

Prospect: Informații pentru pacient**Eptifibatidă Rompharm 2 mg/ml soluție injectabilă**
eptifibatidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.
- Dacă observați orice reacție adversă, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eptifibatidă Rompharm și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Eptifibatidă Rompharm
3. Cum să utilizați Eptifibatidă Rompharm
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eptifibatidă Rompharm
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Eptifibatidă Rompharm și pentru ce se utilizează

Eptifibatidă Rompharm este un inhibitor al agregării plachetare. Aceasta înseamnă că el ajută la prevenirea formării cheagurilor de sânge.

Este utilizat la adulții cu manifestări de insuficiență coronariană severă, definite ca durere în piept spontană și recentă, însoțită de modificări electrocardiografice sau ale parametrilor de laborator. De regulă, este administrat împreună cu acid acetilsalicilic și heparină nefracționată.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Eptifibatidă Rompharm**Nu trebuie să vi se administreze Eptifibatidă Rompharm:**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la eptifibatidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă ați avut recent sângerări la nivelul stomacului, intestinelor, vezicii urinare sau altor organe; de exemplu, dacă ați observat prezența anormală a sângelui în materiile fecale sau urină (cu excepția sângerării menstruale) în ultimele 30 de zile.
- dacă ați suferit un accident vascular cerebral de tip ischemic în ultimele 30 de zile sau orice accident vascular cerebral de tip hemoragic (de asemenea, asigurați-vă ca medicul dumneavoastră să fie informat dacă ați suferit vreodată un accident vascular cerebral).
- dacă ați avut vreodată o formațiune tumorală cerebrală sau o boală care afectează vasele de sânge din regiunea cerebrală.
- dacă ați suferit o intervenție chirurgicală majoră sau un traumatism sever în ultimele 6 săptămâni.
- dacă aveți sau ați avut sângerări.
- dacă aveți sau ați avut tulburări de coagulare sau un număr mic de trombocite.
- dacă aveți sau ați avut hipertensiune arterială severă (tensiune arterială mare).
- dacă aveți sau ați avut afecțiuni hepatice sau renale severe.
- dacă ați fost tratat cu un alt medicament de același tip ca Eptifibatidă Rompharm.

Vă rugăm să vă informați medicul dacă v-ați aflat în una dintre aceste situații. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.

Aveți grijă deosebită când utilizați Eptifibatidă Rompharm:

- Eptifibatidă Rompharm este recomandat pentru a fi utilizat numai la pacienții adulți, spitalizați în cadrul unităților coronariene.
- Eptifibatidă Rompharm nu este conceput pentru a fi utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.
- Înainte și în timpul tratamentului cu Eptifibatidă Rompharm, se vor efectua teste hematologice ca măsură de siguranță pentru a reduce posibilitatea apariției unei sângerări neașteptate.
- Pe durata utilizării medicamentului Eptifibatidă Rompharm, veți fi atent consultat pentru a se descoperi orice semn de sângerare neobișnuită sau neașteptată.

Eptifibatidă Rompharm împreună cu alte medicamente

Pentru a evita posibilele interacțiuni cu alte medicamente vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. În special:

- medicamente care fluidizează sângele (anticoagulante cu administrare orală) sau
- medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge, inclusiv warfarina, dipiridamolul, ticlopidina, acidul acetilsalicilic (cu excepția celor care v-ar putea fi prescrise în cadrul schemei de tratament perfuzabil cu Eptifibatidă Rompharm).

Sarcina și alăptare

De regulă, nu se recomandă utilizarea Eptifibatidă Rompharm în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți ca ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va pune în balanță beneficiul pentru dumneavoastră, comparativ cu riscul pentru copilul dumneavoastră în urma administrării Eptifibatidă Rompharm în timpul sarcinii.

În cazul în care vă alăptați copilul la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Eptifibatidă Rompharm conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 15,5 mg (componentul principal din sarea de bucătărie/sarea de masă) în fiecare flacon cu 10 ml de soluție. Acesta este echivalent cu 0,78% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată pentru dieta zilnică a adultului.

3. Cum să utilizați Eptifibatidă Rompharm

Eptifibatidă Rompharm se administrează intravenos prin injecție directă, urmată de o perfuzie (picătură cu picătură). Doza administrată variază în funcție de greutatea dumneavoastră. Doza recomandată este de 180 micrograme/kg administrată în bolus (injecție rapidă intravenoasă), urmată de o perfuzie (picătură cu picătură) cu rata de 2 micrograme/kg/minut timp de până la 72 de ore. Dacă aveți afecțiuni renale rata perfuziei poate fi redusă la 1 micrograme/kg/minut.

Dacă se efectuează o intervenție coronariană percutanată (ICP) în timpul tratamentului cu Eptifibatidă Rompharm, perfuzia intravenoasă poate fi menținută până la 96 de ore.

De asemenea, trebuie să vi se administreze acid acetilsalicilic și heparină (dacă nu este contraindicată în cazul dumneavoastră).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, aceste medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- sângerare minoră sau majoră, (de exemplu sânge în urină, sânge în materiile fecale, sânge în vărsături sau sângerare în cursul intervențiilor chirurgicale).
- anemie (reducerea numărului de globule roșii din sânge).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 10

- inflamarea unei vene.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 100

- scăderea numărului de trombocite (celule din sânge necesare pentru coagulare).
- scăderea circulației sângelui la nivelul creierului.

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 10000

- sângerări grave (de exemplu sângerări în interiorul abdomenului, creierului și plămânului).
- sângerări finalizate cu deces.
- scădere severă a numărului de trombocite (celule din sânge necesare pentru coagulare).
- erupții pe piele (de exemplu urticarie).
- reacții alergice severe, apărute brusc.

În cazul în care observați orice semn de sângerare, anunțați imediat medicul sau farmacistul de spital sau asistenta medicală. Foarte rar, sângerările au fost severe sau au dus chiar la deces. Măsurile de siguranță pentru prevenirea acestor incidente includ testele de sânge și consultul atent din partea personalului medical în grija căruia vă aflați.

În cazul în care apar reacții alergice severe sau urticarie, informați imediat medicul sau farmacistul de spital sau asistenta medicală.

Alte evenimente care pot să apară la pacienții care necesită acest tip de tratament sunt reprezentate de cele aflate în relație cu afecțiunea pentru care sunteți tratat, cum sunt bătăi rapide sau neregulate ale inimii, tensiunea arterială mică, șocul sau stopul cardiac.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Eptifibatidă Rompharm

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de

expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se verifica conținutul flaconului înainte de utilizare.

