

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20270278
Разрешение №	66410
BG/MA/MP -	28-08-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ептифибатид Ромфарм 0,75 mg/ml инфузионен разтвор
Eptifibatide Rompharm 0,75 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид (eptifibatide).
Един флакон от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 75 mg ептифибатид.

Помощни вещества с известно действие:

Съдържа 156 mg натрий на флакон от 100 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, практически свободен от видими частици, безцветен, стерилен разтвор.
pH на разтвора: 5.0 - 5.5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ептифибатид Ромфарм е предназначен за приложение с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

Ептифибатид Ромфарм е показан за профилактика на ранен миокарден инфаркт при възрастни с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван в рамките на последните 24 часа и при които има промени в електрокардиограмата (ЕКГ) и/или повишени стойности на сърдечните ензими.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с Ептифибатид Ромфарм да бъде от полза, са тези с висок риск за развитие на инфаркт на миокарда през първите 3-4 дни след появата на симптомите на остра стенокардия, включително тези, за които е вероятно да бъдат подложени на ПТКА (перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри коронарни синдроми.

Ептифибатид Ромфарм инфузионен разтвор с концентрация 0,75 mg/ml трябва да се прилага заедно с Ептифибатид Ромфарм инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml.

Препоръчва се едновременно приложение на хепарин, освен в случаите, когато съществува противопоказание за това, по причини като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин (вижте „Приложение на хепарин“, точка 4.4). Ептифибатид Ромфарм също така е предназначен да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина, освен в



случаите, когато това е противопоказано, тъй като е част от стандартното лечение на пациенти с остър коронарен синдром.

Дозировка

Възрастни (≥ 18 години) с нестабилна стенокардия (НС) или миокарден инфаркт без Q-зъбец (МИБ Q-3)

Препоръчаната доза е интравенозна бърза инжекция (болус) 180 микрограма/kg, приложена възможно най-бързо след поставяне на диагнозата, последвана от продължителна инфузия на 2 микрограма/kg/min до 72 часа, до започване на операция за поставяне на коронарно-артериален байпас (ПКАБ), или до изписване от болницата (което се случи първо). Ако по време на лечението с епителифатид се проведе перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), инфузията трябва да продължи за 20-24 часа след ПКИ при обща максимална продължителност на терапията от 96 часа.

Спешност или полуелективна операция

Ако пациентът се нуждае от спешна или незабавна сърдечна операция по време на курса на лечение с епителифатид, инфузията трябва да се прекрати незабавно. Ако пациентът се нуждае от полуелективна операция, инфузията с епителифатид, трябва да се прекъсне в подходящ момент, за да може да се възстанови нормалната тромбоцитна функция.

Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е много ограничен. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, при които може да е засегната коагулацията (вижте точка 4.3, протромбиново време). Противопоказано е приложението при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 < 50$ ml/min) **трябва да се приложи** интравенозен болус от 180 микрограма/kg, последван от продължителна инфузия на доза от 1,0 микрограма/kg/min за продължителността на лечението. Тази препоръка се основава на фармакодинамични и фармакокинетични данни. Наличните клинични данни обаче, не могат да потвърдят, че тази промяна на дозата води до запазване на ползата (вж. точка 5.1). Употребата при пациенти с по-тежко бъбречно увреждане е противопоказана (вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Не се препоръчва приложение при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

За инструкции относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.2 и 6.6.

4.3 Противопоказания

Епителифатид Ромфарм не трябва да се използва за лечение на пациенти с:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Данни за кръвоизлив от ГИТ, тежък кръвоизлив от урогениталния тракт или друго активно абнормно кървене в рамките на 30 дни преди лечението.
- Анамнеза за инсулт през последните 30 дни или анамнеза за хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие.
- Известна анамнеза за вътречерепно заболяване (неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма).



- Голяма хирургична интервенция или тежка травма през последните 6 седмици.
- Анамнеза за хеморагична диатеза.
- Тромбоцитопения ($< 100\,000$ клетки/ mm^3).
- Протромбиново време $> 1,2$ пъти контролата или Международно нормализирано съотношение (International normalized ratio, INR) $\geq 2,0$.
- Тежка хипертония (систолично кръвно налягане > 200 mm Hg или диастолично кръвно налягане > 110 mm Hg при пациенти на антихипертензивна терапия).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или зависимост от бъбречна диализа.
- Клинично значимо чернодробно увреждане.
- Съпътстващо или планирано прилагане на друг парентерален инхибитор на гликопротеин (GP) IIb/IIIa

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

Ептифибатид Ромфарм е антитромботично средство, който действа чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите; поради тази причина пациентът трябва да се проследява внимателно за симптоми на кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при жени, пациенти в старческа възраст, пациентите с ниско телесно тегло или с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 - < 50 ml/min). Тези пациенти трябва да се проследяват отблизо за наличие на кръвоизлив.

