cloridrato de tirofibana
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

Antibióticos do Brasil

Solução para diluição injetável
0,25 mg/mL

cloridrato de tirofibana
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: cloridrato de tirofibana monoidratado

APRESENTAÇÃO

cloridrato de tirofibana 0,25 mg/mL: solução para diluição injetável.
Embalagem com 1 frasco-ampola de 50 mL.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

cloridrato de tirofibana 0,25 mg/mL: cada mL da solução injetável contém 0,281 mg de cloridrato de tirofibana monoidratado equivalente a 0,25 mg de tirofibana.
Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico e água para injetáveis.
O pH varia de 5,5 a 6,5 e pode ter sido ajustado com ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de tirofibana é indicado para pacientes com síndromes isquêmicas coronarianas submetidas à intervenção coronária percutânea (ICP) a fim de prevenir eventos cardiovasculares maiores. É também indicado para pacientes com síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST, em combinação com heparina, a fim de prevenir eventos isquêmicos cardíacos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo PRISM – PLUS

Um estudo duplo-cego, multicêntrico, controlado que comparou a eficácia do uso de cloridrato de tirofibana, associado à heparina não fracionada (n=773), com a heparina não fracionada em monoterapia (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 ≥ 0,1 mV; inversões da onda T ≥ 0,3 mV ou elevação das enzimas cardíacas (CPK total ≥ 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:
O cloridrato de tirofibana 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 *bolus*, seguida de infusão de 1.000 U/h, titulada para manter um tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) de aproximadamente duas vezes o controle].
Ou a heparina em monoterapia (5.000 U em *bolus*, seguida de infusão de 1.000 U/h titulada 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 da administração de 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.

Aos 7 dias, no desfecho primário do estudo, houve uma redução do risco (RR) em 32% (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 de 22% (18,5% *vs.* 22,3%; p=0,029).
Após 6 meses, o risco relativo do desfecho combinado (morte/infarto do miocárdio/condições de isquemia refratária/readmissões por angina refratária) foi reduzido em 19% (27,7% *vs.* 32,1%; p=0,024).

Considerando o desfecho combinado mais comum, morte ou infarto do miocárdio, aos 7 dias a RR foi de 43% (4,9% *vs.* 8,3%; p=0,006); aos 30 dias a RR foi de 30% (8,7% *vs.* 11,9%; p=0,027) e aos 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 cloridrato de tirofibana 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 cloridrato de tirofibana mais enoxaparina (n=315) foi comparada com a administração de cloridrato de tirofibana mais heparina não fracionada (n=210) em pacientes que apresentavam angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q. Uma dose de ataque de tirofibana (0,4 microgramas/kg/min), em infusão intravenosa, foi administrada durante 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção de 0,1 microgramas/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 *bolus* 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 periprocedimento, 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 cloridrato de tirofibana em combinação com a enoxaparina ainda não foi estabelecida.

Os pacientes que mais se beneficiam do tratamento com cloridrato de tirofibana 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

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

O cloridrato de tirofibana é um antagonista não peptídico do receptor de glicoproteína (GP) IIb/IIIa, o principal receptor plaquetário de superfície envolvido na agregação plaquetária. O cloridrato de tirofibana impede a ligação do fibrinogênio ao receptor de (GP) IIb/IIIa, bloqueando, desse modo, a ligação cruzada das plaquetas e a agregação plaquetária.

O cloridrato de tirofibana 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 cloridrato de tirofibana, 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 tirofibana e ácido acetilsalicílico durante 4 horas resulta previsivelmente em inibição quase máxima da agregação plaquetária e um modesto efeito aditivo no prolongamento do tempo de sangramento.

Em pacientes com angina instável, a administração de tirofibana por infusão intravenosa em duas fases (infusão de 0,4 microgramas/kg/min durante 30 minutos seguida de 0,1 microgramas/kg/min por até 48 horas na presença de heparina e ácido acetilsalicílico) produz mais que 70% (média 89%) 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 coronária, a administração de tirofibana por infusão intravenosa em duas fases (administração 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 ácido acetilsalicílico, 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 administração em *bolus* durante 5 minutos, sendo mantida durante a infusão. Após a descontinuação da infusão de cloridrato de tirofibana, a função plaquetária retorna rapidamente aos valores basais (de 4 a 8 horas).