Eptifibatidă Rompharm nu trebuie utilizat dacă prezintă particule sau o modificare de culoare.

Pentru o singură utilizare. Odată deschis, a se folosi imediat. A se elimina orice medicament neutilizat după desigilare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul de spital cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Eptifibatidă Rompharm

- Substanța activă este eptifibatidă. Fiecare ml de soluție injectabilă conține eptifibatidă 2 mg. Un flacon cu 10 ml soluție injectabilă conține eptifibatidă 20 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Eptifibatidă Rompharm și conținutul ambalajului

Eptifibatidă Rompharm este o soluție limpede, incoloră conținută într-un flacon din sticlă incoloră cu capacitatea de 10 ml, închis cu dop de cauciuc bromobutlic de culoare gri și sigilat cu capsă din aluminiu cu disc din plastic de culoare albastră.

Eptifibatidă Rompharm 2 mg/ml, soluție injectabilă: flacon cu capacitatea de 10 ml, cutie cu un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

Acest medicament este autorizat în statele membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri:

Ungaria: Eptifibatide Rompharm 2.0 mg/ml, oldatos injekció
România: Eptifibatidă Rompharm 2,0 mg/ml, soluție injectabilă
Bulgaria: Ептифибати́д Ромфарм 2.0 mg/ml, инжекционен разтвор

Acest prospect a fost revizuit în aprilie 2024.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

RCP-ul complet al Eptifibatidă Rompharm 2 mg/ml, soluție injectabilă este furnizat ca document separat, cu scopul de a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății alte informații științifice și practice suplimentare despre administrarea și utilizarea acestui medicament. Vă rugăm să consultați REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eptifibatidă Rompharm 2 mg/ml, soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă conține eptifibatidă 2 mg.

Un flacon de 10 ml cu soluție injectabilă conține eptifibatidă 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 10 ml conține 15,5 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, practic lipsită de particule vizibile, incoloră, sterilă.

pH-ul soluției: 5,0 – 5,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Eptifibatidă Rompharm este conceput pentru a fi utilizat împreună cu acidul acetilsalicilic și heparina nefracționată.

Eptifibatidă Rompharm este indicată pentru prevenirea infarctului miocardic acut la adulții cu angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q care au prezentat un episod de durere toracică în ultimele 24 de ore și modificări ale electrocardiogramei (ECG) și/sau valori crescute ale enzimelor cardiace.

Cel mai probabil, pacienții care beneficiază de tratamentul cu Eptifibatidă Rompharm sunt cei cu risc crescut de apariție a infarctului miocardic în primele 3-4 zile de la debutul simptomatologiei de angină pectorală, inclusiv cei care necesită, de exemplu, ACTP (Angioplastie Coronariană Transluminală Percutanată) de primă necesitate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament se utilizează numai în mediu spitalicesc. Trebuie administrat de către medicii specialiști cu experiență în tratarea sindroamelor coronariene acute.

Eptifibatidă Rompharm soluție injectabilă cu concentrația de 2 mg/ml trebuie utilizată în asociere cu Eptifibatidă Rompharm soluție perfuzabilă cu concentrația de 0,75 mg/ml.

Este recomandată administrarea concomitentă a heparinei, cu excepția cazului în care aceasta este contraindicată din motive, cum sunt antecedente de trombocitopenie asociată cu utilizarea heparinei (vezi "Administrarea heparinei", pct. 4.4). Eptifibatidă Rompharm este, de asemenea, destinată pentru utilizarea concomitentă cu acid acetilsalicilic, deoarece este parte a terapiei standard a pacienților cu sindroame coronariene acute, cu excepția cazurilor în care utilizarea sa este contraindicată.

Doze

Adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) care prezintă angină pectorală instabilă (AI) sau infarct miocardic non-Q (IMNQ)

Doza recomandată este de 180 micrograme/kg administrată în bolus intravenos, cât mai curând după stabilirea diagnosticului, urmată de administrarea în perfuzie continuă cu o rată de 2 micrograme/kg/minut, timp de până la 72 de ore, fie până în momentul intervenției chirurgicale de bypass aorto-coronarian (CABG)sau până în momentul externării (după caz). Dacă Intervenția Coronariană Percutanată (ICP) este efectuată în cursul tratamentului cu eptifibatidă, perfuzia se continuă timp de 20-24 de ore după ICP, astfel încât durata maximă a terapiei să nu depășească 96 de ore.

Intervenții chirurgicale de urgență sau parțial elective

În cazul în care pacientul necesită intervenție chirurgicală cardiacă de urgență sau promptă în cursul tratamentului cu eptifibatidă, trebuie întreruptă imediat perfuzia. În cazul în care pacientul necesită intervenție chirurgicală parțial elective, trebuie întreruptă în timp util perfuzia cu eptifibatidă, pentru a permite restabilirea funcției plachetare.

Insuficiență hepatică

Experiența utilizării medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică este foarte limitată. Se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, a căror funcție de coagulare poate fi afectată (vezi pct. 4.3, timpul de protrombină). Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină ≥ 30 - < 50 ml/min), trebuie administrată o doză de 180 micrograme/kg în bolus intravenos, urmată de administrarea în perfuzie continuă cu o rată de 1,0 microgram/kg/minut, pe întreaga durată a tratamentului. Această recomandare este bazată pe date farmacodinamice și farmacocinetice. Cu toate acestea, dovezile clinice disponibile nu pot confirma că această modificare a dozei duce la o menținere a beneficiului (vezi pct. 5.1). Utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală mai severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.2 și 6.6.