Повишен риск от кървене може да се наблюдава и при пациенти, при които приложението на ептифибатид е започнато от рано (напр. при поставяне на диагноза) в сравнение с приложението му непосредствено преди ПКИ, както се вижда от проучването Early ACS. За разлика от одобрената дозировка в ЕС, на всички пациенти в това изпитване е прилагана двойна болус доза преди инфузията (вж. точка 5.1).

Кървенето е най-често на мястото на артериален достъп при пациенти, подложени на перкутанни артериални процедури. Всички места, потенциални за кървене (като например места за въвеждане на катетър; места на артериален и венозен достъп, или места на убождане при инжектиране; срезове; гастроинтестинален и урогенитален тракт) трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Други потенциални за кървене места, като централна и периферна нервна система и ретроперитонеум, също трябва да се наблюдават с повишено внимание.

Тъй като ептифибатид инхибира тромбоцитната агрегация, трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се използва в комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, включително тиклопидин, клопидогрел, тромболитици, перорални антикоагуланти, декстранови разтвори, аденозин, сулфинпиразон, простаглицин, нестероидни противовъзпалителни средства или дипиридамол (вижте раздел 4.5).

Няма опит в приложението на ептифибатид и нискомолекулни хепарини.

Съществува ограничен терапевтичен опит с ептифибатид при пациенти, за които като цяло е показана тромболитична терапия (напр. остър трансмурален инфаркт на миокарда с нови патологични Q-зъбци или елевация на ST-сегменти или ляв бедрен блок в ЕКГ). Поради тази причина, употребата на ептифибатид не се препоръчва при тези случаи (вж. точка 4.5).

Инфузията на Ептифибатид Ромфарм трябва да се прекъсне незабавно, ако възникнат състояния, които налагат тромболитична терапия или ако пациентът трябва да се подложи на ПКАБ операция по спешност, или се наложи поставянето на интрааортна балонна помпа.

При поява на масивно кървене, което не може да бъде овладяно с притискане, инфузията на Ептифибатид Ромфарм и прилаганият едновременно с това нефракциониран хепарин да се прекъсне незабавно.



Артериални процедури

По време на лечение с епitifибатид съществува значително повишаване на честотата на кървене, по-специално от областта на феморалната артерия, където се въвежда катетър. Трябва да е сигурно, че е прободена само предната стена на феморалната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална (напр. когато активираното време на съсирване (АВС) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на лечението с хепарин). След премахване на катетъра, трябва да се проведе строго наблюдение, за да е сигурно наличието на хемостаза.

Тромбоцитопения и имуногенност, свързани с GP IIb/IIIa инхибитори

Епitifибатид инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда не повлиява жизнеспособността им. Данните от клинични изпитвания показват, че броят на случаи с тромбоцитопения е нисък и сходен при пациенти на лечение с епitifибатид или плацебо. Тромбоцитопения, включително остра дълбока тромбоцитопения, е наблюдавана при постмаркетингово приложение на епitifибатид (вж. точка 4.8).

Механизмът, по който епitifибатид може да индуцира тромбоцитопения, независимо дали е имунно- и/или неимунно-медиран, не е напълно ясен. Все пак, лечението с епitifибатид се свързва с антитела, които разпознават свързаните с епitifибатид GP IIb/IIIa, което предполага имунно-медиран механизъм. Тромбоцитопенията, появяваща се след първа експозиция на GP IIb/IIIa инхибитор, може да бъде обяснена с факта, че при някои здрави индивиди, са налични естествени антитела

Тъй като както повторната експозиция на което и да е GP IIb/IIIa лиганд-миметиращо средство (като абциксимаб или епitifибатид), така и експозицията за първи път на GP IIb/IIIa инхибитор, може да са свързани с имунно-медиранни тромбоцитопенични отговори, е необходимо проследяване, т.е. броят на тромбоцитите трябва да бъде отчетен преди лечение, до 6 часа след приложението и след това най-малко един път дневно по време на лечението, както и веднага при клинични признаци за внезапна тенденция към кървене

Ако има доказано намаляване на броя на тромбоцитите до $< 100\,000/\text{mm}^3$ или е наблюдавана тежка остра тромбоцитопения, трябва веднага да се обмисли прекратяването на всяко лечение, при което е известно или се предполага наличието на тромбоцитопенични ефекти, включително епitifибатид, хепарин и клопидогрел. Решението за трансфузия на тромбоцити трябва да се основава на клинична оценка според индивидуалния случай.

Няма данни за приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от други парентерални GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения. Следователно, не се препоръчва приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения, включително епitifибатид.

Приложение на хепарин

Приложението на хепарин се препоръчва, освен в случаите когато съществува противопоказание за това (като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин).

