ou aguda severa;
- Choque cardiogênico;
- Insuficiência hepática leve a moderada;
- Concentração da hemoglobina menor que 11 g/dL ou hematócrito <34%;
- Administração concorrente de inibidores P2Y12 não tienopiridina, adenosina, dipiridamol, sulfimpirazona e prostaciclina

AGRASTAT[®] solução para infusão contém aproximadamente 917 mg de sódio por bolsa de 250 ml, o que deve ser levado em consideração pelos pacientes com dieta controlada em sódio.

Gravidez: Não há estudos adequados e bem controlados em grávidas. Estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. **AGRASTAT[®]** deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

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

Nutrizes (mulheres amamentando): Não se sabe se **AGRASTAT[®]** é excretado no leite humano. Estudos farmacodinâmicos/toxicológicos em animais demonstraram excreção de cloridrato de tirofibana no leite. O risco para o recém-nascido não pode ser excluído. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e em razão do potencial de 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.

Estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos não mostraram evidência de toxicidade materna ou fetal. Além disso, um estudo da toxicidade potencial do desenvolvimento através da maturidade sexual de ratos expostos no útero e durante a lactação não mostrou efeitos relacionados à droga quanto à mortalidade, crescimento, desenvolvimento e maturação sexual da geração F1. Nos estudos de toxicidade de desenvolvimento, as mães receberam **AGRASTAT[®]** por via intravenosa em doses até 5 mg/kg/dia (21 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos).

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças e pacientes menores que 18 anos não foram estabelecidas. Desta forma, o uso de **AGRASTAT[®]** não é recomendado nestes pacientes.

Insuficiência renal

Há evidências de estudos clínicos de que o risco de sangramento aumenta com a diminuição de depuração plasmática de creatinina e, portanto, também reduz a depuração plasmática de **AGRASTAT[®]**. Pacientes com diminuição da função renal (depuração de creatinina < 60 mL/min) devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao risco de sangramentos durante o tratamento com **AGRASTAT[®]** e os efeitos da heparina também devem ser monitorados com cautela.

Uso em idosos, pacientes do sexo feminino e pacientes com baixo peso corporal

Pacientes idosos e/ou do sexo feminino apresentaram maior incidência de complicações hemorrágicas do que pacientes mais jovens ou do sexo masculino, respectivamente. Pacientes com baixo peso corporal tiveram maior incidência de sangramento do que pacientes com maior peso corporal. Por estas razões, o **AGRASTAT[®]** deve ser utilizado com precaução nestes pacientes e o efeito da heparina deve ser cuidadosamente monitorado. Não é recomendado ajuste de dose para estas populações.

Do total de pacientes em estudos clínicos controlados com **AGRASTAT[®]** 42,8% tinham 65 anos ou mais, enquanto 11,7% tinham 75 anos ou mais. 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 a heparina e aqueles que receberam heparina isoladamente. Não é recomendado ajuste posológico nesse grupo de pacientes.

Interações medicamentosas

AGRASTAT[®] foi estudado no contexto da terapia com antiplaquetários orais e heparina. O uso de **AGRASTAT[®]** em combinação com heparina e ácido acetilsalicílico foi associado ao aumento de sangramentos quando comparado ao ácido acetilsalicílico e à heparina administrados isoladamente. Com o uso simultâneo de **AGRASTAT[®]**, heparina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel, houve uma comparável incidência de sangramentos quando comparado à heparina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel administrados isoladamente. (ver o item “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**”).

Deve-se ter cautela quando **AGRASTAT[®]** for usado com outros medicamentos que afetam a hemostasia (ver “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”). **AGRASTAT[®]** não é recomendado em terapia trombolítica: ao mesmo tempo ou em tempo inferior a 48 horas à administração de **AGRASTAT[®]** ou em uso simultâneo de medicamentos que



aumentem o risco de hemorragias em um grau relevante (por exemplo, anticoagulantes orais, outros inibidores GP IIb/IIa e solução dextrano). Não há conhecimento suficiente com o uso do **AGRASTAT[®]** nestas condições, entretanto um aumento do risco de sangramento é suspeito.

