

## Navodilo za uporabo: Podatki za uporabnika

### Eptifibatid Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za injiciranje

eptifibatid

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite celotno navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Eptifibatid za injiciranje in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste zdravljeni z zdravilom Eptifibatid za injiciranje
3. Kako uporabljati zdravilo Eptifibatid za injiciranje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eptifibatid za injiciranje
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Eptifibatid za injiciranje in za kaj ga uporabljamo**

Vaše zdravilo se imenuje »Eptifibatid Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za injiciranje«, vendar bo zanj v nadaljevanju besedila uporabljen naziv »Eptifibatid za injiciranje«.

Eptifibatid za injiciranje vsebuje aktivno učinkovino eptifibatid. Eptifibatid zavira agregacijo trombocitov, kar pomeni, da pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov.

Eptifibatid za injiciranje se uporablja pri odraslih z znaki hude koronarne insuficience, ki je opredeljena kot nedavna spontana bolečina v prsih z elektrokardiografskimi ali biološkimi spremembami. Običajno se ga daje skupaj z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste zdravljeni z zdravilom Eptifibatid za injiciranje**

##### **Ne uporabljajte zdravila Eptifibatid za injiciranje:**

- če ste alergični na eptifibatid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedene v poglavju 6);
- če ste nedavno imeli krvavitev iz želodca, črevesja, sečnega mehurja ali drugih organov, npr. če ste v zadnjih 30 dneh v blatu ali urinu (razen v primeru menstruacije) opazili kri;
- če ste imeli v zadnjih 30 dneh možgansko kap ali katere koli krvavitve v možganih (hemoragično možgansko kap) (svojemu zdravniku morate tudi povedati, če ste kdaj doživeli možgansko kap);
- če ste imeli možganski tumor ali katero od bolezni, ki vplivajo na možganske krvne žile;
- če ste imeli v zadnjih 6 tednih večjo operacijo ali hudo poškodbo;
- če imate ali ste kdaj v preteklosti imeli težave s krvavitvami;
- če imate ali ste kdaj v preteklosti imeli težave s strjevanjem krvi ali premajhno število trombocitov v krvi;

- če imate ali ste kdaj imeli močno zvišan krvni tlak (hipertenzijo);
- če imate ali ste kdaj v preteklosti imeli hude težave z ledvicami ali jetri;
- če ste bili zdravljeni z drugim zdravilom iste vrste, kot je Eptifibatid za injiciranje.

Če ste imeli katero od naštetih bolezni, morate to povedati svojemu zdravniku. Če imate kakršna koli vprašanja, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

- Pred in med zdravljenjem z zdravilom Eptifibatid za injiciranje bodo pri vas opravili krvne preiskave, kar služi kot varnostni ukrep za zmanjšanje možnosti pojava nepričakovanih krvavitvev.
- Med uporabo zdravila Eptifibatid za injiciranje vas bodo skrbno spremljali, da odkrijejo morebitne znake nenavadne ali nepričakovane krvavitve.
- Zdravilo Eptifibatid za injiciranje priporočamo za uporabo le pri odraslih bolnikih, hospitaliziranih na bolnišničnem oddelku za kirurgijo srca in ožilja.

### **Otroci in mladostniki**

- Zdravilo Eptifibatid za infundiranje ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti.

### **Druga zdravila in zdravilo Eptifibatid za injiciranje**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Še posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katerega od naslednjih zdravil:

- zdravila za redčenje krvi (peroralne antikoagulate, kot je varfarin ali acenokumarol) ali
- zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov, vključno z nizkomolekularnim heparinom, dipiridamolom, tiklopidinom, acetilsalicilno kislino (razen tistih, ki jih boste morda dobili v okviru zdravljenja z zdravilom Eptifibatid za injiciranje), trombolitiki, peroralnimi antikoagulanti, raztopinami dekstrana, adenozinom, sulfinpirazonom, prostaciklinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Eptifibatid za injiciranje ponavadi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Zdravnik bo pretehtal koristi, ki jih uporaba zdravila Eptifibatid za infundiranje med nosečnostjo pomeni za vas, v primerjavi s tveganjem, ki ga pomeni za otroka.

Če dojite, morate v času zdravljenja z dojenjem prenehati.

### **Eptifibatid za injiciranje vsebuje natrij**

En ml zdravila vsebuje 1,6 mg natrija. To naj se upošteva pri bolnikih na dieti s kontroliranim vnosom natrija.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Eptifibatid za injiciranje**

Zdravilo Eptifibatid za injiciranje se injicira neposredno v veno, temu pa sledi (kapalna) infuzija. Odmerek, ki ga boste prejeli, se določi glede na telesno maso. Priporočeni odmerek je 180 mikrogramov/kg v bolusu (hitri intravenski injekciji), čemur sledi (kapalna) infuzija 2

mikrograma/kg/minuto, ki traja do 72 ur. Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1 mikrogram/kg/minuto.

Če je bil med zdravljenjem z zdravilom Eptifibatid za injiciranje opravljen perkutani koronarni poseg (PCI), lahko intravenska infuzija traja do 96 ur.

Dobiti morate tudi odmerke acetilsalicilne kisline in heparina (če nista kontraindicirana pri vas).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kakršne koli znake krvavitve, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri. V zelo redkih primerih so bile krvavitve hude in celo smrtne. Varnostni ukrepi za preprečevanje krvavitev vključujejo krvne preiskave in skrbno spremljanje bolnika s strani zdravstvenega osebja, ki skrbi zanj.

Če opazite hudo alergijsko reakcijo ali koprivnico, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri. Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri bolnikih, ki potrebujejo tovrstno zdravljenje, vključujejo tiste, ki so povezani z zdravljenim zdravstvenim stanjem, npr. hiter ali nepravilen srčni utrip, nizek krvni tlak, šok ali srčni zastoj.

##### **Zelo pogosti neželeni učinki**

*(pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

- manjše ali večje krvavitve (npr. kri v seču, kri v blatu, kri v izbruhani vsebini ali krvavitve med kirurškimi posegi);
- anemija (zmanjšano število rdečih krvnih celic).

##### **Pogosti neželeni učinki**

*(pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- vnetje ven;
- nizek krvni tlak;
- šok ali srčni zastoj;
- motnje srčnega utripa in ritma (hiter ali počasen ali nepravilen srčni utrip).

##### **Občasni neželeni učinki**

*(pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov)*

- zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, ki so potrebne za strjevanje krvi);
- zmanjšana prekrvavitev možganov.

##### **Zelo redki neželeni učinki**

*(pojavi se pri največ od 10.000 bolnikov)*

- hude krvavitve (na primer, krvavitve v trebušni votlini, možganih ali v pljuča);
- usodne krvavitve;
- hudo zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, ki so potrebne za strjevanje krvi);
- kožni izpuščaj (kot je koprivnica);
- nenadna, huda alergijska reakcija: kožni izpuščaj, vključno z rdečo srbečo kožo, otekanjem dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela (ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem), prav tako se lahko pojavi občutek omedlevice (ki je lahko usodna).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastрупitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Eptifibatid za injiciranje**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Samo za enkratno uporabo.