Нестабилна стенокардия (НС)/Миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец: За пациенти с телесно тегло $\geq 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза 5 000 единици, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия 1 000 единици/час. При пациенти с телесно тегло $< 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза 60 единици/kg, последвана от инфузия от 12 единици/kg/час. Трябва да се проследява активираното парциално тромбопластиново време (activated partial thromboplastin time, aPTT), за да се поддържат стойности между 50 и 70 секунди, тъй като над 70 секунди може да съществува повишен риск от кървене.

Ако при условия на НС/МИ без Q-зъбец трябва да се проведе ПКИ, трябва да се проследява активираното време на съсирване (АВС), за да се поддържат стойности между 300 и 350



секунди. В случай че стойностите на АВС надвишат 300 секунди, приложението на хепарин трябва да се спре и да не се прилага отново, докато АВС не падне под 300 секунди.

Мониторинг на лабораторни стойности

Преди инфузия на Ептифибатид Ромфарм се препоръчват следните лабораторни тестове, за да се установи наличието на предшестващи хемостатични аномалии: протромбиново време (Prothrombin time, PT) и aPTT, серумен креатинин, брой на тромбоцитите, хемоглобин и нива на хематокрита. Хемоглобинът, хематокритът и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват в рамките на 6 часа след започване на лечението и най-малко веднъж дневно след това, докато продължава терапията (или по-често, ако има данни за отчетено понижение). При понижаване на броя на тромбоцитите под $100\,000/\text{mm}^3$, се изисква допълнително преброяване, за да се изключи псевдотромбоцитопения. Приложението на нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне. При пациенти, подложени на ПКИ, трябва да се измерва и АВС.

Натрий

Ептифибатид Ромфарм 0,75 mg/ml инфузионен разтвор съдържа 155,80 mg натрий на флакон от 100 ml инфузионен разтвор, еквивалентен на 7,79% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин и дипиридамо

Ептифибатид не показва повишен риск от сериозно или незначително кървене, свързан с едновременната употреба на варфарин и дипиридамо. При пациенти на лечение с ептифибатид и протромбиново време (PT) > 14,5 секунди, приемащи едновременно варфарин, рискът от кървене не е бил повишен.

Ептифибатид и тромболитици

Данните за приложение на ептифибатид при пациенти, приемащи тромболитици, са ограничени. Не са получени утвърдителни доказателства, че ептифибатид повишава риска от сериозно или незначително кървене, свързано с тъканния плазминогенен активатор, при проучване както за ПКИ, така и за остър миокарден инфаркт. Ептифибатид е повишил риска от кървене при приложение със стрептокиназа в проучване за остър миокарден инфаркт. Комбинацията от редуцирана доза тенектеплазе и ептифибатид в сравнение с плацебо и ептифибатид значително повишава риска както от сериозно, така и от незначително кървене, когато се прилагат едновременно в проучване за остър миокарден инфаркт с повишен ST-сегмент.

При проучване за остър миокарден инфаркт, включващо 181 пациенти, ептифибатид (с режим на дозиране болус инжекция 180 микрограма/kg, последвана от инфузия до 2 микрограма/kg/min до 72 часа) е приложен едновременно със стрептокиназа (1,5 милиона единици за 60 минути). При най-високата проучена скорост на инфузия (1,3 микрограма/kg/min и 2,0 микрограма/kg/min) ептифибатид е свързан с повишена честота на случаи на кървене и трансфузии в сравнение със самостоятелно приложение на стрептокиназа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ептифибатид при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Ептифибатид Ромфарм не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене



Не е известно дали ептифибатид се екскретира в кърмата. Препоръчва се прекъсване на кърменето за периода на лечението.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на лекарственото вещество ептифибатид върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо, тъй като Ептифибатид Ромфарм е предназначен за употреба само при хоспитализирани пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на лечение с ептифибатид, са били свързани главно с кървене или реакции от страна на сърдечно-съдовата система, които се срещат често при тази група пациенти.

Клинични изпитвания

Източниците на данни, използвани за определяне на категориите честоти на нежеланите лекарствени реакции, са две фаза III клинични изпитвания (PURSUIT и ESPRIT). Тези клинични изпитвания са описани накратко по-долу.

PURSUIT: Това е рандомизирано, двойно-сляпо оценяване на ефикасността и безопасността на ептифибатид спрямо плацебо за намаляване на смъртността и миокардните инфаркти (повторна поява на миокарден инфаркт) при пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец.

ESPRIT: Това е двойно-сляпо, многоцентрово, рандомизирано, паралелно-групово, плацебо - контролирано изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на лечението с ептифибатид при пациенти с насрочена, но не спешна перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) с имплантация на стент.

