

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TIROFIBAN MEDAC 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tirofiban monohydraté	56
microgrammes	
Quantité correspondant à tirofiban	50
microgrammes	

Pour 1 ml de solution pour perfusion

Ce médicament contient 700 mg de sodium par poche de 250 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TIROFIBAN MEDAC est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA NST), dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu depuis moins de 12 heures et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par TIROFIBAN MEDAC sont ceux présentant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de bénéficier d'une intervention coronaire percutanée précoce.

TIROFIBAN MEDAC est également indiqué pour la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée ([voir rubriques 4.2 et 5.1](#)).

L'utilisation de TIROFIBAN MEDAC est préconisée en association avec l'aspirine (AAS) et l'héparine non fractionnée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier, aux médecins spécialistes ayant une expérience de la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

TIROFIBAN MEDAC doit être administré avec de l'héparine non fractionnée et des traitements antiplaquettaires par voie orale, comme l'aspirine.

Posologie

Chez les patients bénéficiant d'une stratégie de prise en charge invasive précoce pour un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA NST) et chez lesquels il n'est pas prévu de réaliser une coronarographie dans les 4 heures et jusqu'à 48 heures après le diagnostic, TIROFIBAN MEDAC est administré par voie intraveineuse à une vitesse de perfusion initiale de 0,4 microgramme/kg/min pendant 30 minutes.

A la fin de la perfusion initiale, l'administration de TIROFIBAN MEDAC doit être poursuivie à une vitesse de perfusion de 0,1 microgramme/kg/min.

TIROFIBAN MEDAC doit être administré simultanément avec l'héparine non fractionnée (généralement en bolus intraveineux de 50-60 unités (UI)/kg au début du traitement par TIROFIBAN MEDAC, puis à raison de 1 000 UI par heure environ, en ajustant en fonction du temps de céphaline activée (TCA) qui doit être supérieur à au moins deux fois la valeur du témoin, et en association avec un traitement antiagrégant plaquettaire oral, dont l'aspirine (AAS) (voir rubrique 5.1), en l'absence de contre-indication.

Chez les patients SCA NST pour lesquels une intervention coronaire percutanée est planifiée dans les quatre premières heures suivant le diagnostic ou chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée primaire, TIROFIBAN MEDAC devra être administré sous la forme d'un bolus initial de 25 microgrammes/kg injecté sur une période de 3 minutes, suivi d'une perfusion continue à une vitesse de 0,15 microgramme /kg/min pendant 12 à 24 heures et jusqu'à 48 heures.

TIROFIBAN MEDAC doit être administré avec de l'héparine non fractionnée (voir la posologie ci-dessus) et un traitement antiagrégant plaquettaire oral, dont l'aspirine (AAS) (voir rubrique 5.1) en l'absence de contre-indication.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale sévère

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie de TIROFIBAN MEDAC doit être réduite de 50 % (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de TIROFIBAN MEDAC n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

Aucune donnée n'est disponible.

Le tableau 1 est fourni à titre indicatif pour l'ajustement de la posologie en fonction du poids.

Tableau 1 ? Posologie

Poids du patient (kg)	Dose de charge 0,4 microgramme/kg/min				Bolus de 25 microgrammes/kg			
	La plupart des patients		Insuffisance rénale sévère		La plupart des patients		Insuffisance rénale sévère	
	Vitesse de perfusion initiale pendant 30 min (ml/h)	Vitesse de perfusion d'entretien (ml/h)	Vitesse de perfusion initiale pendant 30 min (ml/h)	Vitesse de perfusion d'entretien (ml/h)	Bolus (ml)	Vitesse de perfusion d'entretien (ml/h)	Bolus (ml)	Vitesse de perfusion d'entretien (ml/h)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	
38-45	20	5	10	3	21	7	10	
46-54	24	6	12	3	25	9	13	
55-62	28	7	14	4	29	11	15	
63-70	32	8	16	4	33	12	17	

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

Début et durée du traitement par TIROFIBAN MEDAC

Chez les patients bénéficiant d'une stratégie de prise en charge invasive précoce pour un SCA NST et chez lesquels il n'est pas prévu de réaliser une coronarographie dans les 4 heures et jusqu'à 48 heures après le diagnostic, la dose de charge de 0,4 microgramme/kg/min de TIROFIBAN MEDAC doit être initiée dès que le diagnostic est établi.

La durée recommandée de la perfusion d'entretien est d'au moins 48 heures. La perfusion de TIROFIBAN MEDAC et d'héparine non fractionnée peut être poursuivie au cours d'une coronarographie, et doit être maintenue pendant au moins 12 heures, sans dépasser 24 heures après une intervention coronaire percutanée. La perfusion doit être arrêtée lorsque le patient est cliniquement stable et qu'aucune intervention coronarienne n'est prévue par le médecin traitant. La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 108 heures.

Si un patient, diagnostiqué avec un SCA NST et pris en charge avec une stratégie invasive, bénéficie d'une coronarographie dans les 4 heures qui suivent le diagnostic, TIROFIBAN MEDAC doit être administré en bolus de 25 microgrammes/kg au début de l'intervention coronaire percutanée suivi d'une perfusion continue pendant 12 à 24 heures et jusqu'à 48 heures au maximum.

Chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée, le bolus initial de 25 microgrammes/kg doit être débuté dès que possible après le diagnostic.

Traitements concomitants (héparine non fractionnée, antiagrégant plaquettaire par voie orale, y compris l'aspirine)

Le traitement par héparine non fractionnée doit être débuté avec un bolus intraveineux de 50-60 UI/kg, relayé par une perfusion d'entretien à un débit de 1 000 UI par heure. La posologie d'héparine est ajustée afin de maintenir le TCA à deux fois environ la valeur du témoin.

En l'absence de contre-indication, tous les patients doivent recevoir un antiagrégant plaquettaire par voie orale, dont l'aspirine, avant le début du traitement par TIROFIBAN MEDAC (voir rubrique 5.1). Ce traitement doit être poursuivi au moins pendant la durée de la perfusion de TIROFIBAN MEDAC.