Odperto zdravilo takoj uporabite. Neporabljeno raztopino po odprtju morate zavreči.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po redčenju:

zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 25 °C in 2–8 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen kadar način redčenja preprečuje tveganje onesnaženja zdravila z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas uporabe po pripravi raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C) Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zaščita zdravila Eptifibatid za injiciranje pred svetlobo med uporabo ni potrebna.

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste opazili kakršne koli spremembe v njegovem videzu.

Ne uporabljajte zdravila Eptifibatid za infudiranje, če ste opazili delce ali obarvanje vsebine.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Eptifibatid za injiciranje**

- Zdravilna učinkovina je eptifibatid. En ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg eptifibatida. Ena 10 ml viala raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg eptifibatida.
- Druge sestavine zdravila so citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-vrednosti) in voda za injekcije.

#### **Izgled zdravila Eptifibatid za injiciranje in vsebina pakiranja**

Eptifibatid za injiciranje je bistra brezbarvna raztopina. Zdravilo je pakirano v brezbarvnih, tubularnih 10 ml vialah iz stekla tipa I, zaprtih s sivim zamaškom iz bromobutilne gume z oblogo omniflex plus premera 20 mm in zapečatenih z zlato rjavo aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom premera 20 mm.

**Velikost pakiranja:**

10 ml viala, pakiranje po ena viala

**Način izdaje zdravila**

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Strides Arcolab International Ltd.  
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane,  
Watford, Hertfordshire  
WD 18 9SS  
Združeno kraljestvo

**Izdelovalec**

Agila Specialties Polska Sp. z o. o.  
10, Daniszewska Str.,  
03-230 Warsaw  
Poljska

**To zdravilo je odobreno v državah članicah Evropskega gospodarskega prostora pod naslednjimi imeni:**

- AT Eptifibatid Strides 2 mg/ml Injektionslösung
- BE Eptifibatide Strides 2 mg/ml Oplossing voor injectie
- BG Eptifibatide Strides 2 mg/ml Инжекционен разтвор
- CZ Eptifibatide Strides 2 mg/ml Injekční roztok
- DE Eptifibatid Strides 2 mg/ml Injektionslösung
- DK Eptifibatid Strides
- EL Eptifibatide Strides 2 mg/ml Solution for Injection
- ES Eptifibatida Strides 2 mg/ml solución inyectable EFG
- FI Eptifibatide Strides 2 mg/ml injektioneste, liuos
- FR Eptifibatide Strides 2 mg/ml, solution injectable
- HU Eptifibatide Strides 2 mg/ml oldatos injekció
- IE Eptifibatide strides 2 mg/ml Solution for Injection
- IT Eptifibatide Strides Arcolab International
- LT Eptifibatide Strides 2 mg/ml injekcinis tirpalas
- LV Eptifibatide Strides 2 mg/ml Šķīdums injekcijām
- NO Eptifibatide Strides
- PL Eptifibatide Strides
- RO Eptifibatidă Strides 2 mg/ml Soluție injectabilă
- SE Eptifibatide Strides 2 mg/ml injektionsvätska, lösning
- SI Eptifibatid Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za injiciranje
- SK Eptifibatide Strides 2 mg/ml injekčný roztok
- UK Eptifibatide 2 mg/ml Solution for Injection

**To navodilo je bilo nazadnje revidirano 10.07.2013.**

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila (kot TIL) Eptifibatid Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za infundiranje je na voljo ločeno z namenom, da bi zdravstvenemu osebju zagotovilo dodatne znanstvene in praktične informacije o odmerjanju in uporabi tega zdravila. Za dodatne informacije glejte TIL

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.**  
**TEHNIČNO NAVODILO ZA UPORABO:**  
**Eptifibatid Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za injiciranje**

## **1. IME ZDRAVILA**

Eptifibatid Strides Arcolab International 2 mg/ml raztopina za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg eptifibatida.

Ena 10 ml viala raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg eptifibatida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter raztopine vsebuje 1,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje

Bistra brezbarvna raztopina

pH-vrednost: med 5,0 in 5,5

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Eptifibatid Strides Arcolab International je namenjeno uporabi z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

Zdravilo Eptifibatid Strides Arcolab International je indicirano za preprečevanje miokardnega infarkta v zgodnji fazi zdravljenja pri odraslih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu (EKG), ki so imeli zadnji napad bolečine v prsih v preteklih 24 urah ter imajo elektrokardiografske (EKG) spremembe in/ali povišano koncentracijo srčnih encimov.

Bolniki, pri katerih je verjetnost, da jim bo zdravljenje z eptifibatidom koristilo, največja, so predvsem tisti z velikim tveganjem za razvoj miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pectoris. Mednje sodijo tudi vsi bolniki, pri katerih bo v zgodnji fazi verjetno opravljena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo je namenjeno le bolnišnični uporabi. Dajati ga morajo specialisti z izkušnjami s področja zdravljenja akutnih koronarnih sindromov.

Odmerjanje

*Odrasli (≥ starejši od 18 let) z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu (NQMI)*

Priporočeni odmerek je intravenski bolus 180 mikrogramov/kg, dan čim prej po diagnozi. Zdravljenje naj se nadaljuje s kontinuirano infuzijo 2,0 mikrograma/kg/min do 72 ur ali do začetka premostitvene operacije koronarnih arterij (CABG) ali do odpusta iz bolnišnice (kar nastopi prej). Če je med zdravljenjem z eptifibatidom opravljen perkutani koronarni poseg (PCI), morate infuzijo odmerjati še 20 do 24 ur po perkutanem koronarnem posegu; povprečno najdaljše skupno trajanje zdravljenja je 96 ur.

*Urgentno ali polurgentno kirurško zdravljenje*

Če bolnik med zdravljenjem z eptifibatidom potrebuje nujno ali urgentno operacijo na srcu, nemudoma prekinite infuzijo. Če pa potrebuje polurgentno operacijo, morate infuzijo eptifibatida prekiniti dovolj zgodaj, da se obnovi normalno delovanje trombocitov.

*Okvara jeter*

Izkušnje pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejene. Če bi bila lahko pri takšnem bolniku prizadeta tudi koagulacija, morate zdravilo odmerjati previdno (glejte poglavje 4.3, »Protrombinski čas«). Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s klinično pomembno okvaro jeter.

*Okvara ledvic*

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek  $\geq 30 - < 50$  ml/min) morate uporabiti intravenski bolus v odmerku 180 mikrogramov/kg, ki mu nato sledi kontinuirana infuzija v odmerku 1,0 mikrogram/kg/min ves čas trajanja zdravljenja. To priporočilo temelji na farmakodinamičnih in farmakokinetičnih podatkih. Vendar razpoložljivi klinični dokazi ne morejo potrditi, da takšna prilagoditev odmerka ohrani koristi (glejte poglavje 5.1). Uporaba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost eptifibatida pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Eptifibatid raztopino za injiciranje morate uporabljati skupaj z zdravilom Eptifibatide raztopina za infundiranje.