При PURSUIT данни за случаи на кървене и други нежелани събития са били събирани от момента на изписване от болницата до прегледа на 30-я ден. При ESPRIT случаи на кървене са докладвани до 48-я час, а останалите нежелани събития до 30-я ден. Критерият за кървене Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI за класифициране на случаите на сериозно и незначително кървене е използван и при двете изпитвания PURSUIT и ESPRIT, но данните при PURSUIT са събирани в рамките на 30 дни, докато при ESPRIT данните са ограничени до събития, станали в рамките на 48 часа или до изписване от болницата, в зависимост от това кое се е случило първо.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органи класове и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Това са абсолютните съобщени честоти, без да се вземат предвид честотите при плацебо. При наличие на данни и от PURSUIT, и от ESPRIT за дадена нежелана реакция, за определяне на честотата на тази нежелана реакция е използвана по-високата съобщена честота от двете изпитвания.

Да се обърне внимание, че не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции.

Нарушение на кръвта и лимфната система	
Много чести	Кръвоизлив (голям и малък кръвоизлив, включително достъп до феморалната артерия, свързан с ПКАБ, гастроинтестинален, урогенитален, ретроперитонеален, интракраниален, хематемеза, хематурия, орален/орофарингеален, понижаване на хемоглобин/хематокрит и др.)
Нечести	Тромбоцитопения.



Нарушения на нервната система	
Нечести	Церебрална исхемия.
Сърдечни нарушения	
Чести	Сърдечен блок, камерно мъждене, камерна тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност, предсърдно-камерен блок, предсърдно мъждене.
Съдови нарушения	
Чести	Шок, хипотония, флебит.

Сърдечният блок, застойната сърдечна недостатъчност, предсърдното мъждене, хипотонията и шокът, които са често съобщавани събития в изпитването PURSUIT, са били събития, свързани с основното заболяване.

Приложението на ептифибатид е свързано с повишаване на случаите на масивно и незначително кървене според класификацията по критериите на TIMI в проучваната група. При препоръчителната терапевтична доза, която е била прилагана в изпитването PURSUIT, включващо почти 11 000 пациенти, кървенето е било най-често срещаното усложнение по време на лечение с ептифибатид. Най-честите усложнения с кървене са били свързани със сърдечни инвазивни процедури (поставяне на коронарно-артериален байпас (ПКАБ) или на мястото на достъп към феморалната артерия).

Незначително кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като спонтанна тежка хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба с понижаване на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или с повече от 4 g/dl при липса на видимо кървене. По време на лечението с ептифибатид в това изпитване, незначителното кървене е било много често усложнение (> 1/10 или 13,1 % при ептифибатид спрямо 7,6 % при плацебо). Случаите на кървене са били по-чести при повишаване на АВС над 350 секунди при пациенти, приемащи едновременно хепарин, докато са били подложени на ПКИ (вж. точка 4.4, употреба на хепарин).

Масивно кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като вътречерепен кръвоизлив или понижаване на концентрацията на хемоглобина с повече от 5 g/dl. Масивното кървене също е било много често в изпитването PURSUIT и е съобщавано по-често с ептифибатид, отколкото с плацебо (> 1/10 или 10,8 % спрямо 9,3 %), но не е било често при по-голяма част от пациентите, които не са били подложени на ПКАБ в рамките на 30 дни от включване в изпитването. При пациенти, подложени на ПКАБ, честотата на кървене не се е повишавала при лечение с ептифибатид в сравнение с плацебо. В подгрупата на пациенти, подложени на ПКИ, често е наблюдавано масивно кървене, като за пациентите на лечение с ептифибатид е било 9,7 % спрямо 4,6 % за пациентите на лечение с плацебо.

Честотата на случаи на тежко или животозастрашаващо кървене при приложение на ептифибатид е била 1,9 % спрямо 1,1 % с плацебо. Лечението с ептифибатид е повишило умерено необходимостта от кръвопреливане (11,8 % спрямо 9,3 % за плацебо).

Промените по време на лечение с ептифибатид са резултат от известното му фармакологично действие, т.е. инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Поради тази причина промените в лабораторните показатели, свързани с кървене (напр. време на кървене) са чести и очаквани. Не са наблюдавани явни разлики между пациентите, лекувани с ептифибатид, и групата на плацебо по отношение на показателите за чернодробна функция (SGOT/AST, SGPT/ALT, билирубин, алкална фосфатаза) и за бъбречна функция (серумен креатинин, азот от урея в кръвта).



Постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Летален кръвоизлив (по-голяма част от случаите са включвали нарушения на централната и периферната нервни системи: мозъчни или вътречерепни кръвоизливи); белодробен кръвоизлив; остра тежка тромбоцитопения; хематом
Нарушения на имунната система	
Много редки	Анафилактични реакции.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Обрив, нарушения на мястото на приложение като уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на ептифибатид при хора е изключително ограничен. Няма данни за тежки нежелани реакции, свързани със случайното приложение на високи болус дози, бърза инфузия, съобщавана като предозиране, или големи кумулативни дози. В изпитването PURSUIT 9 пациенти са получили болусни и/или инфузионни дози повече от два пъти по-високи от препоръчителната доза, или са определени от изследователя като получили по-високи дози. При никой от тези пациенти не е наблюдавано прекомерно кървене, въпреки че при един от пациентите, подложен на ПКАБ операция, е съобщавано умерено кървене. По-специално, при никой от пациентите не е наблюдавано интракраниално кървене.