La plupart des études évaluant le traitement par TIROFIBAN MEDAC en complément de l'intervention coronaire percutanée ont utilisé l'aspirine en association avec du clopidogrel comme traitement antiplaquettaire oral. L'efficacité de l'association de TIROFIBAN MEDAC avec le prasugrel ou le ticagrelor n'a pas été établie dans des études contrôlées randomisées

Si une intervention coronaire percutanée est nécessaire, l'héparine doit être arrêtée après cette intervention, et le désilet doit être retiré après restauration d'une hémostase adéquate, c'est-à-dire lorsque l'ACT (Activated Clotting Time) est inférieur à 180 secondes (habituellement 2 à 6 heures après l'arrêt de l'héparine).

Instructions concernant la manipulation

Ne pas prélever la solution directement de la poche avec une seringue.

Mode d'emploi des poches :

Pour ouvrir : déchirer le suremballage au niveau de l'encoche située sur le bord, et retirer la poche. Le plastique peut présenter une certaine opacité due à l'absorption de l'humidité au cours du processus de stérilisation. Ce phénomène est normal et n'affecte pas la qualité ou la sécurité d'emploi de la solution. L'opacité s'estompera progressivement. Vérifier l'absence de fuite en pressant fortement la poche interne. En cas de fuite, jeter la solution, car la stérilité peut être compromise.

N'utiliser que si la solution est limpide et la poche scellée.

Ne pas ajouter d'autre médicament, et ne pas prélever de solution directement de la poche avec une seringue.

ATTENTION : ne pas utiliser de poches plastiques montées en série. Une telle utilisation pourrait entraîner une embolie gazeuse due à l'air résiduel prélevé de la première poche, avant que l'administration de la solution de la deuxième poche ne soit achevée.

Préparation pour l'administration

Administrez selon la posologie indiquée dans le tableau ci-dessus.

Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules peuvent être utilisées.

TIROFIBAN MEDAC doit être administré uniquement par voie intraveineuse, et peut être injecté par la même tubulure de perfusion que l'héparine non fractionnée.

Il est recommandé d'administrer TIROFIBAN MEDAC avec un système de perfusion à débit contrôlé, en utilisant du matériel stérile.

Il convient de s'assurer que la perfusion de la dose de charge ne soit pas poursuivie au-delà de la durée recommandée, et d'éviter toute erreur dans le calcul du débit de la perfusion d'entretien en fonction du poids du patient.

4.3. Contre-indications

Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la préparation mentionnés dans la rubrique 6.1, ou qui ont développé une thrombopénie lors de l'administration antérieure d'un antagoniste des récepteurs GP IIb/IIIa.

En raison du fait que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire augmente le risque hémorragique. Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté est contre-indiqué chez les patients ayant :

- un antécédent d'accident vasculaire cérébral datant de moins de 30 jours ou tout antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique,
- des antécédents connus de pathologie intracrânienne (par exemple tumeur, malformation artério-veineuse, anévrisme),
- un saignement en cours ou récent (dans les 30 jours précédant le traitement), cliniquement significatif (par exemple saignement digestif),

- une hypertension artérielle maligne,
- subi un traumatisme important ou une intervention chirurgicale majeure dans les six dernières semaines,
- une thrombopénie (numération plaquettaire $< 100\ 000/\text{mm}^3$), troubles de la fonction plaquettaire,
- des troubles de la coagulation (par exemple temps de Quick $> 1,3$ fois la normale ou INR (International Normalized Ratio) $> 1,5$),
- une insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté seul sans héparine non fractionnée n'est pas recommandée.

On dispose de données limitées concernant l'administration concomitante de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'énoxaparine (voir rubriques 5.1 et 5.2). La co-administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'énoxaparine est associée à une fréquence plus élevée de saignements cutanés et oraux, mais pas d'après les critères de saignements TIMI, comparée à la co-administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'héparine non fractionnée.

Un risque accru de saignements graves associé à la co-administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'énoxaparine ne peut être exclu, en particulier chez les patients recevant en plus de l'héparine non fractionnée dans le cadre d'une coronarographie et/ou d'une intervention coronaire percutanée. L'efficacité de chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association avec l'énoxaparine n'a pas été établie.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association avec d'autres héparines de bas poids moléculaire n'ont pas été étudiées.

On ne dispose pas d'un recul suffisant concernant l'utilisation de chlorhydrate de tirofiban monohydraté dans les pathologies et circonstances suivantes, où une majoration du risque de saignement est néanmoins suspectée.

En conséquence, le chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'est pas recommandé dans les situations suivantes :

- réanimation cardio-respiratoire post-traumatique ou prolongée, biopsie d'organe ou lithotripsie dans les deux dernières semaines,
- traumatisme sévère ou chirurgie majeure datant de plus de 6 semaines mais de moins de 3 mois,
- ulcère gastro-duodéal évolutif dans les 3 derniers mois,
- hypertension artérielle non contrôlée ($> 180/110$ mmHg),
- péricardite aiguë,

- vascularite évolutive ou antécédents connus de vascularite,
- suspicion de dissection aortique,
- rétinopathie hémorragique,
- saignement occulte dans les selles ou hématurie,
- traitement thrombolytique (voir rubrique 4.5),
- utilisation concomitante de médicaments majorant de façon substantielle le risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

On ne dispose pas d'expérience thérapeutique avec le chlorhydrate de tirofiban monohydraté chez les patients pour lesquels un traitement thrombolytique est indiqué. En conséquence, l'utilisation de chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'est pas recommandée en association avec un traitement thrombolytique.

La perfusion de chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être interrompue immédiatement en cas de survenue d'un événement imposant un traitement thrombolytique (y compris une occlusion aiguë lors de l'intervention coronaire percutanée) ou si le patient doit bénéficier d'un pontage aorto-coronaire en urgence ou d'une contre-pulsion par ballonnet intra-aortique.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'expérience avec le chlorhydrate de tirofiban monohydraté chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation de chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'est pas recommandée chez ces patients.

Autres remarques et mesures de précaution

On ne dispose pas de données suffisantes concernant la ré-administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté.

Les patients traités par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche d'un saignement. En cas d'hémorragie nécessitant un traitement, l'arrêt du chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être envisagé (voir rubrique 4.9). En cas de saignement majeur ou incontrôlable, Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être arrêté immédiatement.