4.3 Contraindicații

Eptifibatidă Rompharm nu trebuie utilizat în terapia pacienților care prezintă:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct.6.1.
- Semne clinice de hemoragie gastrointestinală, hemoragie genito-urinară masivă sau altă hemoragie anormală activă într-un interval de 30 de zile înainte de începerea tratamentului.
- Antecedente de accident vascular cerebral de tip ischemic în ultimele 30 de zile sau orice antecedente de accident vascular cerebral de tip hemoragic.
- Antecedente cunoscute de boli cu localizare intracraniană (neoplasme, malformații arterio-venoase, anevrisme).
- Intervenție chirurgicală majoră sau traumatism sever în ultimele 6 săptămâni.
- Diateză hemoragică în antecedente.
- Trombocitopenie (< 100000 trombocite/mm³).
- Timp de protrombină $> 1,2$ ori timpul martor sau INR (international normalized ratio) $\geq 2,0$.
- Hipertensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică > 200 mm Hg sau tensiune arterială

- diastolică > 110 mm Hg sub tratament antihipertensiv).
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau dependență de dializă renală.
 - Insuficiență hepatică semnificativă clinic.
 - Administrare concomitentă sau ulterioară a unui alt inhibitor al receptorilor glicoproteici (GP) IIb/IIIa cu utilizare parenterală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragia

Eptifibatidă Rompharm este un medicament antitrombotic care acționează prin inhibarea agregării plachetare; de aceea, pacientul trebuie atent supravegheat pentru depistarea semnelor de hemoragie pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8). Femeile, vârstnicii, persoanele cu greutate mică sau cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei > 30 - < 50 ml/min) pot avea un risc crescut de hemoragie. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hemoragia.

Un risc crescut de hemoragie a fost observat, de asemenea, în studiul clinic EARLY-ACS în cazul pacienților cărora li se administrează precoce eptifibatidă (de exemplu după stabilirea diagnosticului), comparativ cu administrarea acesteia imediat înainte de ICP. Spre deosebire de modul de administrare al dozelor aprobat în UE, la toți pacienții din acest studiu clinic li s-a administrat în bolus două doze înainte de perfuzie (vezi pct. 5.1).

În cazul pacienților care necesită intervenții vasculare percutanate, hemoragia apare cel mai frecvent la nivelul zonelor de abord arterial. Trebuie examinate cu atenție toate zonele cu potențial hemoragic (de exemplu, locul de inserție a cateterului; locul de puncție arterială, venoasă sau al unei injecții; locul de tăiere; tractul gastrointestinal și genito-urinar). De asemenea, trebuie avute în vedere alte zone cu potențial hemoragic, cum sunt sistemul nervos central și periferic și spațiul retroperitoneal.

Deoarece eptifibatida inhibă agregarea plachetară, se impune prudență atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente care influențează hemostaza, inclusiv ticlopidină, clopidogrel, trombolitice, anticoagulante orale, dextran soluție, adenzină, sulfpirazonă, prostaciclina, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau dipiridamol (vezi pct. 4.5).

Nu există experiență privind utilizarea concomitentă de eptifibatidă și heparine cu greutate moleculară mică.

Experiența clinică privind utilizarea eptifibatidei la pacienții cărora tratamentul trombolitic le este în general recomandat (de exemplu infarct miocardic acut transmural, cu unde Q patologice nou apărute sau supradenivelare de segment ST sau bloc major de ramură stângă pe ECG) este limitată. Prin urmare, utilizarea eptifibatidei nu este recomandată în aceste situații (vezi pct. 4.5).

Injecția cu Eptifibatidă Rompharm trebuie întreruptă imediat dacă apar situații care necesită tratament trombolitic sau dacă pacientul necesită de urgență o intervenție chirurgicală de CABG sau introducerea a unui balon intraaortic cu sistem de control.

În cazul în care apare o hemoragie masivă, care nu poate fi controlată prin presiune externă, trebuie întreruptă imediat injecția cu Eptifibatidă Rompharm, precum și administrarea oricărei heparine nefracționată utilizată concomitent.

Intervențiile arteriale

În cursul tratamentului cu eptifibatidă apare o creștere semnificativă a riscului de hemoragie, în special în regiunea arterei femurale, unde se introduce teaca cateterului. Se recomandă prudență, astfel încât să fie puncționat doar peretele anterior al arterei femurale. Tecile arteriale pot fi îndepărtate atunci când funcția de coagulare a revenit la parametrii normali (de exemplu, când timpul de coagulare activată (TCA) este mai mic de 180 de secunde (în general, după 2-6 ore de la întreruperea administrării heparinei)). După îndepărtarea tecii arteriale, trebuie realizată o hemostază riguroasă, sub control permanent.

Trombocitopenia și Imunogenitatea asociate cu administrarea inhibitorilor GP IIb/IIIa

Eptifibatida inhibă agregarea plachetară, dar nu pare să afecteze viabilitatea trombocitelor. Așa cum s-a demonstrat în cursul studiilor clinice, incidența trombocitopeniei a fost mică și similară la pacienții la care s-a administrat eptifibatidă sau placebo. Trombocitopenia, inclusiv trombocitopenia acută severă, a fost observată în timpul administrării de eptifibatidă după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

Nu este pe deplin înțeles mecanismul prin care eptifibatida poate induce trombocitopenia, și anume dacă este mediat imun și/sau neimun. Cu toate acestea, tratamentul cu eptifibatidă a fost asociat cu prezența de anticorpi care recunosc receptorii GP IIb/IIIa de care s-a legat eptifibatida, sugerând un mecanism mediat imun. Trombocitopenia care apare după prima expunere la un inhibitor al GP IIb/IIIa poate fi explicată prin faptul că la unele persoane sănătoase sunt prezenți anticorpi în mod natural.

Din moment ce, fie expunerea repetată la orice medicament mimetic al ligandului GP IIb/IIIa (ca de exemplu abciximab sau eptifibatidă), fie prima expunere la un inhibitor al GP IIb/IIIa, pot fi asociate cu răspunsuri trombocitopenice mediate imun, se recomandă monitorizarea, adică numărul de trombocite trebuie determinat înainte de începerea tratamentului, în primele 6 ore de administrare, cel puțin o dată pe zi în timpul tratamentului și imediat după apariția semnelor clinice de diateză hemoragică neașteptată.

În cazul în care, fie se confirmă o scădere a numărului de trombocite până la $< 100000/\text{mm}^3$, fie se observă trombocitopenie acută severă, trebuie luată imediat în considerare întreruperea administrării oricărei medicații care are efecte trombocitopenice cunoscute sau suspectate, incluzând terapia cu eptifibatidă, heparină sau clopidogrel. Decizia utilizării transfuziilor de masă trombocitară trebuie luată în funcție de situația clinică a fiecărui caz în parte.

La pacienții cu trombocitopenie anterioară mediată imun, apărută în urma utilizării altor inhibitori parenterali ai receptorilor GP IIb/IIIa, nu există date privind utilizarea eptifibatidei. Prin urmare, nu se recomandă administrarea eptifibatidei la pacienți care au prezentat anterior trombocitopenie mediată imun indusă de utilizarea de inhibitori ai GP IIb/IIIa, incluzând eptifibatidă.