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição

A tirofibana 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}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}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 contribuem 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 horas. 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

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Como a inibição da agregação plaquetária aumenta o risco de hemorragias, cloridrato de tirofibana é contraindicado em 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 cloridrato de tirofibana em momento prévio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de tirofibana não é recomendado nas seguintes situações:
- Procedimento cirúrgico de grande porte ou trauma físico severo (> 6 semanas e < 3 meses)
- Histórico, sintomas ou achados sugestivos de dissecação da aorta;
- Biópsia de órgãos ou litotripsia nas 2 semanas anteriores;
- Hipertensão grave não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg);
- Pericardite aguda;
- Histórico conhecido ou ativo de vasculite;
- Retinopatia hemorrágica;
- Bomba de balão intra-aórtico;
- Distúrbios de coagulação (ex. tempo de protrombina > 1.3 do tempo normal ou razão normalizada internacional (RNI) > 1.5);
- Uso concomitante de medicamentos que aumentam o risco de hemorragias a um nível relevante, incluindo trombolíticos (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

O cloridrato de tirofibana deve ser usado com cautela em pacientes nas seguintes situações:
- Hemorragias recentes (<1 ano), incluindo histórico de hemorragia gastrintestinal ou hemorragia geniturinária de significância clínica;
- Coagulopatia conhecida, distúrbios plaquetários ou histórico de trombocitopenia;
- Contagem de plaquetas < 150.000 células/mm^3;
- Histórico de doença cerebrovascular no ano precedente;
- Procedimento epidural recente;
- 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 11g/dL ou hematócrito < 34%;

- Administração concorrente de inibidores P2Y12 não tienopiridina, adenosina, dipiridamol, sulfimpirazona e prostaciclina.

Precauções relativas a hemorragias: Sabendo-se que o cloridrato de tirofibana inibe a agregação plaquetária, deve-se ter cautela quando esse medicamento for usado com outras medicações que afetem a hemostasia. A eficácia e a segurança de cloridrato de tirofibana, utilizado em combinação com agentes trombolíticos, não foi estabelecida até o momento. Consequentemente, o uso do cloridrato de tirofibana não é recomendado em associação com terapia trombolítica. O cloridrato de tirofibana deve ser descontinuado imediatamente se surgirem circunstâncias que exijam cirurgia emergencial de revascularização do miocárdio (CRM).

Durante o tratamento com cloridrato de tirofibana, 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 (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Local de punção da artéria femoral: o cloridrato de tirofibana está associado a aumento 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. **Deve-se tomar cuidado para se obter hemostasia apropriada após a remoção dos introdutores e manter o paciente sob atenta observação.**

Monitoramento laboratorial: a contagem de plaquetas, a hemoglobina e o hematócrito devem ser monitorados antes do tratamento, em até 6 horas após a administração em *bolus* ou de ataque e, a seguir, pelo menos diariamente durante o tratamento com cloridrato de tirofibana (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 o monitoramento prévio das plaquetas. Se o paciente apresentar redução do número de plaquetas em valor inferior a 90.000 células/mm^3, contagens adicionais devem ser realizadas para excluir pseudotrombocitopenia. Se for confirmada trombocitopenia, o cloridrato de tirofibana e a heparina devem ser descontinuados e a condição deve ser monitorada 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 monitorados por meio de avaliações repetidas do TPTa e sua dose, ajustada de maneira adequada (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

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

Há relatos de estudos clínicos de que o risco de hemorragia aumenta com a diminuição do *clearance* de creatinina e consequentemente ocorre redução do *clearance.*

Insuficiência renal: Há evidências de estudos clínicos de que o risco de sangramento aumenta com a diminuição do *clearance* de creatinina e, portanto, também reduz o *clearance* plasmático de cloridrato de tirofibana. Pacientes com diminuição da função renal (*clearance* de creatinina < 60 mL/min) devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao risco de hemorragias durante o tratamento com cloridrato de tirofibana e os efeitos da heparina também devem ser monitorados com cautela.

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min), a posologia de cloridrato de tirofibana deve ser reduzida em 50% (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
O cloridrato de tirofibana é removido por hemodiálise.

Uso pediátrico
A segurança e a eficácia em crianças e pacientes menores que 18 anos não foram estabelecidas. Desta forma, o uso de cloridrato de tirofibana não é recomendado nestes pacientes.

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 cloridrato de tirofibana 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 cloridrato de tirofibana 42,8% tinham 65 anos ou mais, enquanto 11,7% tinham 75 anos ou mais.

Em estudos clínicos, a eficácia de cloridrato de tirofibana em idosos (≥ 65 anos de idade) foi comparável à observada em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade). Pacientes idosos que receberam cloridrato de tirofibana com heparina, ou heparina isoladamente, tiveram incidência maior de complicações hemorrágicas do que em pacientes mais jovens. O incremento do risco de hemorragia em pacientes tratados com cloridrato de tirofibana 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 cloridrato de tirofibana associado à heparina e aqueles que receberam heparina isoladamente.

O *clearance* plasmático de cloridrato de tirofibana é de 19% a 26% menor em pacientes idosos (> 65 anos de idade) com doença arterial coronariana se comparado com pacientes mais novos (< 65 anos de idade).

Uso durante a gravidez e lactação

Gravidez

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

Categoria B de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se o cloridrato de tirofibana 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 dos potenciais efeitos adversos para o lactente, deve-se optar por descontinuar a amamentação ou o tratamento com cloridrato de tirofibana, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 tirofibana por via intravenosa em doses até 5 mg/kg/dia (21 vezes a dose diária máxima recomendada em humanos).

Efeitos na habilidade de dirigir ou usar máquinas

Não há informações disponíveis de como ou se o cloridrato de tirofibana pode interferir com a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento contém 189 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataques de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática frequentemente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de tirofibana foi estudado no contexto da terapia com antiplaquetários orais e heparina. O uso de cloridrato de tirofibana em combinação com heparina e ácido acetilsalicílico foi associado ao aumento de sangramentos quando comparado ao acetilsalicílico e à heparina administrados isoladamente. Com o uso simultâneo de cloridrato de tirofibana, heparina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel, houve uma comparável incidência de sangramentos quando comparado à heparina, ácido acetilsalicílico e clopidogrel administrados isoladamente (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Deve-se ter cautela quando o cloridrato de tirofibana for usado com outros medicamentos que afetam a hemostasia (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Precauções relativas a hemorragia**). O cloridrato de tirofibana não é recomendado em terapia trombolítica: ao mesmo tempo ou em tempo inferior a 48 horas à administração de cloridrato de tirofibana 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 cloridrato de tirofibana nestas condições, entretanto um aumento do risco de sangramento é suspeito.

Em estudos clínicos, o cloridrato de tirofibana 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), o *clearance* plasmático de tirofibana em pacientes que receberam uma das medicações mencionadas a seguir foi comparada à de pacientes que não a receberam. Não houve interação clinicamente significativa no *clearance* plasmático da tirofibana com: acebutolol, paracetamol, alprazolam, anlodipino, preparações contendo ácido acetilsalicilico, 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, cloridrato de tirofibana e diazepam não devem ser administrados na mesma linha intravenosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da diluição. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Mantenha o frasco fechado e protegido da luz..

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 24 horas. Proteger da luz.

Características físicas e organolépticas

Características da solução antes/após diluição: solução límpida e incolor.

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 cloridrato de tirofibana deve ser diluído antes da administração (vide **Modo de usar).**

O cloridrato de tirofibana deve ser utilizado por via intravenosa, usando-se equipamento estéril.

Este produto destina-se ao uso por médicos especialistas com experiência no gerenciamento de síndromes coronarianas agudas.

A administração requer agulhas, seringas, cateteres e/ou bombas de infusão estéreis e descartáveis, conforme boas práticas clínicas, após diluição para 50 microgramas/mL. Cada frasco-ampola de cloridrato de tirofibana é para uso único. Qualquer solução remanescente deve ser descartada, exigindo uma agulha ou cateter por frasco utilizado.

A escolha do calibre ou comprimento da agulha deve ser feita pelo profissional, considerando:

- Via intravenosa (ex.: bolus de 10 microgramas/kg ou infusão de 0,1-0,15 microgramas/kg/min).
- Acesso vascular (periférico ou central) e equipamento (bomba de infusão).
- Características do paciente (peso, condição vascular).

Administração por via intravenosa exige técnicas assépticas. Use bomba de infusão calibrada e monitore sangramento no acesso femoral após remoção de introdutores (ACT < 180 segundos). Para descarte, siga normas de biossegurança.

O cloridrato de tirofibana deve ser administrado com heparina não fracionada e ácido acetilsalicílico, podendo ser administrado com heparina na mesma linha venosa.

Recomenda-se administrar o cloridrato de tirofibana 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.

Posologia

Angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST: o cloridrato de tirofibana 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 tirofibana, 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.

	Maioria dos pacientes		**Insuficiência renal grave**	
Peso do paciente (kg)	**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

A solução de cloridrato de tirofibana deve ser diluída antes da administração para a concentração de 50 microgramas/mL, vide Modo de usar.

No estudo que demonstrou a eficácia, o cloridrato de tirofibana**,** em combinação com heparina, em geral foi mantido durante no mínimo 48 horas, até 108 horas; em média, os pacientes receberam o cloridrato de tirofibana 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, o cloridrato de tirofibana 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.

	Maioria dos pacientes		**Insuficiência renal grave**	
Peso do paciente (kg)	**Infusão em *bolus* a ser administrada durante 3 minutos (mL)**	**Infusão de manutenção (mL/h)**	**Infusão em bolus 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 solução de cloridrato de tirofibana deve ser diluída antes da administração para a concentração de 50 microgramas/mL, veja Modo de usar.

A infusão de manutenção do cloridrato de tirofibana 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 do cloridrato de tirofibana deve ser reduzida em 50% em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Insuficiência renal**).

Pacientes submetidos à 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 (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES –Uso em idosos, pacientes do sexo feminino e pacientes com baixo peso corporal**).

Modo de usar

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

O cloridrato de tirofibana 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 propranolol e famotidina injetável.

O cloridrato de tirofibana e diazepam não devem ser administrados na mesma linha intravenosa.

cloridrato de tirofibana:

O conteúdo do frasco de cloridrato de tirofibana deve ser diluído antes da administração do seguinte modo:

1. Retire 50 mL de um frasco ou bolsa estéril de 250 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou de glicose a 5% em água e substitua por 50 mL de cloridrato de tirofibana (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

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais comumente relatada durante o tratamento com cloridrato de tirofibana, quando em administração concomitante a heparina, ao ácido acetilsalicílico e a outros agentes antiplaquetários orais, foi hemorragia, que geralmente envolvia sangramento mucocutâneo leve ou sangramento leve no local do cateterismo. Hemorragia gastrintestinal, retroperitoneal, intracraniana, hemorrágica e pós-operatória, hematoma epidural na região da coluna vertebral, hemopericárdio e hemorragia pulmonar (alveolar) também foram relatados. As taxas de TIMI maior e hemorragia intracraniana nos estudos pivotais do cloridrato de tirofibana foram ≤ 2,2% e <0,1%, respectivamente. A reação adversa mais grave foi hemorragia fatal.

Nos estudos pivotais, a administração de cloridrato de tirofibana foi associada à trombocitopenia (contagem de plaquetas <90.000/mm³), ocorrendo em 1.5% dos pacientes tratados com cloridrato de tirofibana e heparina. A incidência de trombocitopenia severa (contagem de plaquetas <50.000/mm³) foi de 0,3%. As reações adversas não hemorrágicas mais comuns associadas ao cloridrato de tirofibana em administração concomitante a heparina foram náusea (1,7%), febre (1,5%) e dor de cabeça (1,1%).

Resumo das reações adversas

A tabela apresentada a seguir lista as reações adversas baseadas em seis estudos clínicos com método duplo-cego e controlado, assim como as reações reportadas após a comercialização. De acordo com a classificação sistema órgão, 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). Uma vez que os eventos durante a comercialização são oriundos de relatos espontâneos de uma população com tamanho incerto, não é possível determinar sua exata incidência. Deste modo, a frequência dessas reações adversas é categorizada como desconhecida.

Classificação Sistema Órgão	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Desconhecido	Diminuição aguda e/ou severa na contagem de plaquetas (< 20.000/mm³)
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 espinhal
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 (expectoração de 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/mm³
	Incomum	Contagem de plaquetas inferior 50.000/mm³

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragia

No regime de infusão de 0,4 microgramas/kg/min, a taxa de hemorragia é baixa e não aumentou significativamente.

No estudo PRISM-PLUS, com a administração por infusão de 0,4 microgramas/kg/min de tirofibana, a incidência de hemorragia maior utilizando o critério TIMI* foi de 1,4% para a tirofibana em associação com a heparina e 0,8% para a heparina em monoterapia.

A porcentagem de pacientes que receberam transfusão foi de 4,0% para o cloridrato de tirofibana em associação com heparina e 2,8% para a heparina em monoterapia. Não houve relatos de hemorragia intracraniana para cloridrato de tirofibana em associação com heparina ou no grupo controle. A incidência de hemorragia retroperitoneal relatada para cloridrato de tirofibana em combinação com heparina foi de 0,0% e 0,1% para o grupo controle.

Trombocitopenia
Em estudos de fase II e III, pacientes tratados com cloridrato de tirofibana e heparina estiveram mais propensos a apresentar redução da contagem plaquetária do que pacientes no grupo controle de heparina em monoterapia. Esta redução é reversível após a descontinuação de cloridrato de tirofibana. A diminuição de plaquetas deve ser observada em pacientes sem histórico de trombocitopenia após a readministração de antagonista do receptor GP IIb/IIIa e pode estar associado com calafrios, febre baixa ou complicações hemorrágicas.

Reações alérgicas
Reações alérgicas severas, incluindo reações anafiláticas. Os casos reportados ocorreram durante o primeiro dia de infusão com o cloridrato de tirofibana, durante o tratamento inicial e durante a readministração. Alguns casos foram associados com trombocitopenia severa (contagem de plaquetas < 10.000/mm³).

Achados laboratoriais
Os eventos adversos laboratoriais mais frequentemente observados em pacientes que receberam cloridrato de tirofibana concomitantemente com heparina foram relacionados ao sangramento. Diminuição da hemoglobina e hematócrito e contagem de plaquetas foram observados. Aumentos quanto à presença de sangue oculto nas fezes e a urina também foram observados.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

Sintomas
As manifestações de superdosagem mais frequentemente relatadas foram hemorragias, geralmente sangramento da mucosa e sangramentos menores nos locais de cateterismo cardíaco, mas em casos isolados hemorragias intracranianas e sangramento retroperitoneal também foram relatados (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

Se o tratamento para hemorragia for necessário, a infusão de cloridrato de tirofibana deve ser descontinuada. Transfusões sanguíneas e/ou trombóticos também devem ser considerados.
O cloridrato de tirofibana pode ser removido por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0053

Produzido por:
Gland Pharma Limited
Hyderabad – Índia

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/12/2025.

IB041225





Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 10. SUPERDOSE e DIZERES LEGAIS.	VPS	Solução para diluição injetável 0,25 mg/mL
29/07/2022	447707/22-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1 – INDICAÇÃO 2 - RESULTADOS DE EFICÁCIA 3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 4 – CONTRAINDICAÇÕES 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR 9 - REAÇÕES ADVERSAS 10 – SUPERDOSE	VPS	Solução para diluição injetável 0,25 mg/mL
23/04/2021	1558661/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução para diluição injetável 0,25 mg/mL
24/07/2020	2417864/20-1	10459 – GENÉRICO– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão inicial do texto no Bulário Eletrônico da Anvisa	VPS	Solução para diluição injetável 0,25 mg/mL