Le traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté impose une prudence particulière dans les situations et les groupes de patients suivants :

- saignement récent (moins d'un an) cliniquement significatif,
- ponction d'un vaisseau ne pouvant pas être comprimé, dans les 24 heures avant l'administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté,
- acte invasif au niveau rachidien (y compris ponction lombaire et rachianesthésie),
- insuffisance cardiaque aiguë ou chronique sévère,
- choc cardiogénique,

- insuffisance hépatique légère à modérée,
- numération plaquettaire $< 150\ 000/\text{mm}^3$, antécédents connus de coagulopathie ou de troubles de la fonction plaquettaire ou de thrombopénie,
- taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl ou hématokrite $< 34\ %$.

Une attention particulière s'impose en cas d'administration concomitante de ticlopidine, de clopidogrel, d'adénosine, de dipyridamole, de sulfapyrazone et de prostacycline.

Concernant l'efficacité de la dose

L'administration d'un bolus de 10 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'a pas montré une non infériorité par rapport à l'abciximab sur des critères d'évaluation cliniques pertinents à 30 jours (voir rubrique 5.1).

Patients âgés, femmes et patients de faible poids corporel

Le taux des complications de type saignement est plus élevé chez les patients âgés et/ou les femmes que, respectivement, chez les patients plus jeunes et/ou les hommes.

Le taux de saignement est plus élevé chez les patients de faible poids corporel que chez les patients dont le poids corporel est plus important. Pour ces raisons, le chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être utilisé avec précaution chez ces patients et l'effet de l'héparine sera étroitement surveillé.

Insuffisance rénale

Des études cliniques ont indiqué que la diminution de la clairance de la créatinine et, de ce fait, la diminution de la clairance plasmatique de chlorhydrate de tirofiban monohydraté s'est accompagnée d'une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, la survenue d'un saignement doit être recherchée avec soin chez les patients ayant une diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine $< 60\ \text{ml/min}$) et traités avec le chlorhydrate de tirofiban monohydraté les effets de l'héparine doivent également être étroitement contrôlés. En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie du chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Voie d'abord fémorale

Au cours du traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté il existe une augmentation significative de la fréquence des saignements en particulier au point d'insertion du désilet dans l'artère fémorale. On doit s'assurer que seule la paroi antérieure de l'artère fémorale est ponctionnée. Le désilet peut être retiré après restauration d'une hémostase adéquate, par exemple lorsque l'ACT est inférieur à 180 secondes (habituellement 2 à 6 heures après l'arrêt de l'héparine).

Après le retrait du désilet, l'hémostase doit être étroitement surveillée.

Mesures thérapeutiques générales

Le nombre des ponctions vasculaires et d'injection intramusculaire doit être réduit au minimum pendant le traitement avec le chlorhydrate de tirofiban monohydraté. Les voies d'abord intraveineuses doivent être installées uniquement à des sites compressibles. Les sites de ponction vasculaire doivent être vérifiés et étroitement surveillés. L'utilisation de sondes urinaires, d'intubation nasotrachéale et de sondes naso-gastriques doit être envisagée avec prudence.

Surveillance biologique

La numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite doivent être mesurés avant le traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté, dans les 2 à 6 heures après le début du traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté, et ensuite au moins une fois par jour au cours du traitement (ou plus souvent en cas d'anomalie significative). Chez des patients ayant

reçu précédemment des antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa (une réaction croisée peut survenir), la numération plaquettaire sera immédiatement contrôlée par exemple, dans la première heure d'administration après réexposition (voir rubrique 4.8).

Si la numération plaquettaire est inférieure à $90\ 000/\text{mm}^3$, des numérations supplémentaires doivent être effectuées afin d'éliminer une pseudo-thrombopénie. Si la thrombopénie est confirmée, Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté et l'héparine doivent être interrompus. Les patients devront être surveillés à la recherche d'un éventuel saignement et traités si nécessaire (voir rubrique 4.9).

De plus, le Temps de Céphaline Activée (TCA) sera déterminé avant le traitement et les effets anticoagulants de l'héparine seront surveillés étroitement par des contrôles répétés du TCA et la dose sera ajustée en conséquence (voir rubrique 4.2).

Un saignement mettant potentiellement en jeu le pronostic vital peut survenir, en particulier, lorsque l'héparine est administrée avec d'autres médicaments agissant sur l'hémostase tels que les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa.

TIROFIBAN MEDAC 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion contient du sodium.

« Ce médicament contient 700 mg de sodium par poche de 250 mL, ce qui équivaut à 35% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. »

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L'utilisation de plusieurs inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire augmente le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, la warfarine et les thrombolytiques. Les paramètres cliniques et biologiques de l'hémostase doivent être surveillés régulièrement.

Par rapport à l'aspirine seule, l'administration concomitante de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'aspirine majore de manière importante l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, mesurée par le test ex vivo de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP). Par rapport à l'héparine non fractionnée seule, l'administration concomitante de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'héparine non fractionnée allonge de manière plus importante le temps de saignement.

Lors de l'administration simultanée de chlorhydrate de tirofiban monohydraté, d'héparine non fractionnée, d'aspirine et de clopidogrel, il y a eu une augmentation de l'incidence des saignements comparable à ce qui est observé avec l'association héparine non fractionnée, aspirine et clopidogrel (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté allonge le temps de saignement mais cet allongement n'est pas majoré par l'association de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et de ticlopidine.

L'administration simultanée de warfarine et de chlorhydrate de tirofiban monohydraté plus héparine non fractionnée a été associée à un risque accru de saignement.

Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'est pas recommandé en cas de traitement thrombolytique concomitant de moins de 48 heures ou lors de l'utilisation concomitante de médicaments majorant de façon substantielle le risque hémorragique (par exemple, anticoagulants oraux, autres antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa par voie parentérale, solutions de dextran). L'expérience n'est pas suffisante quant à l'utilisation de chlorhydrate de tirofiban monohydraté dans ces conditions; cependant, un risque accru de saignement est suspecté.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de chlorhydrate de tirofiban monohydraté chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction. Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si cela s'avère vraiment nécessaire.

Allaitement

L'excrétion de chlorhydrate de tirofiban monohydraté dans le lait maternel n'est pas connue. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de chlorhydrate de tirofiban monohydraté dans le lait (voir la rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né ne peut pas être exclu.

La décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études réalisées chez les rats mâles et femelles avec différentes doses de chlorhydrate de tirofiban monohydraté, n'ont pas montré de modifications de la fertilité ni de la fonction reproductrice (voir rubrique 5.3).