Потенциално предозирането на ептифибатид може да причини кървене. Поради краткия му полуживот и бързия клирънс, действието на ептифибатид може бързо да бъде прекратено чрез спиране на инфузията. Поради това, въпреки че ептифибатид може да бъде диализиран, е малко вероятно да се наложи провеждането на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботично средство (инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин), АТС код: B01AC16

Механизъм на действие

Ептифибатид, синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионилов (дезаминоцистеинин) остатък, е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите и принадлежи към класа на RGD (аргинин-глицин-аспартат) миметиците.

Ептифибатид инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите чрез възпрепятстване на свързването на фибриноген, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към гликопротеиновите (GP) IIb/IIIa рецептори.



Фармакодинамични ефекти

Ептифибатид инхибира агрегацията на тромбоцитите по зависим от дозата и концентрацията механизъм, което е показано при *ex vivo* агрегация на тромбоцитите с използването на аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за индуциране на тромбоцитната агрегация. Ефектът на ептифибатид се наблюдава незабавно след приложението на 180 микрограма/kg интравенозен болус. При продължаване на тази схема с продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min резултатът е > 80 % инхибиране на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите *ex vivo*, при физиологични концентрации на калций, при повече от 80 % от пациентите.

Инхибирането на тромбоцитите е било лесно обратимо с възстановяване на функцията на тромбоцитите към изходното ниво (> 50 % агрегацията на тромбоцитите) 4 часа след прекъсване на продължителната инфузия на 2,0 микрограма/kg/min. Измерването на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация *ex vivo* при физиологични калциеви концентрации (с антикоагулант D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметил кетон) при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец, са показали зависимо от концентрацията инхибиране с IC50 (50 % инхибиторна концентрация) приблизително 550 ng/ml и с IC80 (80 % инхибиторна концентрация) приблизително 1 100 ng/ml.

Има ограничени данни за инхибиране на тромбоцитите при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, (креатининов клирънс 30 – 50 ml/min) до 24 часа след приложение на 2 микрограма/kg/min е постигнато 100 % инхибиране. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), на които е приложен 1 микрограм/kg/min, до 24 часа е постигнато 80 % инхибиране, при повече от 80 % от пациентите.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитание PURSUIT

Основното клинично изпитване за нестабилна стенокардия (НС)/миокарден инфаркт без Q-зъбец (МИБ Q-3) е PURSUIT. Това изпитване е проведено в 726 центъра, 27 държави, и е било двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, включващо 10 948 пациенти с НС и МИБ Q-3. Пациентите са били включвани само след преживяването на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 минути) в рамките на последните 24 часа и са имали:

- или промени в ST-сегмента: ST депресия > 0,5 mm за по-малко от 30 минути или трайна ST елевация > 0,5 mm, които не са налагали реперфузионна терапия или приложение на тромболитични средства, инверсия на T-вълната (> 1 mm),
- или повишени СК-МВ.

Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо, или ептифибатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 2,0 микрограма/kg/min (180/2,0), или ептифибатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 1,3 микрограма/kg/min (180/1,3).

Инфузията е продължена до изписване от болницата, до времето за поставяне на коронарно-артериален байпас (ПКАБ) или до 72 часа, което настъпи първо. При провеждане на ПКИ инфузията с ептифибатид е продължена за 24 часа след процедурата, което е осигурило продължителност на инфузията до 96 часа.

Рамото на 180/1,3 е спряно при междинен анализ, както е посочено предварително в протокола, когато е установено, че при двете рамена на активно лечение има сходен брой на случаи на кървене.

Пациентите са лекувани според обичайните стандарти на изследователския център. Поради това, честотата на провеждане на ангиография, ПКИ и ПКАБ се различават в голяма степен в зависимост от мястото и от държавата. От пациентите в PURSUIT, 13 % са овладяни в 30-дневно време на инфузия с ептифибатид, като приблизително на 50 % от тях са поставени коронарни стентове; 87 % са овладяни медикаментозно (без ПКИ по време на инфузия с ептифибатид).



По-голяма част от пациентите са получавали ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно).

По преценка на лекаря е прилаган и нефракциониран хепарин интравенозно или подкожно, най-често под формата на интравенозен болус от 5 000 единици, последван от продължителна инфузия от 1 000 U/h. Препоръчана е целева стойност на aPTT от 50-70 секунди. Общо 1 250 пациенти са били подложени на ПКИ в рамките на 72 часа след рандомизацията, като при тях е приложен интравенозно нефракциониран хепарин за поддържане на активираното време на съсирване (ABC) в границите от 300-350 секунди.