Administrarea heparinei

În cazul în care nu există o contraindicație (cum sunt antecedentele de trombocitopenie asociată cu utilizarea heparinei), administrarea heparinei este recomandată.

AI/IMNQ: Pentru un pacient cu greutate ≥ 70 kg, se recomandă administrarea în bolus a unei doze de 5000 de unități, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă cu 1000 unități/oră. Dacă greutatea pacientului este < 70 kg, se recomandă administrarea în bolus a unei doze de 60 unități/kg, urmată de o perfuzie cu doza de 12 unități/kg/oră. Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) trebuie monitorizat pentru a fi menținut între 50 și 70 de secunde; la valoarea de peste 70 de secunde poate exista un risc crescut de hemoragie.

Dacă la apariția AI/IMNQ urmează a fi efectuată ICP, trebuie monitorizat timpul de coagulare activată (TCA) pentru a fi menținut la o valoare de 300-350 de secunde. Se recomandă întreruperea administrării heparinei dacă TCA depășește 300 de secunde; administrarea nu trebuie reluată până când TCA nu scade sub 300 de secunde.

Efectuarea testelor de laborator

Înainte de a administra Eptifibatidă Rompharm, se recomandă efectuarea următoarelor teste de laborator, pentru a identifica tulburările de coagulare preexistente: timp de protrombină (TP) și aPTT, creatininemie, număr de trombocite, valorile hemoglobinei și hematocritului. De asemenea, valorile hemoglobinei, hematocritului și numărul trombocitelor trebuie monitorizate în primele 6 ore de la începerea tratamentului și cel puțin o dată pe zi în timpul tratamentului (sau mai frecvent dacă rezultatele testelor indică o scădere marcată). În cazul în care numărul trombocitelor scade sub $100000/\text{mm}^3$, sunt necesare determinări suplimentare ale numărului de trombocite pentru a exclude pseudotrombocitopenia. Trebuie întreruptă administrarea heparinei nefracționată. De asemenea, în cazul pacienților supuși ICP, trebuie determinat TCA.

Sodiu

Eptifibatidă Rompharm 2 mg/ml, soluție injectabilă conține 15,5 mg de sodiu per flacon cu 10 ml soluție, o cantitate echivalentă cu 0,78% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Warfarină și dipiridamol

Utilizarea concomitentă a eptifibatidei cu warfarină și dipiridamol nu pare să crească riscul de hemoragie minoră și majoră. Pacienții tratați cu eptifibatidă, al căror timp de protrombină (TP) era > 14,5 secunde și care au utilizat concomitent warfarină, nu par să aibă un risc crescut de hemoragie.

Eptifibatidă și medicamente trombolitice

Datele privind utilizarea eptifibatidei la pacienții tratați cu medicamente trombolitice sunt limitate. În cursul studiilor privind ICP sau infarctul miocardic acut, nu au existat dovezi concludente care să ateste faptul că asocierea eptifibatidei cu activatorul tisular al plasminogenului crește riscul de hemoragie minoră sau majoră. În cursul unui studiu privind infarctul miocardic acut, administrarea concomitentă de eptifibatidă și streptokinază pare să crească riscul de hemoragie. Într-un studiu privind infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, administrarea de doze reduse de tenecteplază în asociere cu eptifibatidă comparativ cu utilizarea de eptifibatidă concomitent cu placebo a crescut semnificativ riscul de hemoragie majoră și minoră.

În cursul unui studiu privind infarctul miocardic acut, care a inclus 181 de pacienți, eptifibatida (în doză de până la 180 micrograme/kg administrată injectabil în bolus, urmată de o perfuzie cu rata de până la 2,0 micrograme/kg și minut timp de până la 72 de ore) a fost administrat concomitent cu streptokinază (1,5 milioane de unități într-un interval de 60 de minute). La valorile maxime studiate ale ratei de perfuzie (1,3 micrograme/kg/minut și 2,0 micrograme/kg/minut), eptifibatida a fost asociată cu o incidență crescută a hemoragiilor și necesarului de transfuzii, comparativ cu incidența înregistrată la utilizarea streptokinazei în monoterapie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de eptifibatidă la femeile gravide.

Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Eptifibatidă Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eptifibatida se excretă în laptele uman. Pe durata tratamentului se recomandă întreruperea alăptării la sân.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul substanței medicamentoase eptifibatidă asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante, deoarece Eptifibatidă Rompharm este conceput pentru a fi utilizat numai la pacienții spitalizați.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse apărute la pacienții tratați cu eptifibatidă au fost, în general, legate de hemoragie sau evenimente cardiovasculare, care apar frecvent la această categorie de pacienți.

Studii clinice

Sursele datelor utilizate pentru a determina descrierea frecvenței reacțiilor adverse au inclus două studii clinice de faza III (PURSUIT și ESPRIT). Aceste studii clinice sunt descrise pe scurt mai jos.

PURSUIT: acesta a fost un studiu dublu-orb, randomizat, de evaluare a eficacității și siguranței eptifibatidei, comparativ cu placebo, în reducerea mortalității și reapariției infarctului miocardic la pacienții cu angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q.

ESPRIT: acesta a fost un studiu controlat placebo, dublu-orb, cu grupuri paralele, randomizat, multicentric, care a evaluat siguranța și eficacitatea terapiei cu eptifibatidă la pacienții programați pentru intervenții coronariene percutanate (ICP) non-emergente cu implant de stent.

În studiul PURSUIT, evenimentele hemoragice și non-hemoragice au fost colectate în perioada dintre externare și vizita la medic după 30 de zile. În studiul ESPRIT, evenimentele hemoragice au fost raportate la 48 ore și evenimentele non-hemoragice au fost raportate la 30 de zile. În timp ce criteriile de clasificare a hemoragiilor din Tromboliza în Infarctul Miocardic TIMI au fost utilizate pentru a clasifica incidența hemoragiilor majore și minore atât în studiul PURSUIT, cât și în studiul ESPRIT, datele din studiul PURSUIT au fost colectate la 30 de zile, în timp ce datele din studiul ESPRIT au fost limitate la evenimentele apărute în 48 ore sau până la externare, oricare ar fi fost prima.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasele de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Acestea sunt frecvențe de raportare absolute, fără a lua în considerare incidențele din cazul administrării de placebo. Pentru o anumită reacție adversă, dacă au fost disponibile date atât din studiul PURSUIT, cât și din studiul ESPRIT, s-a utilizat cea mai mare incidență raportată pentru a stabili frecvența reacției adverse.