Toutefois ces études chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure à l'absence de toxicité sur la reproduction chez l'homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté, en utilisation concomitante avec l'héparine, l'aspirine et d'autres agents antiplaquettaires, était le saignement, généralement muco-cutané mineur ou un saignement mineur au site de ponction.

Des saignements gastro-intestinaux, rétro-péritonéaux, intracrâniens, hémorroïdaux et post-opératoires, à type d'hématome épidual dans la région rachidienne, d'hémopéricarde et d'hémorragie pulmonaire (alvéolaire) ont également été rapportés. Lors des études pivots de chlorhydrate de tirofiban monohydraté, les taux de saignements majeurs et intracrâniens selon la classification TIMI étaient respectivement < 2,2 % et < 0,1 %. L'effet indésirable le plus grave était l'hémorragie fatale.

Lors des études pivots, l'administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté a été associée à une thrombocytopénie (numération plaquettaire < 90 000/mm³), qui est survenue chez 1,5 % des patients traités par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté et l'héparine. L'incidence des thrombocytopénies sévères (numération plaquettaire < 50 000/mm³) était de 0,3 %. Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration simultanée de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'aspirine, autres que des saignements, étaient des nausées (1,7 %), de la fièvre (1,5 %) et des céphalées (1,1 %).

Tableau résumant les effets indésirables

Le tableau 2 présente une liste des effets indésirables établie à partir des données observées lors de six essais cliniques contrôlés en double insu (ayant recruté 1953 patients recevant du chlorhydrate de tirofiban monohydraté plus de l'héparine), ainsi qu'à partir des données observées postérieurement à la commercialisation.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous en fonction du système d'organe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). En raison du fait que les événements indésirables qui se produisent en post-commercialisation proviennent de déclarations spontanées d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible de déterminer leur incidence exacte. Par conséquent, la fréquence de ces réactions indésirables est classée comme non connue.

Tableau 2 : effets indésirables observés lors des essais cliniques et depuis la commercialisation.

SYSTEME D'ORGANE	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Diminution brutale et/ou sévère du nombre des plaquettes ($< 20\ 000/\text{mm}^3$)
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques sévères incluant des réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Céphalées			Saignements intracrâniens, hématomes intrarachidiens épiduraux
Affections cardiaques				Hémopéricarde
Affections vasculaires	Hématomes			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie, épistaxis		Hémorragie pulmonaire (alvéolaire)
Affections gastro-intestinales	Nausées	Hémorragie buccale, hémorragie gingivale	Hémorragie gastro-intestinale, hématomèse	Saignement rétropéritonéal
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Ecchymoses			
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hémorragies post opératoires*	Hémorragie au point de ponction des vaisseaux	
Investigations	Saignements occultes dans les selles ou les urines	Diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine, des plaquettes (<90 000/ mm ³)	Plaquettes <50 000/ mm ³

*Principalement liées au site de cathétérisation

Saignements

Avec une perfusion de 0,4 microgramme/kg/min, et avec le bolus de 25 microgrammes/kg, les taux de complications hémorragiques majeures sont faibles et ne sont pas significativement plus élevés.

Dans l'étude PRISM-PLUS, qui utilisait le schéma de perfusion du chlorhydrate de tirofiban monohydraté à 0,4 microgramme/kg/min, l'incidence de saignements majeures selon la classification TIMI a été de 1,4 % pour le chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association avec l'héparine et de 0,8 % pour l'héparine seule. L'incidence de saignements mineurs selon la classification TIMI a été de 10,5 % pour le du chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association avec l'héparine et de 8,0 % pour l'héparine seule. Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion a été de 4,0 % pour le chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association avec l'héparine et de 2,8 % pour l'héparine seule.

Avec le bolus de chlorhydrate de tirofiban monohydraté de 25 microgrammes/kg, les données de l'étude ADVANCE montrent que le nombre de saignements est faible et ne semble pas augmenter significativement comparé au placebo. Dans les deux groupes, aucun saignement majeur selon la classification TIMI n'a été constaté et aucune transfusion n'a eu lieu. Les saignements mineurs selon la classification TIMI avec le bolus de chlorhydrate de tirofiban monohydraté de 25 microgrammes/kg ont été de 4% comparé à 1 % dans le groupe placebo, (p=0,19).

Dans l'étude ON-TIME 2, il n'y avait pas de différence significative de saignement majeur selon la classification TIMI (3,4 % vs. 2,9 % p =0,58) ni de saignement mineur selon la classification TIMI (5,9 % vs. 4,4 %; p=0,206) entre le bolus de 25 microgrammes/kg chlorhydrate de tirofiban monohydraté et le groupe contrôle.

Les taux de saignements majeurs (2,4 % vs. 1.6 %, p=0,44) ou mineurs (4,8 % contre 6,2 %, p=0,4) selon la classification TIMI n'étaient pas significativement différents entre la dose de 25 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et la dose standard d'abciximab, qui étaient comparées dans l'étude MULTISTRATEGY.

En se basant sur une évaluation des complications hémorragiques rapportées dans une méta-analyse (n=4076 patients SCA), le bolus de 25 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'augmente pas significativement le nombre de saignements majeurs ou de thrombocytopenies, quand il est comparé au placebo. Les résultats des études individuelles comparant le bolus de 25 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté à l'abciximab, ne montrent pas de différence significative des saignements majeurs entre les deux

traitements.

Thrombocytopénie

Une chute brutale de la numération plaquettaire ou une thrombopénie est apparue plus fréquemment au cours du traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté que dans le groupe placebo. Ces diminutions ont été réversibles après l'arrêt du chlorhydrate de tirofiban monohydraté. Des diminutions aiguës et sévères des plaquettes (numération plaquettaire < 20 000/mm³) ont été observées chez des patients sans antécédent de thrombopénie lors de ré-administration des antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa, et pouvaient être associées à des frissons, une légère fièvre ou des complications hémorragiques.