Първичната крайна точка на изпитването е настъпване на случай с летален изход, независимо от причината, или нов миокарден инфаркт (оценен от Clinical Events Committee) в рамките на 30 дни след рандомизацията. Компонентният МИ може да бъде определен като асимптоматичен с повишаване на ензимите СК-МВ или поява на нов.

В сравнение с плацебо, ептифибатид, приложен по схемата 180/2,0, значително намалява броя на случаи от първичната крайна точка (таблица 1): това представлява около 15 избегнати случая с летален изход на 1 000 лекувани пациенти:

Таблица 1: Честота на случаите с летален изход/СЕС-оценен МИ (Популация «лекувани според рандомизацията»)

Време	Плацебо	Ептифибатид	р-стойност
30 дни	743/4,697 (15,8%)	667/4,680 (14,3%)	0.034 ^a

a: метод хи-квадрат на Pearson за разлика между плацебо и ептифибатид

Резултатите за първичната крайна точка се дължат главно на развитието на миокарден инфаркт. Намаляване на честотата на случаите с летален изход при пациенти, приемащи ептифибатид, е наблюдавано рано по време на лечението (в рамките на първите 72-96 часа) и това намаляване е задържано за 6 месеца без значителен ефект върху смъртността.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с ептифибатид да бъде от полза, са тези с висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след появата на остра стенокардия.

Според епидемиологичните данни по-високата честота на кардиоваскуларните проблеми е свързана с някои показатели като например:

- възраст
- повишена сърдечна честота или кръвно налягане
- персистираща или рецидивираща исхемична сърдечна болка
- изразени ЕКГ промени (главно патологични промени в ST-сегмента)
- повишени сърдечни ензими или маркери (напр. СК-МВ, тропонини) и сърдечна недостатъчност

Изпитването PURSUIT е проведено в период, когато установените стандартни грижи за лечение на остър коронарен синдром са били различни от настоящите, по отношение на употребата на антагонисти на тромбоцитния ADP рецептор (P2Y12) и рутинната употреба на интракоронарни стентове.

Изпитване ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatide Therapy) е засилено потискане на тромбоцитния рецептор IIb/IIIa при лечение с ептифибатид) е двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (n= 2 064) при неустойчива ПКИ със интракоронарен стент.



Всички пациенти са получавали установените стандартни грижи и са били рандомизирани да приемат плацебо или епителибатид (2 болус дози от 180 микрограма/kg и продължителна инфузия до изписване от болницата или за максимум 18-24 часа).

Първият болус и инфузията са започнати едновременно и непосредствено преди ПКИ и са последвани от втори болус 10 минути след първия. Скоростта на инфузия е била 2,0 микрограма/kg/min за пациенти със серумен креатинин ≤ 175 микромола/l или 1,0 микрограма/kg/min за серумен креатинин > 175 до 350 микромола/l.

В групата на епителибатид в проучването почти всички пациенти са приемали аспирин (99,7 %), и 98,1 % са приемали тиенопирин, (клопидогрел при 95,4 % и тиклопидин при 2,7 %). В деня на ПКИ, преди катетеризацията, 53,2 % са приели тиенопирин (клопидогрел 52,7 %; тиклопидин 0,5 %) – главно под формата на натоварваща доза (300 mg или повече). Групата с плацебо е сравнима (аспирин 99,7 %, клопидогрел 95,9 %, тиклопидин 2,6 %).

При изпитването ESPRIT се прилага опростена схема на приложение на хепарин по време на ПКИ, който включва начален болус от 60 единици/kg, с целева стойност на ABC от 200 - 300 секунди. Първичната крайна точка на изпитването е смъртен случай, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваскуларизация и остра антитромботична животоспасяваща терапия с инхибитор на GP IIb/IIIa в рамките на 48 часа след рандомизацията.

МИ е идентифициран по основните СК-МВ лабораторни критерии. За поставяне на тази диагноза 24 часа след индексна ПКИ процедура трябва да се отчетат най-малко два пъти стойности на СК-МВ ≥ 3 x над горната граница на нормата; така не се изисква потвърждаване от СЕС. МИ може да се докладва и след решение на СЕС на базата на доклад на изследователя.

Анализът на първичната крайна точка [четворна комбинация от смърт, МИ, спешна реваскуларизация на таргетния съд (СРВТС) и тромболитично спасяване (ТС) на 48 часа] показва 37% относително и 3,9% абсолютно намаление в групата на епителибатид (6,6 % събития спрямо 10,5%, $p = 0,0015$). Резултатите за първичната крайна точка се дължат главно на намаляването на появата на ензимен МИ, идентифициран като поява на ранно повишаване на сърдечните ензими след ПКИ (80 от 92 МИ в групата на плацебо срещу 47 от 56 МИ в групата на епителибатид). Клиничното значение на такива ензимни МИ все още е спорна.