Se va avea în vedere că nu a fost determinată cauza tuturor reacțiilor adverse.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Hemoragie (hemoragie majoră și minoră, incluzând zona de abord a arterei femurale, în relație cu CABG, gastro-intestinală, genito-urinară, retroperitoneală, intracraniană, hematemeză, hematurie, orală/orofaringiană, scădere a hemoglobinei/hematocritului și altele).
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie.
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	Ischemie cerebrală.
Tulburări cardiace	
Frecvente	Stop cardiac, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială.
Tulburări vasculare	
Frecvente	Șoc, hipotensiune arterială, flebită.

Stopul cardiac, insuficiența cardiacă congestivă, fibrilația atrială, hipotensiunea arterială și șocul, care au fost raportate frecvent în studiul PURSUIT, au fost evenimente legate de afecțiunea subiacentă.

Administrarea eptifibatidei este asociată cu o creștere a hemoragiilor majore și minore, conform criteriilor de clasificare ale grupului de studiu TIMI. La doza terapeutică recomandată, administrată și în studiul PURSUIT care a inclus aproximativ 11000 de pacienți, hemoragia a fost cea mai frecventă complicație întâlnită pe durata tratamentului cu eptifibatidă. Cele mai frecvente complicații hemoragice au fost asociate cu procedurile invazive cardiace (în relație cu intervenția de bypass aorto-coronarian (CABG) sau la nivelul zonei de abord a arterei femurale).

În studiul PURSUIT, hemoragia minoră a fost definită ca hematurie macroscopică spontană,

hematemeză spontană, hemoragie de etiologie cunoscută cu o scădere a hemoglobinei cu peste 3 g/dl sau cu peste 4 g/dl în absența unei etiologii cunoscute. În timpul tratamentului cu eptifibatidă în acest studiu, hemoragia minoră a fost o complicație foarte frecventă (>1/10 sau 13,1% pentru eptifibatidă, comparativ cu 7,6% pentru placebo). Evenimentele hemoragice au fost mai frecvente la pacienții cărora le-a fost administrată concomitent heparină în timpul ICP, când TCA a depășit 350 de secunde (vezi “Administrarea heparinei”, pct. 4.4).

În studiul PURSUIT, hemoragia majoră a fost definită fie ca o hemoragie intracraniană, fie ca o scădere a concentrației hemoglobinei cu peste 5 g/dl. Hemoragia majoră a fost, de asemenea, foarte frecventă și raportată mai frecvent în cazul pacienților tratați cu eptifibatidă, față de cei cărora li s-a administrat placebo în studiul PURSUIT (>1/10 sau 10,8% comparativ cu 9,3%), dar a fost rară la marea majoritate a pacienților care nu au fost supuși unui CABG în decursul celor 30 zile de includere în studiu. La pacienții care au fost supuși unui CABG, incidența hemoragiei nu a fost crescută în urma tratamentului cu eptifibatidă, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. În subgrupul pacienților care au necesitat ICP, hemoragia majoră a fost observată frecvent, la 9,7% dintre pacienții tratați cu eptifibatidă, comparativ cu 4,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Incidența evenimentelor hemoragice severe sau care pun viața în pericol a fost de 1,9% pentru eptifibatidă, comparativ cu 1,1% pentru placebo. Tratamentul cu eptifibatidă a crescut ușor necesitatea transfuziilor de sânge (11,8%, comparativ cu 9,3% pentru placebo).

Modificările apărute în cursul tratamentului cu eptifibatidă rezultă din acțiunea farmacologică cunoscută a acesteia, adică inhibarea agregării plachetare. Astfel, modificările parametrilor de laborator asociate cu hemoragia (de exemplu, timp de sângerare) sunt frecvente și de așteptat. Nu au fost observate diferențe evidente între pacienții tratați cu eptifibatidă și cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește parametrii funcției hepatice (GOT/ASAT, GPT/ALAT, bilirubină, fosfatază alcalină) sau ai funcției renale (creatinină serică, uree serică).

Experiența după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Hemoragie letală (majoritatea au implicat tulburări la nivelul sistemului nervos central și periferic: hemoragii cerebrale sau intracraniene); hemoragie pulmonară, trombocitopenie acută severă, hematoame.
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții anafilactice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte rare	Erupție cutanată tranzitorie, tulburări la nivelul locului de administrare, cum este urticaria.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența la om privind supradozajul cu eptifibatidă este foarte limitată. Nu au existat date care să indice apariția reacțiilor adverse severe asociate cu administrarea accidentală în bolus a unor doze mari, cu perfuzia rapidă raportată ca doză mai mare decât doza terapeutică recomandată sau cu utilizarea de doze mari cumulate. În cadrul studiului PURSUIT au existat 9 pacienți cărora le-au fost administrate în bolus și/sau perfuzie doze de peste două ori mai mari decât doza recomandată sau la care, din punctul de vedere al investigatorului, s-a administrat o doză mai mare decât doza terapeutică

recomandată. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat hemoragie masivă, însă hemoragia moderată a fost raportată în cazul unui pacient care a necesitat o intervenție chirurgicală de CABG. În particular, niciun pacient nu a prezentat hemoragie intracraniană.

Teoretic, supradozajul cu eptifibatidă poate determina hemoragie. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică scurt și a clearance-ului rapid, acțiunea eptifibatidei poate fi cu ușurință oprită prin întreruperea perfuziei. De aceea, deși eptifibatida poate fi eliminată prin dializă, necesitatea acesteia este puțin probabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitrombotice (antiagregante plachetare, exclusiv heparină), codul ATC: B01AC16

Mecanism de acțiune

Eptifibatida, un heptapeptid ciclic de sinteză, care conține șase aminoacizi, printre care o grupare cisteinamică și un rest mercapto-propionil (desamino-cisteinil), este un inhibitor al agregării plachetare și aparține clasei RGD (arginină-glicină-aspartat) -mimeticilor.

Eptifibatida inhibă reversibil agregarea plachetară prin blocarea legării fibrinogenului, factorului von Willebrand și a altor liganzi adezivi de receptorii glicoproteici (GP) IIb/IIIa.

Efecte farmacodinamice

După cum s-a demonstrat *ex vivo*, utilizând adenosin-difosfat (ADP) și alți agoniști pentru a induce agregarea plachetară, eptifibatida produce o inhibare a agregării plachetare dependentă de doză și concentrație. Efectul eptifibatidei este observat imediat după administrarea intravenoasă în bolus a unei doze de 180 micrograme/kg. Când administrarea intravenoasă în bolus este urmată de o perfuzie continuă cu rata de 2 micrograme/kg/minut, la peste 80% din pacienți acest regim terapeutic inhibă, la concentrațiile fiziologice de calciu, mai mult de 80% din agregarea plachetară indusă de ADP *ex vivo*.

Inhibarea agregării plachetare a fost inversată cu ușurință, funcția trombocitară revenind la parametrii inițiali (>50% agregare plachetară) după 4 ore de la întreruperea perfuziei continue cu rata de 2 micrograme/kg/minut. Determinările efectuate pentru agregarea plachetară *ex vivo* indusă de ADP în prezența calciului în concentrație fiziologică (anticoagulant D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin-clorometilcetonol), la pacienții care prezentau angină pectorală instabilă și infarct miocardic non-Q, au demonstrat o inhibare a agregării plachetare dependentă de concentrație, cu o CI_{50} (concentrație inhibitorie 50%) de aproximativ 550 ng/ml și o CI_{80} (concentrație inhibitorie 80%) de aproximativ 1100 ng/ml.

Există date limitate cu privire la inhibarea agregării plachetare la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată, (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 50 ml/min), după administrarea cu o rată de perfuzare de 2 micrograme/kg/minut a fost atinsă inhibarea agregării plachetare în procent de 100% după 24 ore. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), după administrarea cu o rată de perfuzare de 1 microgram/kg/minut, a fost atinsă inhibarea agregării plachetare în procent de 80% după 24 ore, la mai mult de 80% dintre aceștia.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul PURSUIT

Studiul clinic pivot pentru Angina pectorală Instabilă (AI)/Infarctul Miocardic Non-Q (IMNQ) a fost studiul PURSUIT. Acest studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo s-a desfășurat în 726 de centre medicale din 27 de țări și a inclus 10948 de pacienți cu diagnosticul de AI sau IMNQ. Au fost incluși în studiu numai pacienții care prezentau ischemie cardiacă de repaus (≥ 10 minute) în ultimele 24 de ore și aveau:

- fie modificări ale segmentului ST: subdenivelare a segmentului ST > 0,5 mm pe o durată care nu

depășea 30 de minute sau supradenivelare persistentă a segmentului ST > 0,5 mm care nu a necesitat terapie de reperfuzie sau medicamente trombolitice; inversare a undei T (> 1 mm),

- fie creștere a valorii serice a CK-MB.

Pacienților li s-a administrat în mod aleator placebo, eptifibatidă 180 micrograme/kg în bolus, urmat de perfuzie cu rata de 2 micrograme/kg/minut (180/2,0) sau eptifibatidă 180 micrograme/kg în bolus, urmat de perfuzie cu rata de 1,3 micrograme/kg/minut (180/1,3).

Perfuzia a fost continuată până în momentul externării, bypass-ului aorto-coronarian (CABG) sau timp de 72 de ore, în funcție de caz. Dacă s-a efectuat ICP, perfuzia cu eptifibatidă a fost continuată timp de 24 de ore după intervenție, acceptându-se o durată totală a acesteia de până la 96 de ore.

Brațul de tratament 180/1,3 a fost întrerupt după o analiză preliminară, așa cum este specificat în protocol, când două brațe de tratament utilizate păreau să aibă o incidență similară a hemoragiei.

Pacienții au fost tratați conform standardelor uzuale ale fiecărui centru medical în care se desfășura studiul; de aceea, frecvența angiografiei, ICP și CABG a variat larg de la centru la centru și de la țară la țară. Dintre pacienții care au participat la studiul PURSUIT, 13% au necesitat ICP în timpul perfuziei cu eptifibatidă, dintre care aproximativ 50% au beneficiat de stent coronarian; 87% au fost tratați medicamentos (fără ICP în timpul perfuziei cu eptifibatidă).

La marea majoritate a pacienților s-a administrat acid acetilsalicilic (75-325 mg o dată pe zi). Heparina nefracționată a fost administrată intravenos sau subcutanat, conform indicațiilor medicului, cel mai frecvent ca bolus intravenos de 5000 UI, urmat de o perfuzie continuă cu 1000 UI/oră. S-a recomandat menținerea aPTT la valoarea țintă de 50-70 de secunde. Un total de 1250 de pacienți au necesitat ICP după 72 de ore de la randomizare, caz în care li s-a administrat intravenos heparină nefracționată pentru a menține timpul de coagulare activată (TCA) la 300-350 de secunde.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost apariția decesului de orice cauză sau a unui nou infarct miocardic acut (IMA) (evaluat „în orb” de către un Comitet pentru Evenimente Clinice – CEC) într-un interval de 30 de zile de la randomizare. Acest IMA putea fi asimptomatic, definit prin creșterea valorii serice a enzimei CK-MB sau apariția unei noi unde Q.

Comparativ cu placebo, administrarea de eptifibatidă conform schemei terapeutice 180/2,0 a redus semnificativ incidența evenimentelor care constituiau criteriul principal de evaluare (tabelul 1), aceasta reprezentând aproximativ 15 evenimente evitate la 1000 de pacienți tratați:

Tabelul 1			
Incidența decesului/IMA evaluat de CEC (Populație „trată aleator”)			
Timp	Placebo	Eptifibatidă	Valoare p
30 de zile	743/4697 (15,8%)	667/4680 (14,3%)	0,034 ^a

a: Testul chi pătrat Pearson privind diferența dintre placebo și eptifibatidă.

În funcție de criteriul principal de evaluare, rezultatele obținute au fost clasificate în principal pe baza apariției infarctului miocardic acut. La pacienții tratați cu eptifibatidă, reducerea incidenței evenimentelor care constituiau criteriul principal de evaluare s-a produs rapid în cursul terapiei (în primele 72-96 de ore) și această reducere s-a menținut timp de 6 luni, fără un efect semnificativ asupra mortalității.

Probabilitatea maximă de a obține un beneficiu în urma tratamentului cu eptifibatidă se întâlnește în cazul pacienților cu risc major de apariție a infarctului miocardic în primele 3-4 zile de la debutul unui episod acut de angină pectorală. Conform datelor epidemiologice, o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare a fost asociată cu anumiți indicatori, de exemplu:

- vârsta

- tahicardia sau hipertensiunea arterială
- durerea cardiacă ischemică, persistentă sau recurentă
- modificările ECG majore (în special, modificări ale segmentului ST)
- valorile crescute ale markerilor sau enzimelor cardiace (de exemplu, CK-MB, troponinele) și
- insuficiența cardiacă

Studiul PURSUIT a fost efectuat într-o perioadă în care standardul îngrijirii pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute era diferit de cel din prezent în ceea ce privește utilizarea tienopiridinei și utilizarea de rutină a stenturilor intracoronariene.

Studiul ESPRIT

Studiul ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy – Amplificarea blocării receptorilor plachetari IIB/IIIa prin intermediul terapiei cu eptifibatidă) a fost un studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo (număr pacienți=2064) efectuat în cazurile cu ICP temporizate, cu implantare de stent coronarian.

Toți pacienții au beneficiat de îngrijirile uzuale standard și li s-a administrat aleator placebo sau eptifibatidă (2 doze de 180 micrograme/kg în bolus, urmate de o perfuzie continuă până în momentul externării sau pe o durată de maxim 18-24 de ore).

Prima doză în bolus și perfuzia au fost administrate simultan, imediat înainte de ICP, și au fost urmate de a doua doză în bolus la un interval de 10 minute față de prima. Rata perfuziei a fost de 2 micrograme/kg/minut pentru pacienții cu creatininemie ≤ 175 micromoli/l sau de 1,0 micrograme/kg/minut pentru pacienții cu creatininemie între >175 și 350 micromoli/l.

În brațul de tratament cu eptifibatidă, aproape toți pacienții au utilizat aspirină (99,7%), iar la 98,1% s-a administrat o tienopiridină (95,4% clopidogrel și 2,7% ticlopidină). În ziua ICP, înaintea cateterizării, la 53,2% s-a administrat o tienopiridină (52,7% clopidogrel; 0,5% ticlopidină) – în general, ca doză de încărcare (300 mg sau mai mult). Brațul la care s-a administrat placebo a fost comparabil (99,7% aspirină, 95,9% clopidogrel, 2,6% ticlopidină).

Studiul ESPRIT a utilizat un regim terapeutic simplificat de administrare a heparinei în timpul ICP, care a constat într-o doză inițială de 60 unități/kg în bolus, cu menținerea valorii țintă a TCA la 200-300 de secunde. Criteriul principal de evaluare al studiului a fost reprezentat de deces (D), IMA, revascularizare urgentă a vasului afectat (RUVA) și tratament antitrombotic de urgență (TAU) cu inhibitori ai receptorilor GP IIB/IIIa, în primele 48 de ore de la randomizare.

IMA a fost diagnosticat cu ajutorul testelor de laborator referitoare la CK-MB. Pentru acest diagnostic, în primele 24 de ore de la ICP consemnată, trebuiau înregistrate cel puțin două valori ale CK-MB ≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale; în acest fel, validarea de către CEC nu era necesară. De asemenea, IMA putea fi consemnat după acceptarea de către CEC a unui raport întocmit de către investigator.

Analiza criteriului principal de evaluare [reprezentat de deces, IMA, revascularizare urgentă a vasului afectat (RUVA) și recuperare trombotică (RT) la 48 de ore] a demonstrat o reducere relativă de 37% și absolută de 3,9 % în grupul tratat cu eptifibatidă (6,6% evenimente, comparativ cu 10,5%; $p = 0,0015$). Pe baza criteriului principal de evaluare, rezultatele obținute au fost atribuite în special reducerii incidenței IMA diagnosticat enzimatic, infarct definit prin creșterea promptă a valorilor enzimelor cardiace după ICP (80 din 92 IMA în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu 47 din 56 IMA în grupul tratat cu eptifibatidă). Relevanța clinică a acestor IMA diagnosticate enzimatic rămâne încă controversată.

De asemenea, rezultate similare au fost obținute pe baza celor două criterii secundare evaluate la 30 de zile: un triplu criteriu alcătuit din deces, IMA și RUVA, și acela mai concludent, alcătuit din deces și IMA.

La pacienții tratați cu eptifibatidă, reducerea incidenței evenimentelor care constituiau criteriul

principal de evaluare a apărut rapid în cursul terapiei. Nu a existat niciun beneficiu major în intervalul următor de până la 1 an.

Prelungirea timpului de sângerare

Administrarea intravenoasă de eptifibatidă, în bolus și perfuzie determină creșteri de până la 5 ori ale timpului de sângerare. Aceste creșteri sunt rapid reversibile prin întreruperea perfuziei, timpul de sângerare revenind la valorile inițiale în aproximativ 6 (2-8) ore. Administrat în monoterapie, eptifibatida nu are un efect cuantificabil asupra timpului de protrombină (TP) sau timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT).

Studiul EARLY-ACS

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome – Inhibirea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST) a fost un studiu în care s-a comparat administrarea precoce de rutină a eptifibatidei versus placebo (cu administrare temporară întârziată de eptifibatidă în laboratorul de cateterism), în asociere cu tratament antitrombotic (acid acetilsalicilic, heparină nefracționată, bivalirudină, fondaparinux sau heparină cu greutate moleculară mică), la subiecți cu risc crescut de SCA fără supradenivelare de segment ST. Pentru abordarea terapeutică ulterioară, pacienții au fost supuși unei strategii invazive după administrarea medicamentului studiat pe o perioadă de 12 până la 96 de ore. Pacienții puteau să fie tratați medicamentos, puteau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de bypass aorto-coronarian (CABG), sau puteau să fie supuși unei intervenții coronariene percutanate (ICP). Spre deosebire de modul de administrare al dozelor aprobat în UE, în acest studiu au fost administrate în bolus două doze din medicamentul studiat (la interval de 10 minute) înainte de perfuzie.

Administrarea precoce de rutină a eptifibatidei la populația cu SCA fără supradenivelare de segment ST cu risc crescut, optim tratată, supusă unei strategii invazive, nu a condus la reducerea semnificativă statistic a criteriului principal de evaluare compus din rata de deces, IM, ischemie refractară cu revascularizare de urgență și RT, într-un interval de 96 de ore comparativ cu o administrare temporară întârziată a eptifibatidei (9,3% la pacienții cu administrare precoce de eptifibatidă versus 10% la pacienții cu administrare temporară întârziată de eptifibatidă; raportul de risc relativ=0,920; Î 95%=0,802-1,055; p=0,234). Hemoragia severă/care pune viața în pericol, definită conform criteriilor GUSTO, a fost puțin frecventă și comparabilă în ambele grupuri de tratament (0,8%). Hemoragia moderată sau severă/care pune viața în pericol, conform criteriilor GUSTO, a apărut semnificativ mai des în grupul cu administrare precoce de rutină a eptifibatidei (7,4% comparativ cu 5,0% în grupul cu administrare temporară întârziată a eptifibatidei; p < 0,001). Diferențe asemănătoare au fost observate în apariția hemoragiei majore, definită conform criteriilor TIMI (118 [2,5%] în cazul administrării precoce de rutină comparativ cu 83 [1,8%] în cazul administrării temporare întârziate; p=0,016).

Nu s-a demonstrat nici un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei la subgrupul de pacienți tratați medicamentos sau în timpul perioadelor de abordare terapeutică înainte de ICP sau CABG.

Într-o analiză post hoc a studiului EARLY-ACS raportul beneficiu-risc în cazul reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată nu a fost concludent. Criteriul principal final de evaluare a incidenței evenimentelor în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei (p=0,81) a fost de 11,9% la pacienții tratați cu doza redusă (1 microgram/kg/min) comparativ cu 11,2% la pacienții cărora li s-a administrat doza standard (2 micrograme/kg/min). La pacienții cu o administrare temporară întârziată a eptifibatidei incidența evenimentelor a fost de 10% pentru pacienții cărora li s-a administrat doza redusă, comparativ cu 11,5% la pacienții tratați cu doza standard (p=0,61). Criteriile TIMI pentru hemoragiile majore, în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei (p=0,36), au fost întrunite la 2,7% dintre pacienții tratați cu doza redusă (1 microgram/kg/min) în comparație cu 4,2% la pacienții cărora li s-a administrat doza standard (2 micrograme/kg/min). În cazul administrării temporare întârziate a eptifibatidei, criteriile TIMI pentru hemoragiile majore au fost întrunite la 1,4% dintre pacienții tratați cu doză standard comparativ cu 2,0% dintre pacienții tratați cu doză redusă (p=0,54). Nu s-au observat diferențe semnificative la criteriile GUSTO privind hemoragia severă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica eptifibatidei este liniară și direct proporțională cu doza, pentru doze administrate în bolus cuprinse între 90 și 250 micrograme/kg și rate ale perfuziei cuprinse între 0,5 și 3,0 micrograme/kg/min.

Distribuție

În cazul pacienților cu boală arterială coronariană, pentru perfuzia cu rata de 2,0 micrograme/kg/minut, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale eptifibatidei variază în medie de la 1,5 la 2,2 micrograme/ml. Aceste concentrații plasmatice sunt rapid atinse atunci când perfuzia este precedată de administrarea în bolus a unei doze de 180 micrograme/kg.

Metabolizare

Eptifibatida se leagă de proteinele umane plasmatice în proporție de aproximativ 25%. Pentru aceeași categorie de pacienți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore, clearance-ul plasmatic între 55 și 80 ml/kg/oră și volumul de distribuție de aproximativ 185-260 ml/kg.

Eliminare

În cazul subiecților sănătoși, aproximativ 50% din clearance-ul sistemic total s-a realizat prin excreție renală; aproximativ 50% din cantitatea excretată este nemetabolizată. În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance creatinină < 50 ml/min), clearance-ul eptifibatidei este redus cu aproximativ 50% și concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt aproximativ dublate.

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au realizat studii specifice privind interacțiunile farmacocinetice. Cu toate acestea, în cursul unui studiu populațional farmacocinetic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între eptifibatidă și următoarele substanțe medicamentoase administrate concomitent: amlodipină, atenolol, atropină, captopril, cefazolină, diazepam, digoxină, diltiazem, difenhidramină, enalapril, fentanil, furosemidă, heparină, lidocaină, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfină, nitrați, nifedipină și warfarină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice efectuate cu eptifibatidă includ studii cu doză unică și repetată la șobolan, iepure și maimuță, studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure, studii *in vitro* și *in vivo* de genotoxicitate și studii privind potențialul alergen, hipersensibilitatea și antigenitatea. Nu s-au observat efecte toxice imprevizibile pentru o substanță cu acest profil farmacologic, iar datele obținute puteau fi deduse din experiența clinică, evenimentele hemoragice fiind principala reacție adversă. Nu s-au observat efecte genotoxice în urma utilizării eptifibatidei.

Studiile teratologice s-au efectuat prin administrarea de perfuzii intravenoase continue cu eptifibatidă la femelele de șobolan gestante, cu doze zilnice totale de până la 72 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori doza zilnică maximă recomandată la om, în funcție de aria suprafeței corporale), și la femelele de iepure gestante, cu doze zilnice totale de până la 36 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori doza zilnică maximă recomandată la om, în funcție de aria suprafeței corporale). Aceste studii nu au evidențiat tulburări ale funcției de reproducere sau efecte dăunătoare asupra fătului determinate de utilizarea eptifibatidei. Nu există studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la speciile de animale la care eptifibatida are o activitate farmacologică similară cu cea întâlnită la om. Prin urmare, aceste studii nu sunt adecvate pentru a evalua toxicitatea eptifibatidei asupra funcției de reproducere (vezi pct. 4.6).

Potențialul carcinogen al eptifibatidei nu a fost evaluat prin studii pe termen lung.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, Eptifibatidă Rompharm nu trebuie amestecat cu alte medicamente din aceeași linie intravenoasă, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon din sticlă tip I cu capacitate de 10 ml, închis cu dop de cauciuc bromobutlic de culoare gri și sigilat cu capsă din aluminiu cu disc din plastic de culoare albastră.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Testele de compatibilitate fizică și chimică au indicat faptul că Eptifibatidă Rompharm poate fi administrată împreună cu soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%.

A se verifica conținutul flaconului înainte de utilizare. A nu se utiliza dacă prezintă particule sau modificări de culoare.

A se elimina orice medicament neutilizat după desigilare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15437/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024