L'analyse des études comparant le bolus de 25 microgrammes/kg par rapport à l'abciximab a montré une réduction significative du nombre de thrombocytopénie avec le chlorhydrate de tirofiban monohydraté (0,45% vs. 1,7%; OR=0,31; p=0,004).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques sévères (par exemple bronchospasme, urticaire) y compris des réactions anaphylactiques sont survenues lors du traitement initial (également le premier jour) et lors de la ré-administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté. Certains cas ont été associés à une thrombopénie sévère (numération plaquettaire < 10 000/mm³).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage accidentel au chlorhydrate de tirofiban monohydraté ont été observés au cours des études cliniques jusqu'à 50 microgrammes/kg en bolus de 3 minutes ou 1,2 microgramme/kg/min en perfusion initiale. Un surdosage allant jusqu'à 1,47 microgramme/kg/min au cours d'une perfusion d'entretien a également été observé.

a) Symptômes de surdosage

Les symptômes de surdosage les plus fréquemment signalés étaient des saignements, généralement des saignements des muqueuses et des saignements localisés aux sites de ponction du cathétérisme cardiaque. Mais il a également été observé des cas isolés d'hémorragie intracrânienne et de saignements rétropéritonéaux (voir rubriques 4.4 et 5.1).

b) Prise en charge

Le surdosage par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté doit être traité en fonction de l'état du patient et de l'évaluation du médecin traitant. Si le traitement de l'hémorragie est nécessaire, la perfusion d'AGRASTAT doit être arrêtée. Des transfusions de sang et/ou de plaquettes doivent également être envisagées. Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté peut être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : sang et organes hématopoïétiques ? agents antithrombotiques ? inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, Code ATC : B01AC17.

Le chlorhydrate de tirofiban (Tirofiban) est un antagoniste non peptidique du récepteur GP IIb/IIIa, un important récepteur de surface plaquettaire essentiel dans l'agrégation plaquettaire. Le tirofiban empêche la liaison du fibrinogène au récepteur GP IIb/IIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Mécanisme d'action

Le tirofiban entraîne une inhibition de la fonction plaquettaire, mise en évidence par sa capacité à inhiber ex vivo l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, et à prolonger le temps de saignement. La fonction plaquettaire revient à son niveau initial dans les huit heures après l'arrêt du traitement.

Le degré de cette inhibition évolue en parallèle à la concentration plasmatique du tirofiban.

Effet pharmacodynamique

Le tirofiban administré par perfusion à une vitesse de 0,4 microgramme/kg/min, en association avec l'héparine non fractionnée et l'aspirine a entraîné une inhibition de plus de 70 % (médiane 89 %) de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ex vivo chez 93 % des patients, et un allongement du temps de saignement d'un facteur de 2,9 au cours de la perfusion. L'inhibition est obtenue rapidement avec la dose de charge en perfusion de 30 minutes, et elle se maintient pendant toute la durée de la perfusion.

Le tirofiban administré en bolus de 25 microgrammes/kg (suivi par une perfusion d'entretien pendant 18 à 24 heures de 0,15 microgramme/kg/min), en association avec de l'héparine non fractionnée et un traitement antiplaquettaire par voie orale, a entraîné une inhibition moyenne de 92 % à 95 % de l'agrégation plaquettaire maximale induite par l'ADP, 15 à 60 minutes après le début du traitement et mesurée par agrégométrie par transmittance de la lumière.

Efficacité et sécurité clinique

Etude PRISM-PLUS

L'étude PRISM-PLUS multicentrique, contrôlée et en double-insu, a comparé l'efficacité du chlorhydrate de tirofiban monohydraté et de l'héparine non fractionnée (n = 773) à l'héparine non fractionnée (n = 797) chez des patients ayant un angor instable ou un infarctus aigu du myocarde sans onde Q avec douleur angineuse prolongée répétée ou angor post-infarctus, accompagné de nouvelles modifications transitoires ou persistantes d'onde ST-T ou des enzymes cardiaques élevées.

Les patients ont été randomisés et ont reçu soit du chlorhydrate de tirofiban monohydraté (perfusion d'une dose de charge initiale de 0,4 microgramme/kg/min pendant 30 minutes suivie par une perfusion d'une dose d'entretien de 0,1 microgramme/kg/min) et de l'héparine (bolus de 5 000 unités (UI) suivi par une perfusion de 1 000 UI/h avec ajustement pour maintenir un TCA à environ deux fois celui du témoin) soit de l'héparine seule.

Tous les patients ont reçu de l'aspirine, en l'absence de contre-indication. L'administration du médicament étudié a débuté dans les 12 heures après le dernier épisode de douleur angineuse. Les patients ont été traités pendant 48 heures, après quoi ils ont bénéficié d'une

coronarographie et, éventuellement, d'une intervention coronaire percutanée si l'indication était retenue; l'administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté étant poursuivie pendant l'intervention. La durée moyenne de perfusion du chlorhydrate de tirofiban monohydraté était de 71,3 heures.

Le critère d'évaluation primaire combiné était la survenue d'une ischémie réfractaire, d'infarctus du myocarde ou de décès à sept jours après le début du traitement par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté.

A 7 jours, pour ce qui était du critère d'efficacité primaire, une réduction du risque (RR) de 32 % (12,9 % vs 17,9 %) a été observée dans le groupe chlorhydrate de tirofiban monohydraté pour le critère composite ($p = 0,004$): Cela représente environ 50 événements évités pour 1 000 patients traités. A 30 jours, la réduction du risque pour le critère composite (décès/infarctus du myocarde/manifestations d'ischémie réfractaire/réadmissions pour angor instable) était de 22 % (18,5 % vs 22,3 %; $p = 0,029$). A 6 mois, le risque relatif du critère composite (décès/infarctus du myocarde/manifestations d'ischémie réfractaire/réadmissions pour angor instable) était réduit de 19 % (27,7 % vs 32,1 %; $p = 0,024$).

Concernant le critère d'efficacité composite (décès ou infarctus du myocarde), les résultats à 7 jours, 30 jours et 6 mois étaient les suivants: à 7 jours pour le groupe chlorhydrate de tirofiban monohydraté, la réduction du risque était de 43 % (4,9 % vs 8,3 % ; $p = 0,006$) ; à 30 jours, la réduction du risque était de 30 % (8,7 % vs 11,9 % ; $p = 0,027$) et à 6 mois, la réduction du risque était de 23 % (12,3 % vs 15,3 % ; $p = 0,063$).

La réduction de l'incidence des infarctus du myocarde chez les patients recevant du chlorhydrate de tirofiban monohydraté est apparue précocement pendant le traitement (dans les premières 48 heures) et cette réduction a été maintenue pendant 6 mois.