Em estudos clínicos, **AGRASTAT[®]** foi utilizado concomitantemente com betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-inflamatórios não esteroides (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 em 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 ácido acetilsalicílico, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato sódico, enalapril, furosemida, gliburida, heparina, insulina, isossorbida, levotiroxina, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipina, preparações contendo nitratos, omeprazol, oxazepam, cloreto de potássio, propranolol, ranitidina, sinvastatina, sucralfato e temazepam.

Foi encontrada incompatibilidade com diazepam. Portanto, **AGRASTAT[®]** e diazepam não devem ser administrados na mesma linha intravenosa.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em temperatura ambiente entre 15 e 30°C.

Mantenha o frasco fechado, protegido da luz. Não congelar.

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. Guarde-o em sua embalagem original.

Bula do paciente – AGRASTAT (cloridrato de tirofibana)

CCDS 2015

Agrastat_BU_PAC_003

DEPOIS DE PREPARADO, ESTE MEDICAMENTO SÓ PODE SER UTILIZADO EM 24 HORAS.

A solução de **AGRASTAT[®]**, tanto a concentrada quanto a diluída conforme recomendado, apresenta aspecto incolor, sendo límpida e inodora.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

AGRASTAT[®] é usado por via intravenosa em concentrações e em horários estabelecidos exclusivamente pelo médico, de acordo com a avaliação clínica de cada paciente.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, doses e duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se a sua dose for interrompida, contate o médico imediatamente para correção do esquema posológico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações são listadas de acordo com a frequência utilizando as categorias: Muito comum >1/10 (>10%), Comum >1/100 e ≤ 1/10 (>1% e ≤10%), Incomum >1/1000 e ≤1/100 (>0,1% e ≤1%), Rara >1/10000 e ≤1/1000 (>0,01% e ≤0,1%), Muito rara ≤1/10000 (≤0,01%) e Desconhecido (não pode ser estimada pelos estudos disponíveis).

| Classificação | Frequência | Reação Adversa |
|----------------------|-------------------|-----------------------|
|----------------------|-------------------|-----------------------|

| Sistema Órgão | | |
|---|--------------|---|
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | Desconhecido | Diminuição aguda e/ou severa na contagem de plaquetas (< 20.000/mm ³) |
| Distúrbios do sistema imune | Desconhecido | Reação alérgica severa, incluindo reação anafilática |
| Distúrbios do sistema nervoso | Muito comum | Dor de cabeça |
| | Desconhecido | Hemorragia intracraniana, hematoma epidural espinal |
| Distúrbios cardíacos | Desconhecido | Hemopericárdio (acúmulo de sangue entre as duas camadas do pericárdio) |
| Distúrbios vasculares | Muito comum | Hematoma |
| Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino | Comum | Hemoptise (catarro com sangue); epistaxe (hemorragia nasal) |
| | Desconhecido | Hemorragia pulmonar (alveolar) |
| Distúrbios gastrointestinais | Muito comum | Náusea |
| | Comum | Hemorragia oral e gengival |
| | Incomum | Hemorragia gastrointestinal; hematêmese (vômito com sangue) |
| | Desconhecido | Hemorragia retroperitoneal |
| Desordens do tecido cutâneo e subcutâneo | Muito comum | Equimoses (hematoma) |
| Distúrbios renais e urinários | Comum | Hematúria (sangue na urina) |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Comum | Febre |
| Lesões, envenenamento e complicações de processo | Muito comum | Hemorragia pós-cirúrgica |
| | Comum | Hemorragia no local de punção |
| Investigações | Muito comum | Sangue oculto nas fezes ou urina |
| | Comum | Diminuição dos níveis de hematócrito e hemoglobina; Contagem de plaquetas inferior a 90.000/mm ³ |
| | Incomum | Contagem de plaquetas inferior 50.000/mm ³ |

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): Reações alérgicas graves, incluindo reações anafiláticas, geralmente no primeiro dia de infusão, durante o tratamento inicial e durante a readministração do medicamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Sistema de Atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas

As manifestações mais frequentemente relatadas de uso de dose de **AGRASTAT[®]** maior do que a indicada foram sangramentos, principalmente mucocutâneos (p.ex., sangramento nasal) e sangramentos menores nos locais de cateterismo cardíaco, mas em casos isolados de hemorragias intracraniais e sangramento retroperitoneal também foram relatados.