Sočasna uporaba nefrakcioniranega heparina je priporočljiva, če zanj ne obstajajo kontraindikacije, npr. trombocitopenija v anamnezi, povezana z uporabo heparina (glejte poglavje 4.4 »Uporaba heparina«). Če ni kontraindicirana, je eptifibatid namenjen tudi sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino kot del standardne sheme vodenja bolnikov z akutnim koronarnim sindromom, če zanj ni kontraindikacij.

### **4.3 Kontraindikacije**

Z zdravilom Eptifibatide ne smete zdraviti bolnikov, ki so/imajo:

- preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znake krvavitve v prebavilih, obilno krvavitev v sečilih ali spolnih organih ali kako drugo aktivno nenormalno krvavitev, ki se je pojavila v zadnjih 30 dneh pred zdravljenjem;
- anamnezo možganske kapi v zadnjih 30 dneh ali anamnezo hemoragične kapi kadar koli v preteklosti;
- znano anamnezo intrakranialne bolezni (neoplazme, arteriovenske malformacije, anevrizme);
- večjo operacijo ali hujšo poškodbo v zadnjih 6 tednih;
- hemoragično diatezo v anamnezi;
- trombocitopenijo ( $< 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>);



- protrombinskim časom > 1,2-krat večjim od kontrolne vrednosti ali mednarodnim normaliziranim količnikom (INR)  $\geq 2,0$ ;
- hudo hipertenzijo (sistolični krvni tlak > 200 mmHg ali diastolični krvni tlak > 110 mmHg ob antihipertenzivnem zdravljenju);
- hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) ali odvisnost od dialize;
- klinično pomembno okvaro jeter;
- sočasno ali predvideno uporabo katerega drugega parenteralnega zaviralca glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Krvavitve

Zdravilo Eptifibatide je antitrombotično zdravilo, ki deluje tako, da zavira agregacijo trombocitov. Bolnike morate torej med zdravljenjem skrbno spremljati, da odkrijete znake krvavitve (glejte poglavje 4.8). Nevarnost za krvavitve je lahko večja pri ženskah, starejših bolnikih, bolnikih z nizko telesno maso ali z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek > 30–< 50 ml/min). Takšne bolnike morate skrbno spremljati zaradi možnih krvavitev.

Kot je pokazalo preskušanje Early ACS, se lahko večje tveganje krvavitev pojavi tudi pri bolnikih, ki eptifibatid prejmejo v zgodnji fazi (npr. ob postavitvi diagnoze), v primerjavi s tistimi, ki ga prejmejo tik pred perkutanim koronarnim posegom. V nasprotju z odmerjanjem, odobrenim v EU, so vsi bolniki v tem preskušanju pred infundiranjem dobili dvojni bolus (glejte poglavje 5.1).

Krvavitve se najpogosteje pojavijo na mestu arterijskega dostopa pri bolnikih, pri katerih izvajamo perkutani arterijski poseg. Skrbno morate opazovati vsa možna mesta krvavitve (npr. mesto vstavitve katetra, arterijska, venska ali igelna vbodna mesta, mesta vrezov; prebavila, sečila in spolne organe). Skrbno preglejte tudi druga možna mesta krvavitev, npr. osrednje in periferno živčevje ter retroperitonealni prostor.

Ker eptifibatid zavira agregacijo trombocitov, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo, vključno s tiklopidinom, klopidogrelom, trombolitiki, peroralnimi antikoagulanti, raztopinami dekstrana, adenozinom, sulfinpirazonom, prostaciklinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali dipiridamolom (glejte poglavje 4.5).

Izkušenj s sočasno uporabo nizkomolekularnih heparinov in eptifibatida ni.

Pri bolnikih pri katerih je običajno indicirano trombolitično zdravljenje (npr. tistih z akutnim transmuralnim miokardnim infarktom z novimi patološkimi zobci Q, zvišanjem spojnice ST ali levokračnim blokom v elektrokardiogramu) so terapevtske izkušnje z uporabo eptifibatida omejene. Uporaba eptifibatida pri takšnih bolnikih torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dajanje eptifibatida morate nemudoma ustaviti, če nastopijo okoliščine, ki zahtevajo trombolitično zdravljenje, če se mora pri bolniku opraviti nujna premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG) ali če potrebuje intraaortno balonsko črpalko.

Če se pojavi hujša krvavitev, ki je ni mogoče obvladati s pritiskom, morate nemudoma prekiniti infuzijo eptifibatida in morebitno sočasno uporabo nefrakcioniranega heparina.

##### Posegi na arterijah

Med zdravljenjem z eptifibatidom se znatno poveča pogostnost krvavitev, zlasti v predelu femoralne arterije, kjer se vstavi vodilo katetra. Pazite, da boste prebodli le sprednjo steno femoralne arterije. Vodilo katetra lahko odstranite iz arterije, ko se koagulacija povrne v normalno stanje (tj. ko je aktivirani čas

strjevanja (AČS) manjši od 180 sekund; ponavadi 2 do 6 ur po prekinitvi uporabe heparina). Po odstranitvi uvajalnega vodila morate zagotoviti skrbno hemostazo z natančnim spremljanjem bolnika.

#### Trombocitopenija in imunogenost, povezani z zaviralci GP IIb/IIIa

Eptifibatid zavira agregacijo trombocitov, ni pa videti, da bi vplival na njihovo življenjsko dobo. V kliničnih preskušanjih je bila pri bolnikih, zdravljenih z eptifibatidom, incidenca trombocitopenije majhna in podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Pri uporabi eptifibatida v obdobju trženja so opazili trombocitopenijo, vključno s hudo akutno trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8).

Imunski in/ali neimunski mehanizem, po katerem lahko eptifibatid povzroči trombocitopenijo, ni povsem pojasnjen. Vendar je bilo zdravljenje z eptifibatidom povezano s protitelesi, ki prepoznajo z eptifibatidom zasedeni receptor GPIIb/IIIa, kar kaže na imunski mehanizem. Trombocitopenijo, ki se pojavi po prvi izpostavljenosti zaviralcu GPIIb/IIIa, je mogoče pojasniti s tem, da so protitelesa naravno prisotna pri nekaterih zdravih osebah.

Ker je lahko tako ponavljajoča se izpostavljenost kateremu koli ligandomimetiku GP IIb/IIIa (npr. abciximabu ali eptifibatidu) ali prva izpostavljenost zaviralcu GP IIb/IIIa povezana z imunskimi trombocitopeničnimi odzivi, je potrebno spremljanje: število trombocitov morate spremljati pred zdravljenjem in v roku 6 ur po dajanju zdravila, potem pa najmanj enkrat na dan med zdravljenjem in tudi takoj ob pojavu kliničnih znakov nepričakovane nagnjenosti h krvavitvam.