Pour les 30 % des patients qui ont bénéficié d'une intervention coronaire percutanée lors de l'hospitalisation initiale, la réduction du risque pour le critère d'efficacité composite primaire était de 46 % (8,8 % vs 15,2 %) à 30 jours, et de 43 % (5,9 % vs 10,2 %) pour le critère "infarctus du myocarde ou décès".

L'administration concomitante de chlorhydrate de tirofiban monohydraté (perfusion pendant 30 minutes d'une dose de charge de 0,4 microgramme/kg/minute suivie d'une perfusion d'entretien de 0,1 microgramme/kg/min pendant un maximum de 108 heures) et d'énoxaparine ($n = 315$) a été comparée à l'administration concomitante de chlorhydrate de tirofiban monohydraté et d'héparine non fractionnée ($n = 210$) chez des patients souffrant d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q, lors d'une étude de sécurité d'emploi.

Les patients randomisés dans le groupe sous énoxaparine ont reçu une injection sous-cutanée de 1,0 mg/kg d'énoxaparine toutes les 12 heures pendant une période d'au moins 24 heures et une durée maximale de 96 heures. Les patients randomisés dans le groupe héparine non fractionnée ont reçu un bolus intraveineux de 5 000 UI d'héparine non fractionnée suivi d'une perfusion d'entretien de 1 000 UI par heure pendant au moins 24 heures et une durée maximale de 108 heures.

L'incidence globale des saignements selon la classification TIMI a été de 3,5 % pour le groupe chlorhydrate de tirofiban monohydraté /énoxaparine et de 4,8 % pour le groupe AGRASTAT /héparine non fractionnée.

Bien qu'il y ait une différence significative au niveau des taux de saignements cutanés entre les deux groupes (29,2 % dans le groupe énoxaparine remplacé par de l'héparine non fractionnée et 15,2 % dans le groupe héparine non fractionnée), il n'y a pas eu de saignements majeurs selon la classification TIMI (voir rubrique 4.4) dans l'un ou l'autre des groupes. L'efficacité du chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association à l'énoxaparine n'a pas été établie.

L'étude PRISM PLUS a été réalisée à une période où les standards de prise en charge des syndromes coronaires aigus étaient différents des standards actuels en termes d'utilisation des

antiagrégants plaquettaires oraux inhibiteurs des récepteurs de l'ADP (P2Y₁₂) et d'utilisation en routine de stents coronaires.

Etude ADVANCE

L'étude ADVANCE a déterminé la sécurité et l'efficacité du bolus de chlorhydrate de tirofiban monohydraté de 25 microgrammes/kg comparé au placebo chez les patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée programmée ou urgente, et présentant un risque élevé incluant : présence d'au moins une sténose coronaire ≥ 70 % et d'un diabète, nécessité d'intervention sur plusieurs vaisseaux ou un SCA NST. Tous les patients ont reçu de l'héparine non fractionnée, de l'aspirine et une dose de charge de thiéno-pyridine suivie par un traitement d'entretien. Un total de 202 patients a été randomisé pour recevoir du chlorhydrate de tirofiban monohydraté (bolus de 25 microgrammes/kg par perfusion pendant 3 minutes suivi d'une perfusion IV continue de 0,15 microgramme/kg/minute pendant 24 à 48 heures) ou un placebo administré immédiatement avant l'intervention coronaire percutanée.

Le critère primaire d'efficacité était un critère composite : décès, IDM non fatal, revascularisation urgente du vaisseau cible (uTVR) ou traitement de sauvetage d'une occlusion/menace d'occlusion aigüe per ou post angioplastie (bail-out) par un antagoniste du récepteur GP IIb/IIIa pendant un suivi médian de 180 jours après la procédure. Les critères d'évaluation de la sécurité pour les saignements majeurs et mineurs ont été définis conformément à la classification TIMI.

En intention de traiter, l'incidence cumulative du critère primaire a été de 35 % et 20 % dans les groupes placebo et chlorhydrate de tirofiban monohydraté, respectivement (rapport des risques [HR] 0,51 [intervalle de confiance (IC) 95 %, 0,29 à 0,88]; $p=0,01$). Comparé au groupe placebo, il y a eu une réduction significative du critère composite : décès, IDM, uTVR dans le groupe chlorhydrate de tirofiban monohydraté (31 % vs 20 %, HR, 0,57 95 % IC, [0,99-0,33]; $p=0,048$).

Etude EVEREST

L'étude EVEREST randomisée, en ouvert, a comparé chez des patients se présentant avec un SCA NST, la dose de charge de 0,4 microgramme/kg/min administrée de façon précoce en unité de soins intensifs cardiologiques, avec un bolus de chlorhydrate de tirofiban monohydraté de 25 microgrammes/kg ou une dose d'abciximab de 0,25 milligrammes/kg débutée 10 minutes avant l'intervention coronaire percutanée. Tous les patients ont reçu en plus de l'aspirine et une thiéno-pyridine. Les 93 patients SCA NST participant ont bénéficié d'une coronarographie et d'une intervention coronaire percutanée dans les 24 à 48 heures suivant leur admission.

Concernant les critères primaires de perfusion tissulaire et de libération de troponine I, les résultats de l'étude EVEREST ont montré des taux significativement plus bas de TMPG (TIMI Myocardial Perfusion Grade) 0/1 après intervention coronaire percutanée (6,2 % vs 20 % vs 35,5 % respectivement; $p=0,015$) et une amélioration du score de perfusion post-intervention coronaire percutanée mesuré par échographie de contraste myocardique (ECM) ($0,88 \pm 0,18$ vs $0,77 \pm 0,32$ vs $0,71 \pm 0,30$ respectivement; $p<0,05$).

L'incidence de l'élévation de troponine I cardiaque (TnIc) post-procédure a été significativement diminuée chez les patients traités par le chlorhydrate de tirofiban monohydraté en amont comparée à ceux ayant reçu un bolus de 25 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté ou d'abciximab au moment de l'intervention coronaire percutanée (9,4 % vs 30 % vs 38,7 %, respectivement; $p=0,018$). Les niveaux de TnIc post-intervention coronaire percutanée ont été également significativement diminués avec la dose de chlorhydrate de tirofiban monohydraté administré en amont comparé à l'administration de chlorhydrate de tirofiban monohydraté par intervention coronaire percutanée ($3,8 \pm 4,1$ vs $7,2 \pm 12$; $p=0,015$) et d'abciximab per intervention coronaire percutanée ($3,8 \pm 4,1$ vs $9 \pm 13,8$; $p=0,0002$).

La comparaison entre les schémas posologiques de 25 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté en bolus et d'abciximab dans le cadre de l'intervention coronaire percutanée n'ont pas montré de différences significatives du taux de TMPG 0/1 post-intervention coronaire percutanée (20 % vs 35 %; p=NS).

Etude ON-TIME 2

L'étude ON-TIME 2 est une étude clinique multi-centrique, prospective, randomisée, contrôlée, évaluant l'effet de l'administration précoce d'un bolus de 25 microgrammes/kg de chlorhydrate de tirofiban monohydraté chez des patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée primaire. Tous les patients ont reçu de l'aspirine, une dose de charge de 600 mg de clopidogrel et de l'héparine non fractionnée.

L'utilisation de chlorhydrate de tirofiban monohydraté en traitement de sauvetage d'une occlusion/menace d'occlusion aiguë per ou post angioplastie (bail-out) a été autorisée selon des critères pré-définis. L'étude a été réalisée en deux phases : une phase pilote, en ouvert (n=414) suivie par une phase plus large en double insu (n=984). Une analyse combinée des données des deux phases a été pré-spécifiée pour comparer l'effet d'un bolus de 25 microgrammes/kg à un groupe contrôle, avec comme critère primaire le taux d'événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) à 30 jours (décès, infarctus du myocarde récurrent et revascularisation urgente du vaisseau cible).

Dans cette analyse combinée, le taux de MACE à 30 jours a été significativement réduit par l'administration précoce de chlorhydrate de tirofiban monohydraté comparé au groupe contrôle (5,8 % vs. 8,6 %; p=0,043). De plus, il y avait une tendance forte vers une diminution significative de la mortalité avec AGRASAT en ce qui concerne la mortalité globale (2,2 % dans le bras chlorhydrate de tirofiban monohydraté vs 4,1 % dans le groupe contrôle, p=0,051).

Cette réduction de mortalité était principalement due à une réduction de la mortalité cardiaque (2,1 % vs 3,6 %, p=0,086). Après un an de suivi, la différence de mortalité (critère secondaire) a été maintenue (3,7 % vs 5,8 %; p=0,078 pour la mortalité globale et 2,5 % vs. 4,4 % pour la mortalité cardiaque, p=0,061).

Chez les patients qui ont bénéficié d'une intervention coronaire percutanée primaire (86 % de la population de l'étude combinée), une réduction significative de la mortalité à la fois à 30 jours (1,0 % dans le groupe chlorhydrate de tirofiban monohydraté vs. 3,9% dans le groupe contrôle, p=0,001) et à un an (2,4% pour le chlorhydrate de tirofiban monohydraté vs. 5,5% pour le contrôle, p=0,007) a été démontrée.

Etude MULTISTRATEGY

L'étude MULTISTRATEGY est une étude multinationale réalisée en ouvert, utilisant un plan factoriel 2x2, comparant le chlorhydrate de tirofiban monohydraté (n=372) à l'abciximab (n=372), administré avec un stent à élution de Sirolimus (SES) ou avec un stent métallique (BMS) chez des patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+). Le chlorhydrate de tirofiban monohydraté (bolus de 25 microgrammes/kg, suivi par une perfusion à 0,15 microgramme/kg/minute en continu pendant 18 à 24 heures) ou l'abciximab (bolus de 0,25 mg/kg, suivi par une perfusion de 12 heures à 0,125 microgramme/kg/minute) ont été initiés avant l'insertion du désilet en vue de la coronarographie. Tous les patients ont reçu de l'héparine non fractionnée, de l'aspirine et du clopidogrel.

La non infériorité du chlorhydrate de tirofiban monohydraté par rapport à l'abciximab ou était testée par le moyen du critère primaire résolution cumulative du segment ST évalué par la proportion de patients chez lesquels on observait une diminution de plus de 50 % de l'élévation du segment ST mesuré dans les 90 minutes après la dernière inflation de ballonnet. En intention de traiter, le pourcentage de patients présentant une diminution d'au moins 50 % de l'élévation

du segment ST n'était pas significativement différent entre le chlorhydrate de tirofiban monohydraté (85,3 %) et l'abciximab (83,6 %), démontrant la non-infériorité du chlorhydrate de tirofiban monohydraté par rapport à l'abciximab (RR pour le chlorhydrate de tirofiban monohydraté vs abciximab, 1,020; 97,5 % CI, 0,958-1,086; $p < 0,001$ pour la non-infériorité).

À 30 jours, le taux d'événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) était semblable pour abciximab et le chlorhydrate de tirofiban monohydraté (4,3 % vs 4,0 %, respectivement; $p = 0,85$) et ces résultats se maintenaient à 8 mois (12,4 % vs 9,9 %, respectivement; $p = 0,30$).

Dans les études ON-TIME 2 et MULTISTRATEGY, les patients ont été traités par une bi-thérapie antiplaquettaire orale associant l'aspirine à une forte dose de clopidogrel. L'efficacité du chlorhydrate de tirofiban monohydraté en association avec le prasugrel ou le ticagrelor n'a pas été établie dans des essais contrôlés randomisés.

Méta-analyse d'études randomisées utilisant un bolus du chlorhydrate de tirofiban monohydraté de 25 microgrammes/kg

Les résultats d'une méta-analyse évaluant l'efficacité du bolus de 25 microgrammes/kg du chlorhydrate de tirofiban monohydraté vs. abciximab (2213 patients avec un SCA, incluant à la fois des patients SCA NST et IDM ST+) n'ont pas retrouvé de différence significative dans le taux de décès ou d'infarctus du myocarde à 30 jours entre les deux produits (OR 0,87 [0,56-1,35], $p = 0,54$). De même il n'y avait aucune différence significative sur la mortalité à 30 jours entre le chlorhydrate de tirofiban monohydraté et abciximab (OR 0,73 [0,36-1,47], $p = 0,38$). De plus, à la fin du suivi, le taux de décès ou d'infarctus du myocarde n'était pas significativement différent entre le chlorhydrate de tirofiban monohydraté et abciximab (OR, 0,84 [0,59-1,21] $p = 0,35$).

Etude TARGET

Lors d'une étude utilisant un bolus de 10 microgrammes/kg suivi d'une perfusion de chlorhydrate de tirofiban monohydraté de 0,15 microgramme/kg/min, le chlorhydrate de tirofiban monohydraté n'a pas montré de non-infériorité par rapport à l'abciximab. L'incidence du critère primaire composite (décès, IDM ou uTVR à 30 jours) était significativement plus élevée dans le groupe chlorhydrate de tirofiban monohydraté que dans le groupe abciximab sur les critères cliniques, avec 7,6 % vs. 6,0 % respectivement ($p = 0,038$), principalement dû à une augmentation significative du nombre d'infarctus du myocarde à 30 jours (respectivement 6,9 % vs 5,4 %; $p = 0,04$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le tirofiban n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques, et cette liaison est indépendante de la concentration dans les limites de 0,01 à 25 microgrammes/mL.

Chez l'homme, la fraction non liée dans le plasma est de 35 %.

Le volume de distribution du tirofiban à l'état d'équilibre est d'environ 30 litres.

Biotransformation

Les études avec le tirofiban marqué au ^{14}C ont montré que la radioactivité dans les urines et dans les selles est principalement émise sous forme de tirofiban inchangé. La radioactivité dans le compartiment plasmatique provient essentiellement du tirofiban sous forme inchangée (jusqu'à 10 heures après administration). Ces données suggèrent un métabolisme limité du tirofiban.

Élimination

Après administration intraveineuse de tirofiban marqué au ^{14}C chez des sujets sains, 66 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines, et 23 % dans les fèces. La récupération totale de la radioactivité est de 91 %. L'excrétion rénale et biliaire contribue de manière significative à l'élimination du tirofiban.

Chez les sujets sains, la clairance plasmatique du tirofiban a été d'environ 250 ml/min. La clairance rénale représente 39 à 69 % de la clairance plasmatique. La demi-vie est d'environ 1,5 heure.

Sexe

La clairance plasmatique du tirofiban chez les patients ayant une coronaropathie est similaire chez l'homme et chez la femme.

Patients âgés

La clairance plasmatique du tirofiban chez les patients âgés (> 65 ans) ayant une coronaropathie, est d'environ 25 % inférieure aux valeurs observées chez les patients plus jeunes (? 65 ans).

Groupes ethniques

Aucune variabilité de la clairance plasmatique n'a été observée entre les patients de groupes ethniques différents.

Maladie coronarienne

Chez les patients ayant un angor instable ou un IDM sans onde Q, la clairance plasmatique est d'environ 200 ml/min, et la clairance rénale représente 39 % de la clairance plasmatique. La demi-vie est d'environ 2 heures.

Insuffisance rénale

Lors des études cliniques, il a été constaté que, en cas de diminution de la fonction rénale, la diminution de la clairance plasmatique du tirofiban est fonction du degré d'altération de la clairance de la créatinine.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse, la clairance plasmatique du tirofiban est diminuée de façon cliniquement significative (plus de 50 %) (voir rubrique 4.2).

Le tirofiban est éliminé par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas d'élément en faveur d'une réduction cliniquement significative de la clairance plasmatique du tirofiban en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. On ne dispose pas de données chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Effets d'autres médicaments

La clairance plasmatique du tirofiban chez les patients recevant l'un des médicaments suivants a été comparée à celle des patients qui n'ont pas reçu ce médicament dans un sous-groupe de patients (n=762) de l'étude PRISM. Aucun effet notable (> 15 %) des médicaments suivants sur la clairance plasmatique du tirofiban n'a été observé : acébutolol, alprazolam, amlodipine, préparations à base d'aspirine, aténolol, bromazépam, captopril, diazépam, digoxine, diltiazem, docusate sodique, énalapril, furosémide, glibenclamide, héparine non fractionnée, insuline, isosorbide, lorazépam, lovastatine, métoclopramide, métoprolol, morphine, nifédipine, dérivés nitrés, oxazépam, paracétamol, chlorure de potassium, propranolol, ranitidine, simvastatine, sucralfate et témazépam.

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du chlorhydrate de tirofiban monohydraté lors de son administration concomitante à l'énoxaparine (1 mg/kg sous-cutanée toutes les 12 heures) et en les comparant à celles du chlorhydrate de tirofiban

monohydraté et d'héparine non fractionnée. On n'a noté aucune différence dans la clairance du chlorhydrate de tirofiban monohydraté entre les deux groupes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité.

La fécondité et la reproduction chez des rats mâles et femelles traités par le tirofiban en IV à des doses allant jusqu'à 5mg/kg/jour n'ont pas été affectées. Ces doses sont environ 22 fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'homme. Cependant ces études chez l'animal ne sont pas suffisantes pour conclure à une absence d'effets toxiques sur la reproduction humaine.

Le tirofiban traverse le placenta chez le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, mannitol, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

6.2. Incompatibilités

Une incompatibilité a été constatée avec le diazépam. Par conséquent, le chlorhydrate de tirofiban monohydraté et le diazépam ne doivent pas être administrés dans la même ligne de perfusion intraveineuse.

Aucune incompatibilité n'a été trouvée avec le chlorhydrate de tirofiban monohydraté et les médicaments suivants administrés par voie intraveineuse: sulfate d'atropine, dobutamine, dopamine, chlorhydrate d'épinéphrine, furosémide, héparine, lidocaïne, chlorhydrate de midazolam, sulfate morphinique, nitroglycérine, chlorure de potassium, chlorhydrate de propranolol et famotidine injectable.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Conserver la poche dans le suremballage, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 ml en poche (polypropylène) avec tubulure et bouchon « twist off » suremballée ; boîte de 1 et 5.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le plastique peut présenter une certaine opacité due à l'absorption de l'humidité au cours du processus de stérilisation. Ce phénomène est normal et n'affecte pas la qualité ou la sécurité

d'emploi de la solution. L'opacité s'estompera progressivement. Vérifier l'absence de fuite en pressant fortement la poche interne. En cas de fuite, jeter la solution, car la stérilité peut être compromise.

A n'utiliser que si la solution est limpide et la poche scellée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MEDAC S.A.S

1 RUE CROIX BARRET

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 585 989 1 3: 250 ml en poche (polypropylène) ; Boîte de 1.
- 34009 585 991 6 3 : 250 ml en poche (polypropylène). Boîte de 5.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5143-5-8 du code de la santé publique.