Tratamento

A superdose deverá ser tratada através da avaliação da condição do paciente e interrupção ou ajuste da infusão da droga, como apropriado.

Se o tratamento para hemorragia for necessário, a infusão de **AGRASTAT[®]** deve ser descontinuada. Transfusões de sangue e/ou trombóticos também devem ser considerados.

Exames laboratoriais e/ou médicos (p.ex., tempo de sangramento, hemograma completo) devem ser realizados periodicamente para monitorar o progresso da situação ou a presença de efeitos colaterais. **AGRASTAT[®]** pode ser removido por hemodiálise.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Ligue para: 0800 722 6001, e você precisar de mais orientações..

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0120

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti

CRF-ES 3042

Fabricado por: Siegfried Hameln GmbH

Bula do paciente – AGRASTAT (cloridrato de tirofibana)

CCDS 2015

Agrastat_BU_PAC_003

Langes Feld 13 - 31789, Hameln - Alemanha

Embalado por: Orion Corporation

Espoo Plant, Orionintie 1, 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

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Uso profissional.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/10/2023.



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|----------------------|--|--|----------------------|---------|-------------------|--|---------|---|
| Data do expediente | Número do expediente | Nome do assunto | Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens | Versões | Apresentações |
| 06/08/2015 | 0696454/15-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 – Reações adversas III – Dizeres legais | VP/ VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 04/06/2018 | 0445976/18-8 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | III – Dizeres legais | VP/ VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 15/06/2021 | 2319876/21-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 9 – Reações adversas | VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 24/06/2022 | 4340712/22-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 3 - Quando não devo usar este medicamento? 4 - O que devo saber antes de usar esse medicamento? 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? III – Dizeres legais | VP/VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------------------|--|------------|------------|--|------------|---------------------------------|--------|---|
| 01/11/2023 | 1200783239 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/12/2022 | 5013459221 | 11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril | 02/10/2023 | III – Dizeres legais | VP/VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 14/03/2024 | Gerado após protocolo | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 5. Advertências e Precauções | VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |

AGRASTAT
(cloridrato de tirofibana)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
0,25 mg/mL



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.

II - INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A tirofibana é indicada para prevenir a formação de coágulos de sangue, que podem causar ataque cardíaco e outros sérios problemas do fluxo sanguíneo. É usada antes de certos procedimentos para desobstruir vasos sanguíneos no coração (p.ex., angioplastia, colocação de *stent* coronariano, intervenção coronariana percutânea, cirurgia de revascularização do miocárdio). É usada também com outras medicações (p.ex., nitratos, betabloqueadores) para interromper ou prevenir um ataque cardíaco em pessoas com dor contínua no peito, quando os procedimentos acima não puderem ser realizados.

A tirofibrana em combinação com a heparina é indicada para pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do seguimento ST (IMSEST) para prevenir a ocorrência de eventos cardíacos isquêmicos.

2. COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A tirofibrana age prevenindo a agregação das plaquetas no sangue. Quando as plaquetas aderem umas às outras elas podem formar coágulos sanguíneos, capazes de causar obstrução dos vasos sanguíneos que nutrem o coração, levando a um ataque cardíaco. É uma medicação exclusiva para uso por via intravenosa.