Подобни резултати са получени и за двете вторични крайни точки, оценени на 30-тия ден: смърт, МИ, и спешна целева съдова реваскуларизация, както и за по-устойчивата комбинация от смърт и МИ.

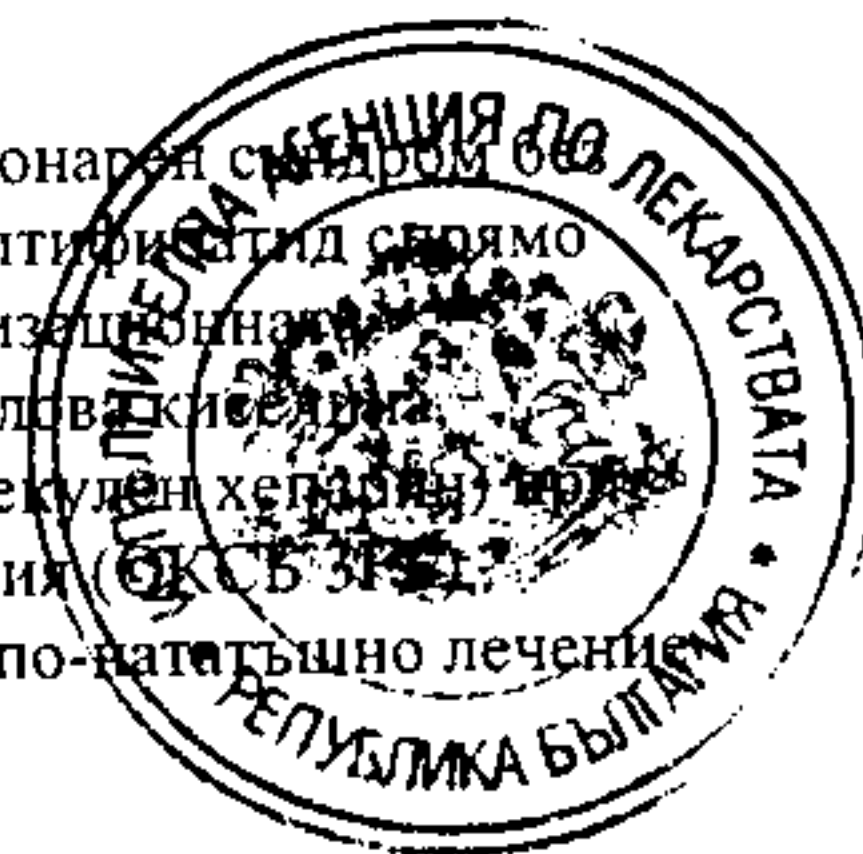
Намаляването на смъртността при пациенти, приемащи епителибатид, е наблюдавано рано по време на лечението. След това, до края на първата година, не е наблюдавано повишаване на ползите от лечението.

Удължаване на времето на кървене

Приложението на епителибатид чрез интравенозен болус и инфузия води до 5-кратно увеличаване на времето на кървене. Това повишаване е лесно обратимо при прекъсване на инфузията, като времето на кървене се връща към стойностите на изходно ниво за приблизително 6 (2-8) часа. При самостоятелно приложение епителибатид не проявява измерим ефект върху протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

Изпитване EARLY-ACS

EARLY ACS (Ранно инхибиране на гликопротеин IIb/IIIa при остър коронарен синдром с повишен ST-сегмент) е изпитване на ранно и рутинно приложение на епителибатид спрямо плацебо (с отложено приложение по условие на епителибатид в катетеризационна лаборатория), в комбинация с антитромботично лечение (ацетилсалицилова киселина, нефракциониран хепарин, бивалирудин, фондапаринукс или ниско молекулен хепарин) при лица с висок риск от остър коронарен синдром без повишена ST-елевация (ОКСБЗ-Е). Пациентите е трябвало да бъдат подложени на инвазивна процедура за по-нататъшно лечение.



12 до 96 часа след получаване на изпитваното лекарство. Пациентите е можело да бъдат лекувани медикаментозно, да бъдат подложени на коронарно-артериален байпас или да претърпят перкутанна коронарна интервенция. За разлика от одобрената дозировка в ЕС, в изпитването е използвана двойна болус доза от изпитваното лекарство (с интервал на прилагане 10 минути между двете) преди инфузията.

Ранното рутинно приложение на ептифибатид в тази оптимално лекувана популация с висок риск от ОКСБ ЗФБ, която е била овладяна с инвазивна стратегия, не е довело до статистически значимо намаление на съставната първична крайна точка на честота на смъртност, МИ, рецидивираща исхемия, изискваща спешна реваскуларизация (Recurrent ischemia requiring urgent revascularization, RI-UR) и ТС до 96 часа в сравнение със схемата с отложено приложение по условие на ептифибатид (9,3 % при пациенти с ранно приложение на ептифибатид спрямо 10,0 % при пациенти с отложено приложение по условие ептифибатид, съотношение на шансовете = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). Тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е било нечесто и е било сравнимо в двете групи на лечение (0,8 %). Умерено или тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е настъпвало значително по-често при ранното и рутинно приложение на ептифибатид (7,4 % спрямо 5,0 % в групата с отложено приложение по условие на ептифибатид; $p < 0,001$). Подобни разлики са наблюдавани и за масивен кръвоизлив по TIMI (118 [2,5 %] при ранна и рутинна употреба на ептифибатид спрямо 83 [1,8 %] при отложено употреба по условие; $p = 0,016$).

Не е доказана статистически значима полза от стратегията с ранно и рутинно приложение на ептифибатид в подгрупата на пациентите, лекувани медикаментозно, или в периодите на медикаментозно лечение преди ПКИ или ПКАБ.

При *post hoc* анализ на изпитването EARLY ACS, съотношението полза/риск от намаляване на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане е неубедително. Честотата на събитията на първичната крайна точка е 11,9 % при пациенти, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 11,2 % при пациентите, които са приемали стандартната доза (2 микрограма/kg/min), когато ептифибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,81$). При временно отложено приложение на ептифибатид, честотата на събитие е 10 %, спрямо 11,5 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,61$). Масивно кървене по TIMI е настъпило при 2,7 % от пациентите, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 4,2 % от пациентите, които са приемали стандартна доза (2 микрограма/kg/min), когато ептифибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,36$). При временно отложено приложение на ептифибатид, сериозните събития по TIMI са 1,4 %, спрямо 2,0 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,54$). Не е наблюдавана значима разлика в честотата на тежко кървене по GUSTO.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на ептифибатид е линейна и пропорционална на дозата за болус дози в рамките на 90 до 250 микрограма/kg и скорост на инфузията 0,5 до 3,0 микрограма/kg/min.

Разпределение

За инфузия от 2,0 микрограма/kg/min средната стационарна плазмена концентрация на ептифибатид варира от 1,5 до 2,2 микрограма/ml при пациенти със заболяване на коронарните артерии. Плазмените концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предшества от болус от 180 микрограма/kg.

Биотрансформация

Степента на свързване на ептифибатид с плазмените протеини е около 25 %. В същата група пациенти, плазменият елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа, плазменият клирънс - 55 до 80 ml/kg/h и обемът на разпределение е приблизително 185 до 260 ml/kg.



Елиминирание

При здрави доброволци бъбречната екскреция представлява около 50 % от общия телесен клирънс, като приблизително 50 % от елиминираното вещество се екскретира непроменено. При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), клирънсът на ептифибатид е намалял с приблизително 50 % и стационарните плазмени нива са почти удвоени.

Фармакокинетични взаимодействия

Не са проведени специални изпитвания за взаимодействия на фармакокинетично ниво. Въпреки това, в популационно фармакокинетично проучване, не са получени данни за фармакокинетично взаимодействие между ептифибатид и следните едновременно прилагани лекарствени продукти: амлодипин, атенолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин и варфарин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени с ептифибатид, включват проучвания с единични дози и многократно прилагане при плъхове, зайци и маймуни, репродуктивни проучвания при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* проучвания за генетична токсичност и проучвания за раздразнителност, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за средство с такъв фармакологичен профил и находките са били предсказуеми от клиничния опит, като основното нежелано събитие е било кървенето. Не е наблюдаван генотоксичен ефект при приложение на ептифибатид.

Проучвания за тератогенност са проведени при продължителна интравенозна инфузия на ептифибатид при бременни плъхове в обща дневна доза до 72 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза до 36 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност). Тези проучвания не са дали данни за нарушения на фертилитета или увреждане на фетуса от ептифибатид. Няма проведени проучвания на репродуктивността при животински видове, при които ептифибатид показва сходна фармакологична активност с тази при хора. Поради тази причина, наличните проучвания не са подходящи за определяне на токсичността на ептифибатид върху репродуктивната функция (вж. точка 4.6).

Канцерогенният потенциал на ептифибатид не е оценен в дългосрочни проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за съвместимост, Ептифибатид Ромфарм не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една интравенозна линия, с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

1 година



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C -8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един флакон от 100 ml от стъкло тип I, затворен със сива запушалка от бромобутилова гума, запечатан с отчупваща се синя алуминиева обкатка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тестовите за физична и химична съвместимост показват, че Елтифибатид Ромфарм може да се прилага през една интравенозна система с 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид и с 5 % разтвор на декстроза.

Преди употреба проверете съдържанието на флакона. Не използвайте, ако има частици или промяна в цвета.

Неизползваните количества от лекарствения продукт трябва да се изхвърлят след отваряне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100,
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