Če se pojavi potrjeno zmanjšanje števila trombocitov na  $< 100.000$  celic/mm<sup>3</sup> ali akutna izrazita trombocitopenija, je treba nemudoma prekiniti uporabo vsakega od zdravil, za katere je znano ali se domneva, da učinkujejo trombocitopenično, vključno z eptifibatidom, heparinom in klopidoogrelom. Odločitev za dajanje transfuzije trombocitov mora temeljiti na klinični presoji posameznega primera.

Ni podatkov o uporabi eptifibatida pri bolnikih, ki so že imeli imunsko trombocitopenijo zaradi prejetja drugih parenteralnih zaviralcev GP IIb/IIIa. Eptifibatida zato ni priporočljivo uporabiti pri bolnikih, ki so predhodno imeli imunsko trombocitopenijo med uporabo zaviralcev GP IIb/IIIa, vključno z eptifibatidom.

#### Uporaba heparina

Uporaba heparina je priporočljiva le, če zanj ni kontraindikacij (npr. anamneza trombocitopenije v povezavi z uporabo heparina).

#### *Bolniki z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu*

Za bolnike s telesno maso  $\geq 70$  kg je priporočen bolusni odmerek 5.000 enot, ki naj mu sledi stalna intravenska infuzija 1.000 enot/h. Če pa je bolnikova telesna masa  $< 70$  kg, uporabite bolusni odmerek 60 enot/kg, ki naj mu sledi infuzija 12 enot/kg/h. Spremljajte aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) ter ga ohranjajte med 50 in 70 sekundami. Pri vrednostih nad 70 sekund je lahko povečana nevarnost krvavitev.

Če je predviden perkutani koronarni poseg pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG, spremljajte aktivirani čas strjevanja krvi (AČS) in ga ohranjajte med 300 in 350 sekundami. Če aktivirani čas strjevanja krvi preseže 300 sekund, morate prekiniti dajanje heparina in ga ne smete ponovno uporabiti, dokler aktivirani čas strjevanja ne pade pod 300 sekund.

#### *Spremljanje laboratorijskih vrednosti*

Za ugotavljanje obstoječih motenj hemostaze je pred začetkom infuzije eptifibatida priporočljivo opraviti naslednje laboratorijske preiskave: določanje protrombinskega časa (PČ) in aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), kreatinina v serumu, števila trombocitov ter koncentracije hemoglobina in hematokrita. Hemoglobin, hematokrit in število trombocitov morate spremljati tudi prvih 6 ur po začetku zdravljenja, nato pa vsaj enkrat dnevno ves čas zdravljenja ali pa še pogosteje, če pride do znakov njihovega občutnega zmanjšanja. Če se število trombocitov zmanjša pod  $100.000$  celic/mm<sup>3</sup>, bodo za

izključitev psevdotrombocitopenije potrebne dodatne določitve števila trombocitov. Ukinite uporabo nefrakcioniranega heparina. Pri bolnikih, ki so imeli perkutani koronarni poseg, merite tudi aktivirani čas strjevanja krvi.

En ml zdravila vsebuje 1,6 mg natrija. To naj se upošteva pri bolnikih na dieti s kontroliranim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### *Varfarin in dipiridamol*

Pri sočasni uporabi z varfarinom in dipiridamolom ni bilo videti, da bi eptifibatid povečal tveganje za pojav večjih ali manjših krvavitev. Tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z eptifibatidom, ki so imeli protrombinski čas (PČ) > 14,5 sekunde in so sočasno prejeli varfarin, ni kazalo, da bi bili bolj ogroženi zaradi krvavitev.

##### *Eptifibatid in trombolitična zdravila*

Podatki o uporabi zdravila eptifibatida pri bolnikih, zdravljenih s trombolitičnimi zdravili, so omejeni. Niti v raziskavi perkutanih koronarnih posegov niti v raziskavi akutnega miokardnega infarkta ni bilo enotnih dokazov, da bi eptifibatid povečal tveganje za pojav večjih ali manjših krvavitev v povezavi z uporabo tkivnega aktivatorja plazminogena. V študiji akutnega miokardnega infarkta je kazalo, da eptifibatid poveča tveganje za krvavitve pri sočasni uporabi s streptokinazo. V raziskavi akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST je prišlo pri sočasni uporabi znižanega odmerka tenekteplaze in eptifibatida v primerjavi s sočasno uporabo placeba in eptifibatida do bistvenega povečanja tveganja za večje in manjše krvavitve.

V raziskavi akutnega miokardnega infarkta, ki je zajela 181 bolnikov, so eptifibatid (v shemah z uporabo bolusne injekcije do 180 mikrogramov/kg, ki ji je sledila infuzija do 2 mikrograma/kg/min v trajanju do 72 ur) uporabili sočasno s streptokinazo (1,5 milijona enot v 60 minutah). Pri največjih proučenih hitrostih infundiranja (1,3 mikrograma/kg/min in 2,0 mikrograma/kg/min) je bila incidenca krvavitev in transfuzij pri sočasni uporabi eptifibatida večja kot pri uporabi same streptokinaze.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi eptifibatida pri nosečnicah.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možnost tveganja za ljudi ni znano.

Eptifibatida ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Ni znano, ali se pri človeku eptifibatid izloča v materino mleko, zato priporočamo prekinitev dojenja v času zdravljenja.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu eptifibatida na plodnost ni na voljo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podatek ni potreben, ker je eptifibatid namenjen samo zdravljenju hospitaliziranih bolnikov.

## 4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, ki so jih imeli bolniki, zdravljeni z eptifibatidom, je bila praviloma povezana s krvavitvami ali kardiovaskularnimi pojavi, ki so v tej populaciji bolnikov tudi sicer pogosti.

### *Klinična preskušanja*

Vir podatkov za ugotovitev pogostnosti neželenih učinkov sta dve klinični študiji III. faze (PURSUIT in ESPRIT). Na kratko sta opisani spodaj:

*PURSUIT*: randomizirano, dvojno slepo ocenjevanje učinkovitosti in varnosti eptifibatida v primerjavi s placebom za zmanjšanje umrljivosti in (ponovnega) miokardnega infarkta pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu.

*ESPRIT*: dvojno slepa, multicentrična, randomizirana, s placebom kontrolirana študija vzporednih skupin za oceno varnosti in učinkovitosti zdravljenja z eptifibatidom pri bolnikih s predvideno neurgentno perkutano koronarno intervencijo (PCI) z namestitvijo žilne opornice.

V študiji PURSUIT so od odpusta iz bolnišnice do pregleda 30. dan beležili krvavitvene in nekrvavitvene dogodke. V študiji ESPRIT so krvavitvene dogodke zabeležili po 48 urah, nekrvavitvene pa po 30 dneh. V obeh študijah, PURSUIT in ESPRIT, so bila za razvrstitev incidence večjih in manjših krvavitev uporabljena merila TIMI (tromboliza pri miokardnem infarktu), toda v študiji PURSUIT so podatke zbirali 30 dni, v ESPRIT pa 48 ur oz. do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je bilo prej.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ );

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ );

zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

To so absolutne zabeležene pogostnosti, pri čemer niso upoštevani deleži pri placebu. V primeru, da so bili podatki na voljo tako iz študije PURSUIT kot ESPRIT, je bila za razvrstitev pogostnosti neželenega učinka za vsak posamezen neželen učinek uporabljena največja zabeležena incidenca.