A administração da tirofibrana é feita sempre por infusão intravenosa (IV) lenta, por um profissional de saúde, sob supervisão direta de um médico, e em ambiente adequado para tratamento de emergências. O medicamento promove uma inibição plaquetária maior que 90%, trinta minutos após sua infusão. As doses utilizadas, assim como os horários e intervalos de administração devem ser estabelecidos unicamente pelo médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

AGRASTAT[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Como a inibição da agregação plaquetária aumenta o risco de hemorragias, AGRASTAT[®] é contraindicado para pacientes com hemorragia interna ativa, histórico de hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral dentro de 30 dias, histórico de doença intracraniana (por ex. neoplasia, malformação arteriovenosa ou aneurisma), hipertensão maligna, trauma relevante e cirurgia de grande porte nas 6 semanas anteriores, insuficiência hepática severa e em pacientes que desenvolveram trombocitopenia após exposição ao AGRASTAT[®] em momento prévio.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESSE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Sangramentos são as complicações mais comuns, encontradas durante a terapia com AGRASTAT[®].

A administração de **AGRASTAT**[®] está associada com um aumento na incidência de sangramentos, classificados como eventos hemorrágicos importantes e menos importantes pelos critérios desenvolvidos pelo grupo de Estudo de Trombólise em Infarto do Miocárdio (TMI). A maioria dos sangramentos associados ao **AGRASTAT**[®] ocorre no sítio de acesso arterial para cateterização. Sangramentos fatais têm sido relatados.

Como **AGRASTAT**[®] inibe a agregação plaquetária, deve ser usado com precaução em pacientes sob tratamento com outros medicamentos que afetem a hemostasia (mecanismo que mantém a fluidez do sangue pelos vasos). A segurança de **AGRASTAT**[®] quando usado em combinação com agentes trombolíticos não foi estabelecida.

Durante a terapia com **AGRASTAT**[®] os pacientes devem ser monitorados para detecção de sangramentos. Quando o sangramento não puder ser controlado com segurança, as infusões de **AGRASTAT**[®] e heparina devem ser interrompidas.

AGRASTAT[®] deve ser usado com cautela em pacientes 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/mm³;
- Histórico de doença cerebrovascular no ano precedente;
- Ressuscitação cardiopulmonar;
- Hemodiálise crônica.
- Punção de vaso não compressível com 24 horas;
- Falência cardíaca crônica ou aguda severa;
- Choque cardiogênico;
- Insuficiência hepática leve a moderada;
- Concentração da hemoglobina menor que 11 g/dL ou hematócrito <34%;
- Administração concorrente de inibidores P2Y12 não tienopiridina, adenosina, dipiridamol, sulfimpirazona e prostaciclina

AGRASTAT[®] solução para infusão contém aproximadamente 917 mg de sódio por bolsa de 250 ml, o que deve ser levado em consideração pelos pacientes com dieta controlada em sódio.

Gravidez: Não há estudos adequados e bem controlados em grávidas. Estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. **AGRASTAT®** deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

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

Nutrizes (mulheres amamentando): Não se sabe se **AGRASTAT®** é excretado no leite humano. Estudos farmacodinâmicos/toxicológicos em animais demonstraram excreção de cloridrato de tirofibana no leite. O risco para o recém-nascido não pode ser excluído. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e em razão do potencial de 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.

Estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos não mostraram evidência de toxicidade materna ou fetal. Além disso, um estudo da toxicidade potencial do desenvolvimento através da maturidade sexual de ratos expostos no útero e durante a lactação não mostrou efeitos relacionados à droga quanto à mortalidade, crescimento, desenvolvimento e maturação sexual da geração F1. Nos estudos de toxicidade de desenvolvimento, as mães receberam **AGRASTAT®** por via intravenosa em doses até 5 mg/kg/dia (21 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos).

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças e pacientes menores que 18 anos não foram estabelecidas. Desta forma, o uso de **AGRASTAT®** não é recomendado nestes pacientes.

Insuficiência renal

Há evidências de estudos clínicos de que o risco de sangramento aumenta com a diminuição de depuração plasmática de creatinina e, portanto, também reduz a depuração plasmática de **AGRASTAT®**. Pacientes com diminuição da função renal (depuração de creatinina < 60 mL/min) devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao risco de sangramentos durante o tratamento com **AGRASTAT®** e os efeitos da heparina também devem ser monitorados com cautela.

Uso em Idosos pacientes do sexo feminino e pacientes com baixo peso corporal

Pacientes idosos e/ou do sexo feminino apresentaram maior incidência de complicações hemorrágicas do que pacientes mais jovens ou do sexo masculino, respectivamente. Pacientes com baixo peso corporal tiveram maior incidência de sangramento do que pacientes com maior peso corporal. Por estas razões, o **AGRASTAT[®]** deve ser utilizado com precaução nestes pacientes e o efeito da heparina deve ser cuidadosamente monitorado. Não é recomendado ajuste de dose para estas populações.

Do total de pacientes em estudos clínicos controlados com **AGRASTAT[®]** 42,8% tinham 65 anos ou mais, enquanto 11,7% tinham 75 anos ou mais. 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 a heparina e aqueles que receberam heparina isoladamente. Não é recomendado ajuste posológico nesse grupo de pacientes.

Interações medicamentosas

AGRASTAT[®] foi estudado no contexto da terapia com antiplaquetários orais e heparina. O uso de **AGRASTAT[®]** em combinação com heparina e ácido acetilsalicílico foi associado ao aumento de sangramentos quando comparado ao ácido acetilsalicílico e à heparina administrados isoladamente. Com o uso simultâneo de **AGRASTAT[®]**, heparina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel, houve uma comparável incidência de sangramentos quando comparado à heparina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel administrados isoladamente. (veja “**quais os males que este medicamento pode causar?**”).

Deve-se ter cautela quando **AGRASTAT[®]** for usado com outros medicamentos que afetam a hemostasia (veja “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”). **AGRASTAT[®]** não é recomendado em terapia trombolítica: ao mesmo tempo ou em tempo inferior a 48 horas à

administração de **AGRASTAT**[®] ou em uso simultâneo de medicamentos que aumentem o risco de hemorragias em um grau relevante (por exemplo, anticoagulantes orais, outros inibidores GP IIb/IIa e solução dextrano). Não há conhecimento suficiente com o uso do **AGRASTAT**[®] nestas condições, entretanto um aumento do risco de sangramento é suspeito

Em estudos clínicos, **AGRASTAT**[®] foi utilizado concomitantemente com betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-inflamatórios não esteroides (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 em 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 ácido acetilsalicílico, atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato sódico, enalapril, furosemida, gliburida, heparina, insulina, isossorbida, levotiroxina, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipina, preparações contendo nitratos, omeprazol, oxazepam, cloreto de potássio, propranolol, ranitidina, sinvastatina, sucralfato e temazepam.

Foi encontrada incompatibilidade com diazepam. Portanto, **AGRASTAT**[®] e diazepam não devem ser administrados na mesma linha intravenosa.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em temperatura ambiente entre 15 e 30°C.

Mantenha o frasco fechado, protegido da luz. Não congelar.

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.

Bula do paciente – AGRASTAT (cloridrato de tirofibana)

CCDS 2015

Agrastat_BU_PAC_002

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

DEPOIS DE PREPARADO, ESTE MEDICAMENTO SÓ PODE SER UTILIZADO EM 24 HORAS.

A solução de **AGRASTAT[®]**, tanto a concentrada quanto a diluída conforme recomendado, apresenta aspecto incolor, sendo límpida e inodora.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

AGRASTAT[®] é usado por via intravenosa em concentrações e em horários estabelecidos exclusivamente pelo médico, de acordo com a avaliação clínica de cada paciente.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, doses e duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se a sua dose for interrompida, contate o médico imediatamente para correção do esquema posológico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações são listadas de acordo com a frequência utilizando as categorias: Muito comum >1/10 (>10%), Comum >1/100 e < 1/10 (>1% e <10%), Incomum >1/1000 e <1/100 (>0,1% e <1%), Rara >1/10000 e <1/1000 (>0,01% e <0,1%), Muito rara <1/10000 (<0,01%) e Desconhecido (não pode ser estimada pelos estudos disponíveis).