Opozorilo: vzročnost ni bila ugotovljena za vse neželene učinke.

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</b>	
Zelo pogosti	Krvavitve (večje ali manjše krvavitve, vključujoč femoralni arterijski dostop, v povezavi s CABG, v prebavilih, v sečilih in spolnih organih, retroperitonealno, intrakranialno, hematemezo, hematurijo, peroralno ali orofaringealno, zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita in druge);
Občasni	trombocitopenija;
<b>Bolezni živčevja:</b>	
Občasni	možganska ishemija;
<b>Srčne bolezni:</b>	
Pogosti	srčni zastoj, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, kongestivno srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija;
<b>Žilne bolezni:</b>	
Pogosti	šok, hipotenzija, flebitis.

Zastoj srca, kongestivno srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, hipotenzija in šok, ki so pogosto zabeleženi dogodki v preskušanju PURSUIT, so bili povezani z osnovno boleznijo.

Uporabo eptifibatida spremlja večja pogostnost večjih in manjših krvavitev, kot so razvrščene po merilih raziskovalne skupine TIMI. V priporočenem terapevtskem odmerku, uporabljanem v preskušanju PURSUIT, ki je vključevalo skoraj 11.000 bolnikov, so bile krvavitve med zdravljenjem z eptifibatidom najpogostejši zaplet. Najpogostejši krvavitveni zapleti so bili povezani z invazivnimi postopki na srcu (premostitveno operacijo koronarnih arterij in podobnimi postopki ali na dostopu v stegensko arterijo).

Kot manjše krvavitve so bile v preskušanju PURSUIT opredeljene spontana močna hematurija, spontana hematemeza, opažena izguba krvi z znižanjem hemoglobina za več kot 3 g/dl ali znižanje hemoglobina za več kot 4 g/dl brez opaženega mesta krvavitve. Manjše krvavitve so bile v tej študiji med zdravljenjem z eptifibatidom zelo pogost zaplet (> 1/10 ali 13,1 % za eptifibatid v primerjavi s 7,6 % za placebo). Krvavitve so bile pogostejše pri bolnikih, ki so med perkutano koronarno intervencijo sočasno dobivali heparin, če je aktivirani čas strjevanja krvi (AČS) presegal 350 sekund (glejte poglavje 4.4 »Uporaba heparina«).

Kot večje krvavitve so bile v preskušanju PURSUIT opredeljene intrakranialna krvavitev ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 5 g/dl. Tudi večje krvavitve so bile v študiji PURSUIT zelo pogoste in pogosteje opisane med zdravljenjem z eptifibatidom kot s placebom (> 1/10 ali 10,8 % v primerjavi z 9,3 %), vendar so bile redke pri večina bolnikov, pri katerih ni bila oprabljena premostitvena operacija koronarnih arterij v 30 dneh od vključitve v študijo. Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena premostitvena operacija koronarnih arterij, incidenca krvavitev med uporabo eptifibatida ni bila večja kot med uporabo placeba. V podskupini bolnikov, ki so prejeli perkutano koronarno intervencijo, so bile pogosto opažene večje krvavitve: pojavile so se pri 9,7 % bolnikov, zdravljenih z eptifibatidom, v primerjavi s 4,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Incidenca hudih ali smrtno nevarnih krvavitev je bila med uporabo eptifibatida 1,9 % v primerjavi z uporabo placeba, ko je bila 1,1 %. Zdravljenje z eptifibatidom je zmerno povečalo potrebo po transfuzijah krvi (11,8 % v primerjavi z 9,3 % pri placebu).

Spremembe med zdravljenjem z eptifibatidom nastanejo zaradi njegovega znanega farmakološkega delovanja, tj. zaviranja agregacije trombocitov. Spremembe laboratorijskih parametrov, povezane s strjevanjem krvi (npr. časa krvavitve), so pogoste in pričakovane. Sicer pa med bolniki, zdravljenimi z eptifibatidom, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo očitnih razlik v testih jetrne funkcije (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalna fosfataza) ali ledvic (kreatinin v serumu, dušik sečnine v krvi).

#### Izkušnje iz obdobja trženja

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Zelo redki	Smrtne krvavitve (večinoma je šlo za motnje osrednjega in perifernega živčevja: možganske ali intrakranialne krvavitve), pljučne krvavitve, akutna huda trombocitopenija, hematomi.
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Zelo redki	Anafilaktične reakcije.
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Zelo redki	Izpuščaji, težave na mestu aplikacije, npr. urtikarija.

#### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem eptifibatida pri človeku so izredno omejene. Pri pomotoma uporabljenih velikih bolusnih odmerkih, hitrih infuzijah, poročanih kot preveliko odmerjanje, ali pri velikih kumulativnih odmerkih ni bilo znakov hudih neželenih učinkov. V preskušanju PURSUIT je 9 bolnikov takih, ki so prejeli bolusni in/ali infuzijski odmerek, ki je bil več kot dvakrat večji od priporočenega odmerka, oz. ki so jih raziskovalci označili kot prejemnike prevelikega odmerka. Pri nobenem od teh bolnikov se ni pojavila prekomerna krvavitev, le pri enem so poročali o zmerni krvavitvi med premostitveno operacijo koronarnih arterij. Pri nobenem bolniku ni bilo opažene intrakranialne krvavitve.

Preveliko odmerjanje eptifibatida bi lahko povzročilo krvavitve. Zaradi kratkega razpolovnega časa in hitrega očistka eptifibatida pa lahko njegovo delovanje hitro ustavite s prekinitvijo infuzije. Čeprav lahko eptifibatid iz telesa odstranimo z dializo, je malo verjetno, da bo ta potrebna.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki (zaviralci agregacije trombocitov brez heparina). ATC oznaka: B01AC16

#### Mehanizem delovanja

Eptifibatid, sintetični ciklični heptapeptid s šestimi aminokislinami, vključno z eno cisteinamidno in eno merkaptopropionilno (dezaminocisteinilno) skupino, je zaviralec agregacije trombocitov in sodi v skupino RGD (arginin-glicin-aspartat)-mimetikov.

Eptifibatid reverzibilno zavira agregacijo trombocitov, saj preprečuje vezavo fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in drugih adhezivnih ligandov na receptorje glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

#### Farmakodinamični učinki

Eptifibatid zavira agregacijo trombocitov v odvisnosti od odmerka in koncentracije, kot je pokazala agregacija trombocitov *ex vivo* z uporabo adenzindifosfata (ADP) in drugih agonistov za indukcijo agregacije trombocitov. Učinek eptifibatida je opazen takoj po dajanju intravenskega bolusa 180 mikrogramov/kg. Če temu sledi trajna infuzija 2,0 mikrograma/kg/min, lahko taka shema pri več kot 80 % bolnikov povzroči > 80 % zaviranje z adenzindifosfatom inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri fiziološki koncentraciji kalcija.

Zaviranje trombocitov je hitro reverzibilno, funkcija trombocitov pa se povrne proti izhodiščni vrednosti (> 50 % agregacija trombocitov) 4 ure po prekinitvi kontinuirane infuzije 2,0 mikrograma/kg/min. Merjenje z adenoindifosfatom inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri fiziološki koncentraciji kalcija (antikoagulant D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin klorometilketon) pri bolnikih z nestabilno angino pectoris in miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu je pokazalo zaviranje, odvisno od koncentracije, z vrednostjo  $IK_{50}$  (50 % inhibicijska koncentracija) približno 550 nanogramov/ml in  $IK_{80}$  (80 % inhibicijska koncentracija) približno 1.100 nanogramov/ml.

Podatki o inhibiciji trombocitov pri bolnikih z okvaro ledvic so omejeni. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek od 30 do 50 ml/min) je bila 100-odstotna inhibicija dosežena 24 ur po odmerjanju 2 mikrograma/kg/min. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), ki so prejeli 1 mikrogram/kg/min, je bila 80-odstotna inhibicija dosežena pri več kot 80 % bolnikov po 24 urah.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Preskušanje PURSUIT*

Osrednje klinično preskušanje nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q v elektrokardiogramu je bilo preskušanje PURSUIT. Dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana študija se je izvajala v 726 centrih v 27 državah na 10.948 bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu. V to študijo so bili lahko vključeni samo tisti bolniki, ki so imeli v preteklih 24 urah ishemijo miokarda v mirovanju ( $\geq 10$  minut) in:

- bodisi spremembe spojnice ST: znižanje spojnice ST za > 0,5 mm za manj kot 30 minut ali trdovratno zvišanje spojnice ST za > 0,5 mm, ki ni zahtevalo reperfuzijske terapije ali trombolitičnih zdravil, inverzijo vala T (> 1 mm),
- ali povečanje vrednosti CK-MB.

Bolniki so bili naključno razvrščeni ali v skupino, ki je prejela placebo, ali v skupino, ki je prejela zdravljenje z bolusom eptifibatida 180 mikrogramov/kg z naknadno infuzijo 2,0 mikrograma/kg/min (180/2,0), ali pa v skupino, ki je prejela zdravljenje z bolusom eptifibatida 180 mikrogramov/kg z naknadno infuzijo 1,3 mikrograma/kg/min (180/1,3).

Infuzijo so prejeli do odpusta iz bolnišnice, do premostitvene operacije koronarnih arterij ali do izteka 72 ur, kar je nastopilo prej. Če je bil opravljen perkutani koronarni poseg, so infuzijo eptifibatida prejeli še 24 ur po posegu, tako da je infundiranje trajalo do 96 ur.

Krak 180/1,3 te študije so ustavili po vmesni analizi, kot je bilo vnaprej določeno v protokolu, ko naj bi bila incidenca krvavitev v obeh krakih z aktivnim zdravljenjem podobni.

Bolnike so vodili skladno z običajnimi standardi, veljavnimi na mestu izvedbe študije. Pogostost angiografij, perkutanih koronarnih posegov in premostitvenih operacij koronarnih arterij se je zato zelo razlikovala med posameznimi mesti ter državami. Pri 13 % bolnikov, vključenih v študijo PURSUIT, pri katerih so med infuzijo eptifibatida opravili perkutani koronarni poseg, jih je približno 50 % dobilo intrakoronarne opornice (stente). 87 % so jih zdravili konzervativno (brez perkutanega koronarnega posega med infuzijo eptifibatida).

Velika večina bolnikov je prejela acetilsalicilno kislino (75 do 325 mg enkrat na dan).

Nefrakcioniran heparin so jim dajali intravensko ali subkutano po presoji zdravnika, najpogosteje v obliki intravenskega bolusa po 5.000 enot/h, ki mu je sledila kontinuirana infuzija po 1.000 enot/h. Priporočeni ciljni aktivirani parcialni tromboplastinski čas je bil od 50 do 70 sekund. V 72 urah po randomizaciji so perkutani koronarni poseg opravili pri skupaj 1.250 bolnikih, ki so za stalno ohranjanje aktiviranega časa strjevanja (ACS) med 300 in 350 sekundami intravensko prejeli nefrakcioniran heparin.

Primarni cilj študije je bila smrt iz kakršnega koli vzroka ali nov miokardni infarkt (MI) (po oceni Komisije za klinične pojave (KKP), ki ni imela podatka o skupini) v 30 dneh od randomizacije. Komponento miokardnega infarkta je mogoče opredeliti kot asimptomatsko pri zvišanju encima CK-MB ali pri pojavu novega zobca Q.

V primerjavi s placebom je eptifibatid, uporabljen po shemi 180/2,0, pomembno zmanjšal incidenco pojavov primarnega cilja študije (Tabela 1): to pomeni približno 15 preprečenih pojavov na 1.000 zdravljenih bolnikov:

<b>Tabela 1:</b>			
Incidenca smrti oz. MI po oceni KKP (populacija, »zdravljena v skladu z razporeditvijo v skupine«)			
<b>Čas</b>	<b>Placebo</b>	<b>Eptifibatid</b>	<b>Vrednost p</b>
30 dni	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
a: Pearsonov hi-kvadrat test za ugotavljanje statistične značilne razlike med placebom in eptifibatidom.			

Izsledki za primarni cilj so bili pripisani predvsem pojavu miokardnega infarkta.

Zmanjšanje incidence pojavov končnega cilja pri bolnikih, ki so prejeli eptifibatid, se je pojavilo že zgodaj med zdravljenjem (v prvih 72 do 96 urah) in je bilo prisotno vseh 6 mesecev brez bistvenega učinka na umrljivost.

Bolniki, pri katerih je verjetnost, da jim bo zdravljenje z eptifibatidom koristilo, največja, so predvsem tisti z velikim tveganjem za razvoj miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pektoris.

Po epidemioloških izsledkih je večja incidenca kardiovaskularnih pojavov povezana z določenimi pokazatelji, kot so:

- Starost
- povišan srčni utrip ali krvni tlak;
- trdovratna ali ponavljajoča se ishemična srčna bolečina;
- izrazite spremembe v elektrokardiogramu (zlasti z nepravilnostmi spojnice ST);
- zvišane vrednosti srčnih encimov ali označevalcev (npr. CK-MB, troponini);
- srčno popuščanje.

Preskušanje PURSUIT je bila opravljena v času, ko so bili standardi zdravljenja za obvladovanje akutnih koronarnih sindromov drugačni od trenutnih z vidika uporabe tienopiridina in rutinske uporabe intrakoronarnih žilnih opornic.

#### *Preskušanje ESPRIT:*

Preskušanje ESPRIT (tj. študija okrepljenega zaviranja trombocitnih receptorjev IIb/IIIa z eptifibatidom) je dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana študija (n = 2.064) neurgentnega perkutanega koronarnega posega (PCI) z vstavitvijo intrakoronarne opornice.

Vsi bolniki so prejeli rutinsko zdravstveno oskrbo in so bili naključno razporejeni ali v skupino, ki je prejela placebo, ali v skupino, ki je prejela eptifibatid (2 bolusna odmerka po 180 mikrogramov/kg in kontinuirana infuzija do odpusta iz bolnišnice ali največ 18 do 24 ur).

Prvi bolusni odmerek in infuzijo so bolniki prejeli hkrati tik pred perkutanim koronarnim posegom, drugi bolusni odmerek pa 10 minut po prvem. Hitrost infuzije pri bolnikih s serumskim kreatininom < 175 mikromolov/l je bila 2,0 mikrograma/kg/min, ≤ pri tistih s serumskim kreatininom > 175 do 350 mikromolov/l pa 1,0 mikrogram/kg/min.



V kraku preskušanja z eptifibatidom so skoraj vsi bolniki prejeli tudi acetilsalicilno kislino (99,7 %), 98,1 % pa jih je prejelo zdravilo iz skupine tienopiridinov (95,4 % jih je prejela klopido­grel in 2,7 % tiklopidin). Na dan perkutanega koronarnega posega je pred kateterizacijo 53,2 % bolnikov prejelo zdravilo iz skupine tienopiridinov (52,7 % klopido­grel in 0,5 % tiklopidin), večina v začetnem odmerku (300 mg ali več). Za krak študije s placebo­m je veljalo podobno (99,7 % jih je prejelo acetilsalicilno kislino, 95,9 % klopido­grel in 2,6 % tiklopidin).

V preskušanju ESPRIT so uporabili poenostavljen režim odmerjanja heparina ob perkutanem koronarnem posegu, ki ga je sestavljal začetni bolus 60 enot/kg, ciljni aktivirani čas strjevanja krvi pa je bil med 200 in 300 sekundami. Primarni cilji študije so vključevali smrt (D), miokardni infarkt (MI), urgentno revaskularizacijo prizadete žile (UTVR) in akutno antitrombotično terapijo z zaviralcem GP IIb/IIIa (RT) v 48 urah po randomizaciji.

Miokardni infarkt so ugotavljali na podlagi osrednjih laboratorijskih meril za označevalce CK-MB. Za to diagnozo sta morali v 24 urah po zadevnem perkutanem koronarnem posegu vsaj dve vrednosti zaviralcev CK-MB  $\geq >$  3-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti. Preverjanje s strani Komisije za klinične pojave (KKP) tako ni bilo potrebno. Miokardni infarkt bi bil lahko poročan tudi po tem, ko je komisija KKP podala mnenje o poročilu vodje raziskave.

Analiza primarnega cilja (štirikratni sestavljeni rezultat, opredeljen kot seštevek podatkov za smrt, miokardni infarkt, urgentno revaskularizacijo prizadete žile (UTVR) in trombolitično terapijo (TBO) v prvih 48 urah) je pokazala 37-odstotno relativno in 3,9-odstotno absolutno zmanjšanje v skupini, ki je prejela eptifibatid (6,6 % pojavov v primerjavi z 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Rezultate za primarni cilj so v veliki meri pripisali zmanjšanju pojavljanja encimskega miokardnega infarkta, opredeljenega kot zgodnje zvišanje vrednosti srčnih encimov po perkutanem koronarnem posegu (PCI) (80 od 92 miokardnih infarktov v skupini, ki je prejela placebo, in 47 od 56 miokardnih infarktov v skupini, ki je prejela eptifibatid). Klinični pomen tako opredeljenega encimskega miokardnega infarkta je še vedno sporen.

Podobne rezultate so dobili tudi za dva sekundarna cilja, ocenjena po 30 dneh: trikratni sestavljeni rezultat, opredeljen kot seštevek podatkov za smrt, miokardni infarkt in urgentno revaskularizacijo prizadete žile ter bolj groba ocena, opredeljena kot seštevek podatkov za smrt in miokardni infarkt.

Zmanjšanje incidence pojavov končnega cilja pri bolnikih, ki so prejeli eptifibatid, je nastopilo zgodaj med zdravljenjem, pozneje (do 1 leta) pa več niso opazili povečanih koristi zdravljenja za bolnike.

#### *Podaljšanje časa krvavitve*

Uporaba eptifibatida v intravenskem bolusu in infuziji povzroči do 5-kratno podaljšanje časa krvavitve. To podaljšanje je hitro reverzibilno po prenehanju infuzije in čas krvavitve se vrne proti izhodiščni vrednosti v približno 6 (2 do 8) urah. Eptifibatid ob samostojni uporabi nima merljivega učinka na protrombinski čas (PČ) ali aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ).

#### *Preskušanje EARLY-ACS*

EARLY ACS (zaviranje glikoproteina IIb/IIIa pri akutnem koronarnem sindromu brez dviga spojnice ST) je študija zgodnje rutinske uporabe eptifibatida v primerjavi s placebo­m (z odloženo pomožno uporabo eptifibatida v kateterizacijskem laboratoriju) v kombinaciji z antitrombotičnimi zdravili (acetilsalicilna kislina, nefrakcioniran heparin, bivalirudin, fondaparinuks ali nizkomolekularni heparin) pri preiskovancih z velikim tveganjem akutnega koronarnega sindroma brez dviga spojnice ST. Za bolnike je bilo po 12- do 96-urnem prejetanju raziskovanega zdravila predvideno invazivno nadaljnje vodenje. Bolniki so bili lahko vodeni konzervativno, nadalje zdravljeni s premostitveno operacijo koronarnih arterij (CABG) ali perkutanim koronarnim posegom. V nasprotju z odmerjanjem, odobrenim v EU, so v študiji pred infundiranjem uporabili dvojni bolus raziskovanega zdravila (v 10-minutnem presledku).

Zgodnja rutinska uporaba eptifibatida v tej optimalno zdravljeni populaciji z velikim tveganjem akutnega koronarnega sindroma brez dviga spojnice ST ni statistično značilno zmanjšala sestavljene primarne točke (deleža smrti, miokardnega infarkta, ponovne ishemije s potrebo po nujni revaskularizaciji (RI-UR) in reševanja tromboze (TBO)) v 96 urah v primerjavi s shemo odložene pomožne uporabe eptifibatida (9,3 % med bolniki z uporabo eptifibatida v zgodnji fazi v primerjavi z 10,0 % med bolniki z odloženo pomožno uporabo; razmerje obetov = 0,920, 95 % IZ = 0,802–1,055,  $p = 0,234$ ). Hude/smrtne nevarne krvavitve po opredelitvi GUSTO so bile občasne in primerljive v obeh preiskovanih skupinah (0,8 %). Hude/smrtne nevarne krvavitve po GUSTO so se bistveno pogosteje pojavile med rutinsko uporabo eptifibatida (7,4 % v primerjavi s 5,0 % v skupini z odloženo pomožno uporabo,  $p < 0,001$ ) v zgodnji fazi. Podobne razlike so opazili za hude krvavitve po merilih TIMI (118 [2,5 %] med rutinsko uporabo v zgodnji fazi v primerjavi s 83 [1,8 %] med odloženo pomožno uporabo,  $p = 0,016$ ).

V podskupini bolnikov, vodenih konzervativno ali v konzervativno vodenih obdobjih pred perkutanim koronarnim posegom ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, niso ugotovili statistično značilne koristi rutinske uporabe eptifibatida v zgodnji fazi.

V post hoc analizi študije EARLY ACS ni bilo mogoče dokazati razmerja koristi in tveganj zaradi znižanja odmerka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic. Delež primarnih opazovanih dogodkov je bil 11,9 % pri prejemnikih nižjega odmerka (1 mikrogram/kg/min) in 11,2 % pri prejemnikih standardnega odmerka (2 mikrograma/kg/min), če je bil eptifibatid uporabljen rutinsko v zgodnji fazi ( $p = 0,81$ ). V primeru odložene pomožne uporabe eptifibatida pa je bil delež dogodkov med prejemniki nižjega odmerka 10-odstoten in med prejemniki standardnega odmerka 11,5-odstoten ( $p = 0,61$ ). Večje krvavitve po merilih TIMI so se pojavile pri 2,7 % prejemnikov nižjega odmerka (1 mikrogram/kg/min) in pri 4,2 % prejemnikov standardnega odmerka (2 mikrograma/kg/min), če je bil eptifibatid uporabljen rutinsko v zgodnji fazi ( $p = 0,36$ ). V primeru odložene pomožne uporabe eptifibatida je bil delež večjih dogodkov po merilih TIMI med prejemniki nižjega odmerka 1,4 % in med prejemniki standardnega odmerka 2 % ( $p = 0,54$ ). Pri deležih hudih krvavitev GUSTO ni bilo opaznih razlik.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Za bolusne odmerke od 90 do 250 mikrogramov/kg in za hitrosti infundiranja od 0,5 do 3,0 mikrograme/kg/min je farmakokinetika eptifibatida linearna in sorazmerna odmerku. Pri infundiranju 2,0 mikrograma/kg/min je srednja ravnovesna koncentracija eptifibatida v plazmi pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij od 1,5 do 2,2 mikrograma/ml. Plazemsko koncentracijo v tem območju lahko dosežete hitro, če pred infuzijo uporabite bolus 180 mikrogramov/kg.

### Porazdelitev

Delež vezave eptifibatida na plazemske proteine pri človeku je približno 25-odstoten.

### Biotransformacija

V isti populaciji je razpolovni čas izločanja zdravila iz plazme približno 2,5 ur, plazemski očistek od 55 do 80 ml/kg/h, porazdelitveni volumen pa približno 185 do 260 ml/kg.

### Izločanje

Pri zdravih osebah je mogoče približno 50 % celotnega telesnega očistka pripisati ledvičnemu izločanju, približno 50 % očiščene količine pa se izloči v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek  $< 50$  ml/min) je očistek eptifibatida manjši za približno 50 %, plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so približno podvojene.

### Medsebojno delovanje

Formalnih študij farmakokinetičnega medsebojnega delovanja ni bilo. Vendar pri populacijski farmakokinetični študiji ni bilo znakov farmakokinetičnega medsebojnega delovanja, če so bolniki

sočasno z eptifibatidom prejeli naslednja zdravila: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furosemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrate, nifedipin in varfarin.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Med toksikološkimi študijami z eptifibatidom je potekalo tudi preučevanje uporabe enkratnih in večkratnih odmerkov pri podganah, kuncih in opicah, preučevanje sposobnosti razmnoževanja pri podganah in kuncih, preučevanje genetične toksičnosti *in vitro* ter *in vivo* in ugotavljanje dražilnih učinkov, preobčutljivosti in antigenosti zdravila. Pri tem niso ugotovili nobenih nepričakovanih toksičnih učinkov za snov s takšnimi farmakološkimi značilnostmi. Izsledki pa so bili tudi napovedni za klinične pojave, s krvavitvami kot glavnim neželenim učinkom. Genotoksičnih učinkov pri eptifibatidu niso opazili.

Teratološke študije so bile opravljene s kontinuirano intravensko infuzijo eptifibatida pri brejih podganah s skupnimi dnevnimi odmerki do 72 mg/kg/dan (približno 4-kratni priporočeni največji dnevni odmerek za človeka na podlagi telesne površine) in pri brejih kunčjih samicah s skupnimi dnevnimi odmerki do 36 mg/kg/dan (približno 4-kratni priporočeni največji dnevni odmerek za človeka na podlagi telesne površine). Te študije niso pokazale nobenih znakov zmanjšane plodnosti ali škodljivih učinkov eptifibatida na plod. Reprodukcijskih študij pri živalskih vrstah, pri katerih ima eptifibatid podobno farmakološko delovanje kot pri ljudeh, ni bilo, zato te niso primerne za oceno toksičnosti eptifibatida za razmnoževanje (glejte poglavje 4.6).

Kancerogenosti eptifibatida niso ovrednotili z dolgoročnimi študijami.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Citronska kislina monohidrat,  
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH-vrednosti),  
voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Eptifibatid ni združljiv z furosemidom.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila Eptifibatide Strides Arcolab International ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so naštet v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Zaprta viala: 18 mesecev.

Po redčenju:

zdravilo je med uporabo kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi 25 °C in 2–8 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen kadar način redčenja preprečuje tveganje onesnaženja zdravila z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas uporabe po pripravi raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Po odprtju: zdravilo uporabite takoj.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C)

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zaščita raztopine eptifibatida pred svetlobo med uporabo ni potrebna.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6. 3.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Brezbarvne, 10 ml tubularne vialo iz stekla tipa I, zaprte s sivim zamaškom iz bromobutilne gume z oblogo omniflex plus premera 20 mm in zapečatenih z zlato rjavim aluminijasto zaporko s snemljivim zamaškom premera 20 mm.

Pakiranje po 1 vialo.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Testiranje fizikalne in kemične združljivosti z drugimi zdravili je pokazalo, da lahko eptifibatid dajete po intravenski liniji skupaj z atropinijevim sulfatom, dobutaminom, heparinom, lidokainom, meperidinom, metoprololom, midazolamom, morfinom, nitroglicerinom, tkivnim aktivatorjem plazminogena in verapamilom. Eptifibatid je združljiv z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za injiciranje in s 5-odstotno dekstrozo v Normosolu R z ali brez kalijevega klorida. Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Normosol R za podrobnosti o njegovi sestavi.

Samo za enkratno uporabo.

Študije fiziološke združljivosti so bile izvedene pri koncentraciji 0,2 mg/ml 96 ur pri 2 °C–8 °C in 25 °C.

Pred uporabo morate pregledati vsebino vialo. Če so v njej vidni delci ali je vsebina obarvana, je ne smete uporabiti. Med injiciranjem raztopine eptifibatid ni treba zaščititi pred svetlobo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Strides Arcolab International Ltd.  
Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane,  
Watford, Hertfordshire  
WD 18 9SS  
Združeno kraljestvo

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-98/14

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21.01.2014

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.07.2013