| Classificação Sistema Órgão | Frequência | Reação Adversa |
|---|-------------------|---|
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | Desconhecido | Diminuição aguda e/ou severa na contagem de plaquetas (< 20.000/mm ³) |
| Distúrbios do sistema imune | Desconhecido | Reação alérgica severa, incluindo reação anafilática |
| Distúrbios do sistema nervoso | Muito comum | Dor de cabeça |
| | Desconhecido | Hemorragia intracraniana, hematoma epidural espinal |
| Distúrbios cardíacos | Desconhecido | Hemopericárdio (acúmulo de sangue entre as duas camadas do pericárdio) |
| Distúrbios vasculares | Muito comum | Hematoma |
| Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino | Comum | Hemoptise (catarro com sangue); epistaxe (hemorragia nasal) |
| | Desconhecido | Hemorragia pulmonar (alveolar) |
| Distúrbios gastrointestinais | Muito comum | Náusea |
| | Comum | Hemorragia oral e gengival |
| | Incomum | Hemorragia gastrointestinal; hematêmese (vômito com sangue) |
| | Desconhecido | Hemorragia retroperitoneal |
| Desordens do tecido cutâneo e subcutâneo | Muito comum | Equimoses (hematoma) |
| Distúrbios renais e urinários | Comum | Hematúria (sangue na urina) |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Comum | Febre |
| Lesões, envenenamento e complicações de processo | Muito comum | Hemorragia pós-cirúrgica |
| | Comum | Hemorragia no local de punção |
| Investigações | Muito comum | Sangue oculto nas fezes ou urina |
| | Comum | Diminuição dos níveis de hematócrito e hemoglobina; Contagem de plaquetas inferior a 90.000/mm ³ |
| | Incomum | Contagem de plaquetas inferior 50.000/mm ³ |

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): Reações alérgicas graves, incluindo reações anafiláticas, geralmente no primeiro dia de infusão, durante o tratamento inicial e durante a readministração do medicamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe à empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas

As manifestações mais frequentemente relatadas de uso de dose de **AGRASTAT[®]** maior do que a indicada foram sangramentos, principalmente mucocutâneos (p.ex., sangramento nasal) e sangramentos menores nos locais de cateterismo cardíaco, mas em casos isolados de hemorragias intracraniais e sangramento retroperitoneal também foram relatados.

Tratamento

A superdose deverá ser tratada através da avaliação da condição do paciente e interrupção ou ajuste da infusão da droga, como apropriado.

Se o tratamento para hemorragia for necessário, a infusão de **AGRASTAT[®]** deve ser descontinuada. Transfusões de sangue e/ou trombóticos também devem ser considerados.

Exames laboratoriais e/ou médicos (p.ex., tempo de sangramento, hemograma completo) devem ser realizados periodicamente para monitorar o progresso da situação ou a presença de efeitos colaterais. **AGRASTAT[®]** pode ser removido por hemodiálise.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Em caso de intoxicação ligue para: 0800 722 6001. Se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III – DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0120

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti

CRF-ES 3042

Fabricado por: Patheon Manufacturing Services LLC. 5900 Martin Luther King Jr,
Highway, Greenville, Carolina do Norte, 27834, EUA.

Embalado por: Orion Corporation

Espoo Plant, Orionintie 1, 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

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Uso profissional.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/06/2022.



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|-------------------------|--|--|----------------------|---------|-------------------|---|---------|---|
| Data do expediente | Número do expediente | Nome do assunto | Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens | Versões | Apresentações |
| 06/08/2015 | 0696454/15-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 – Reações adversas III – Dizeres legais | VP/ VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 04/06/2018 | 0445976/18-8 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | III – Dizeres legais | VP/ VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 15/06/2021 | 2319876/21-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 9 – Reações adversas | VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |
| 24/06/2022 | Gerado após o protocolo | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 3 - Quando não devo usar este medicamento? 4 - O que devo saber antes de usar esse medicamento? 8 - Quais os males que este medicamento pode me causar? 9 - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? III – Dizeres legais | VP/VPS | 0,25 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML |