

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eptifibatide Mylan 0,75 mg/ml roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 0,75 mg eptyfibatydu.

Jedna fiolka zawierająca 100 ml roztworu do infuzji zawiera 75 mg eptyfibatydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 1,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

Zakres pH: od 5,0 do 5,5.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Eptyfibatyd jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym i heparyną niefrakcjonowaną.

Eptyfibatyd jest wskazany do stosowania w zapobieganiu wczesnemu zawałowi mięśnia sercowego u dorosłych zgłaszających się do lekarza z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q, u których ostatni epizod bólu w klatce piersiowej wystąpił w ciągu ostatnich 24 godzin i u których stwierdza się zmiany w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) i (lub) zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego.

Największe prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z leczenia eptyfibatydem występuje u pacjentów narażonych na duże ryzyko rozwoju zawału mięśnia sercowego w ciągu pierwszych 3-4 dni od pojawienia się ostrych objawów dławicowych, w tym u pacjentów, u których najprawdopodobniej zostaną poddani wczesnej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. PTCA - *Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty*) (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania wyłącznie w warunkach szpitalnych. Należy podawać przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

Dawkowanie

*Dorośli (w wieku od 18 lat) zgłaszający się do lekarza z niestabilną dławicą piersiową (ang. UA – unstable angina) lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (ang. NQMI – non-Q-wave myocardial infraction)*

Zalecane dawkowanie jest następujące: szybkie wstrzyknięcie dożylnie 180 mikrogramów/kg mc. niezwłocznie po postawieniu rozpoznania, a następnie ciągły wlew dożylny 2,0 mikrogramów/kg mc./min przez maksymalnie 72 godziny do momentu rozpoczęcia zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG - coronary artery bypass grafting) albo wypisu ze szpitala (zależnie od tego, które z wymienionych dwóch zdarzeń nastąpi pierwsze). Jeśli w trakcie leczenia eptyfibatydem będzie wykonywana przezskórna interwencja wieńcowa (ang. PCI - percutaneous coronary intervention), wówczas wlew dożylny eptyfibatydu należy kontynuować przez 20-24 godziny po zakończeniu zabiegu PCI, przy czym całkowity maksymalny czas trwania leczenia eptyfibatydem wynosi 96 godzin.

*Leczenie chirurgiczne w trybie ratunkowym lub przyspieszonym*

Jeśli w trakcie leczenia eptyfibatydem u pacjenta wystąpi konieczność wykonania zabiegu kardiochirurgicznego w trybie ratunkowym lub pilnym, wówczas wlew eptyfibatydu należy natychmiast przerwać. Jeśli u pacjenta wystąpi konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego w trybie przyspieszonym, wlew eptyfibatydu będzie należało przerwać w momencie pozwalającym na powrót prawidłowej czynności płytek krwi.

*Zaburzenie czynności wątroby*

Doświadczenie ze stosowaniem omawianego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest bardzo ograniczone. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, u których mogą występować zaburzenia krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.3 — czas protrombinowy), omawiany produkt leczniczy należy podawać z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z klinicznie istotnym zaburzeniem czynności wątroby omawiany produkt leczniczy jest przeciwwskazany.

*Zaburzenie czynności nerek*

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny w zakresie od 30 do mniej niż 50 ml/min) po podaniu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym 180 mikrogramów/kg mc. należy przez pozostały okres leczenia podawać w ciągłym wlewie dożylnym 1,0 mikrogram/kg mc./min. Zalecenie to oparte jest na danych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można jednak potwierdzić, czy opisana wyżej modyfikacja dawkowania przynosi utrzymujące się korzyści (patrz punkt 5.1). Stosowanie omawianego produktu leczniczego u pacjentów z bardziej nasilonym zaburzeniem czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Eptifibatide Mylan, roztwór do infuzji musi być stosowany w połączeniu z produktem leczniczym Eptifibatide Mylan, roztwór do wstrzykiwań.

Zaleca się jednoczesne podawanie heparyny niefrakcjonowanej, chyba że jej stosowanie jest przeciwwskazane ze względu na wystąpienie w przeszłości małopłytkowości w związku z zastosowaniem heparyny (patrz punkt 4.4, podpunkt „Podawanie heparyny”). Eptyfibatydy przeznaczone są ponadto do stosowania jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, który stanowi element standardowego postępowania w przypadku pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, chyba że jego stosowanie jest przeciwwskazane.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Eptyfibatydu nie wolno stosować u pacjentów, u których stwierdza się:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- cechy krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia makroskopowego z układu moczowo-płciowego lub innego krwawienia patologicznego w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia omawianym produktem leczniczym,
- przebyte udaru mózgu w okresie poprzedzających 30 dni lub przebyte kiedykolwiek udaru krwotocznego mózgu w wywiadzie,
- choroby wewnątrzczaszkowe w wywiadzie (nowotwory, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki),
- przebyte w okresie poprzedzających 6 tygodni duże zabiegi chirurgicznego lub ciężkiego urazu,
- skazę krwotoczną w wywiadzie,
- małopłytkowość (liczbę płytek krwi  $<100\ 000/\text{mm}^3$ ),
- wskaźnik protrombinowy przekraczający 120% lub INR wynoszący  $\geq 2,0$ ,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze przekraczające 200 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze przekraczające 110 mm Hg — pomimo przyjmowania leków hipotensyjnych),
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) lub konieczność stosowania dializoterapii,
- klinicznie istotne zaburzenie czynności wątroby,
- aktualne lub planowane stosowanie innego inhibitora glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) przeznaczonego do podawania drogą pozajelitową.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Krwawienie

Eptyfibatyd jest lekiem antytrombotycznym, którego mechanizm działania polega na hamowaniu agregacji płytek krwi; w związku z powyższym w trakcie leczenia omawianym produktem leczniczym pacjent musi być uważnie obserwowany w kierunku objawów mogących wskazywać na krwawienie (patrz punkt 4.8). Kobiety, pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niską masą ciała oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do mniej niż 50 ml/min) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia. Pacjentów tych należy ściśle monitorować pod kątem ewentualnego krwawienia.

W badaniu EARLY ACS stwierdzono, że w przypadku wczesnego podawania eptyfibatydu (np. zaraz po postawieniu rozpoznania) może występować większe ryzyko krwawienia niż w przypadku podawania eptyfibatydu bezpośrednio przed PCI. Wszyscy pacjenci biorący udział we wspomnianym badaniu — wbrew dawkowaniu zarejestrowanemu w Unii Europejskiej — otrzymali przed rozpoczęciem ciągłego wlewu dożylnego dwa szybkie wstrzyknięcia dożylne (patrz punkt 5.1).

Krwawienie najczęściej występuje w miejscu dostępu tętniczego u pacjentów poddawanych przezskórnym zabiegom angioplastyki naczyń tętniczych. Wszystkie potencjalne miejsca krwawienia (np. miejsca wprowadzenia cewników; miejsca wkłucia do tętnic, żył lub innych struktur ciała; miejsca nacięcia naczyń krwionośnych; przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy) muszą być uważnie obserwowane. Należy też uważnie obserwować inne potencjalne miejsca krwawienia, np. ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz przestrzeń zaotrzewnową.

Ponieważ eptyfibatyd hamuje agregację płytek krwi, należy zachować ostrożność podczas jego stosowania z innymi produktami wpływającymi na hemostazę, np. tyklopidyną, kłopidogrelem, lekami trombolitycznymi, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, roztworami dekstranu, adenozyzną, sulfipirazonem, prostacyklinami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i dipirydamolem (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia ze stosowaniem eptyfibatydu w skojarzeniu z heparynami niskocząsteczkowymi.

Doświadczenie lecznicze ze stosowaniem eptyfibatydu u pacjentów, u których generalnie wskazane jest leczenie trombolityczne (np. u pacjentów ze świeżym pełnościennej zawałem mięśnia sercowego z nowymi patologicznymi załamkami Q lub uniesieniem odcinka ST bądź blokiem lewej odnogi pęczka Hisa w EKG), są ograniczone. Nie zaleca się w związku z tym stosowania eptyfibatydu w tych okolicznościach (patrz punkt 4.5).

Podawanie eptyfibatydu należy natychmiast przerwać, jeśli pojawią się okoliczności nakazujące włączenie leków trombolitycznych lub wystąpi u pacjenta konieczność wykonania CABG w trybie ratunkowym bądź jeśli pacjent będzie wymagał wewnątrzaoortalnej kontrapulsacji balonowej.

W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia niedającego się opanować za pomocą ucisku, podawanie eptyfibatydu i — jeśli jest podawana — heparyny niefrakcjonowanej należy natychmiast przerwać.

#### Zabiegi dotyczące naczyń tętniczych

W trakcie leczenia eptyfibatydem stwierdza się znaczny wzrost częstości występowania krwawień, szczególnie w okolicy tętnicy udowej, gdzie wprowadzana jest koszulka naczyniowa. Należy dopilnować, aby nakłuta została wyłącznie przednia ściana tętnicy udowej. Koszulkę naczyniową można usunąć po powrocie parametrów układu krzepnięcia do normy, np. kiedy czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) zmniejszy się do wartości poniżej 180 sekund (co zwykle ma miejsce 2-6 godzin po odstawieniu heparyny). Po usunięciu koszulki naczyniowej należy uważnie obserwować hemostazę.

#### Małopłytkowość i immunogenność związane ze stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa

Eptyfibatyd hamuje agregację płytek krwi, lecz nie wydaje się wpływać na ich żywotność. W badaniach klinicznych częstość występowania małopłytkowości była niska i na podobnym poziomie zarówno u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd, jak i pacjentów otrzymujących placebo. Małopłytkowość, w tym ostra głęboka małopłytkowość, została stwierdzona w przypadku stosowania eptyfibatydu w okresie porejestacyjnym (patrz punkt 4.8).

Nie wyjaśniono do końca mechanizmu, w jakim eptyfibatyd może w sposób pośredniczony i/lub niepośredniczony immunologicznie powodować małopłytkowość. W związku z leczeniem eptyfibatydem stwierdzano jednak obecność przeciwciał skierowanych przeciwko glikoproteinie GP IIb/IIIa związanej z eptyfibatydem, co może sugerować mechanizm immunologiczny. Małopłytkowość występująca po pierwszej ekspozycji na inhibitor GP IIb/IIIa może wyjaśniać fakt, że u części zdrowych osobników naturalnie obecne są wspomniane przeciwciała.

Ponieważ zarówno powtórna ekspozycja na dowolny lek naśladujący ligandy glikoproteiny GP IIb/IIIa (np. abcyksymab czy eptyfibatyd), jak i pierwszorazowa ekspozycja na inhibitor GP IIb/IIIa może wiązać się z wystąpieniem małopłytkowości o podłożu immunologicznym, konieczne jest odpowiednie monitorowanie pacjenta, a konkretnie oznaczanie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem podawania eptyfibatydu i w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia jego podawania, a następnie co najmniej raz dziennie w okresie jego stosowania i natychmiast po stwierdzeniu jakichkolwiek objawów klinicznych niespodziewanej wzmożonej tendencji do krwawień.

W przypadku potwierdzenia spadku liczby płytek krwi poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  lub stwierdzenia ostrej ciężkiej małopłytkowości należy natychmiast rozważyć odstawienie wszystkich leków, co do których wiadomo lub podejrzewa się, iż mogą powodować małopłytkowość, w tym eptyfibatydu, heparyny i kłopidogrelu. Decyzję o przetaczaniu płytek krwi należy podejmować indywidualnie, kierując się wynikiem analizy przesłanek klinicznych.

U pacjentów, u których wystąpiła w przeszłości małopłytkowość o podłożu immunologicznym wskutek zastosowania u nich innych inhibitorów GP IIb/IIIa przeznaczonych do podawania drogą pozajelitową, nie ma żadnych danych dotyczących stosowania eptyfibatydu. Nie zaleca się w związku

z tym podawania eptyfibatydu pacjentom, u których w przeszłości wystąpiła małopłytkowość o podłożu immunologicznym po zastosowaniu inhibitorów GP IIb/IIIa, w tym eptyfibatydu.

#### Podawanie heparyny

Zaleca się jednocześnie podawanie heparyny, chyba że jej stosowanie jest przeciwwskazane (np. z powodu wystąpienia w wywiadzie małopłytkowości w związku z zastosowaniem heparyny).

#### *Niestabilna dławica piersiowa / zawał mięśnia sercowego bez załamka Q*

U pacjentów o masie ciała wynoszącej co najmniej 70 kg zaleca się podanie w szybkim wstrzyknięciu dożylnym 5000 j. heparyny, a następnie w ciągłym wlewie dożylnym 1000 j./h. U pacjentów o masie ciała wynoszącej mniej niż 70 kg zaleca się podanie w szybkim wstrzyknięciu dożylnym 60 j. /kg mc., a następnie w ciągłym wlewie dożylnym 12 j./kg mc./h. Należy kontrolować czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), którego wartość powinna mieścić się w granicach od 50 do 70 sekund, gdyż przy wartościach przekraczających 70 sekund może występować zwiększone ryzyko krwawienia.

Jeśli u pacjenta z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q ma zostać wykonany zabieg PCI, należy u takiego pacjenta kontrolować czas krzepnięcia po aktywacji (ACT), którego wartość powinna mieścić się w granicach od 300 do 350 sekund. Jeśli ACT przekroczy 300 sekund, podawanie heparyny należy przerwać; podawanie heparyny można wznowić, kiedy ACT spadnie poniżej 300 sekund.

#### *Monitorowanie wartości parametrów laboratoryjnych*

Przed rozpoczęciem podawania eptyfibatydu we wlewie dożylnym zaleca się oznaczenie następujących parametrów laboratoryjnych w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń hemostazy: czasu protrombinowego (PT) i APTT oraz stężenia kreatyniny, liczby płytek, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Stężenie hemoglobiny, hematokryt i liczbę płytek należy ponadto oznaczyć w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia stosowania eptyfibatydu oraz oznaczać co najmniej raz dziennie w całym okresie stosowania eptyfibatydu (lub częściej w przypadku znacznego spadku wartości tych parametrów) W przypadku stwierdzenia spadku liczby płytek krwi poniżej 100 000/mm<sup>3</sup> konieczne jest kilkukrotne powtórzenie tego oznaczenia w celu wykluczenia małopłytkowości rzekomej. Należy odstawić heparynę niefrakcjonowaną. U pacjentów poddawanych zabiegowi PCI należy ponadto oznaczyć ACT.

Omawiany produkt leczniczy zawiera sód w ilości 1,6 mg na ml. Należy uwzględnić u pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Warfaryna i dipirydamol*

Eptyfibatyd nie wydawał się zwiększać ryzyka dużych i małych krwawień związanych z jednoczesnym stosowaniem warfaryny lub dipirydamolu. Pacjenci leczeni eptyfibatydem, u których czas protrombinowy (PT) przekraczał 14,5 sekundy i którzy otrzymywali jednocześnie warfarynę, nie wydawali się być narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia.

#### *Eptyfibatyd i leki trombolityczne*

Dane dotyczące stosowania eptyfibatydu u pacjentów otrzymujących leki trombolityczne są ograniczone. Ani w badaniu dotyczącym PCI, ani w badaniu dotyczącym świeżego zawału mięśnia sercowego nie uzyskano spójnych dowodów na to, że eptyfibatyd zwiększa ryzyko dużego lub małego krwawienia w związku ze stosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu, przy czym w badaniu dotyczącym świeżego zawału serca stwierdzono, że eptyfibatyd wydaje się zwiększać ryzyko krwawienia, kiedy podawany jest w skojarzeniu ze streptokinazą. W badaniu dotyczącym świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST stwierdzono natomiast, że stosowanie tenekteplazy w obniżonej dawce z eptyfibatydem prowadzi do statystycznie znamiennego zwiększenia ryzyka zarówno dużego, jak i małego krwawienia w porównaniu ze stosowaniem placebo z eptyfibatydem.

W badaniu dotyczącym świeżego zawału mięśnia sercowego z udziałem 181 pacjentów eptyfibatydu (stosowany w schematach obejmujących podanie szybkiego wstrzyknięcia dożylnego w dawkach wynoszących maksymalnie 180 mikrogramów/kg mc., a następnie podanie wlewu dożylnego o szybkości wynoszącej maksymalnie 2 mikrogramy/kg mc./min przez maksymalnie 72 godziny) podawany był w skojarzeniu ze streptokinazą (w dawce 1,5 mln j. przez 60 minut) Przy największych przebadanych szybkościach wlewu (1,3 mikrograma/kg mc./min i 2,0 mikrograma/kg mc./min) stosowanie eptyfibatydu prowadziło do zwiększenia częstości występowania krwawień i przetoczeń w porównaniu z częstością występowania tych zdarzeń w przypadku stosowania streptokinazy w monoterapii.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania eptyfibatydu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby można było sformułować wnioski na temat wpływu omawianego produktu leczniczego na ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy, poród czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Eptyfibatydu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eptyfibatydu przenika do mleka kobiecego. Na czas leczenia zaleca się przerwanie karmienia piersią.

##### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu eptyfibatydu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Informacje te nie są istotne, gdyż eptyfibatydu przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Większość działań niepożądanych, jakie wystąpiły u pacjentów leczonych eptyfibatydem, była generalnie związana z krwawieniami albo zdarzeniami dotyczącymi układu krążenia, które często występują w tej populacji pacjentów.

##### *Badania kliniczne*

Źródłami danych, które posłużyły ustaleniu częstości występowania działań niepożądanych, były dwa badania kliniczne III fazy (badanie PURSUIT i badanie ESPRIT). Badania te opisano skrótowo poniżej:

*Badanie PURSUIT* — Było to randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eptyfibatydu w porównaniu z placebo w obniżaniu śmiertelności oraz występowania pierwszorazowego lub powtórnego zawału mięśnia sercowego u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q.

*Badanie ESPRIT* — Było to wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności eptyfibatydu u pacjentów z ustalonym terminem

zabiegu PCI ze stentowaniem mającego zostać przeprowadzonym w innym trybie aniżeli tryb ratunkowy.

W badaniu PURSUIT dane na temat zdarzeń krwotocznych i niekrwotocznych gromadzono za okres od wypisu ze szpitala do wizyty w 30. dniu. W badaniu ESPRIT dane na temat zdarzeń krwotocznych gromadzono za okres pierwszych 48 godzin, a dane na temat zdarzeń niekrwotocznych — za okres pierwszych 30 dni. Choć zarówno w badaniu PURSUIT, jak i w badaniu ESPRIT duże i małe krwawienia definiowano zgodnie z kryteriami TIMI i stosownie do tego podziału oceniano ich częstość występowania, to w badaniu PURSUIT dane dotyczące tych zdarzeń gromadzono za okres pierwszych 30 dni, a w badaniu ESPRIT okres gromadzenia tych danych ograniczał się do pierwszych 48 godzin lub do momentu wypisu ze szpitala (jeśli wypis nastąpił przed upływem pierwszych 48 godzin).

Działania niepożądane wymieniono w podziale na grupy układowo-narządowe i częstość występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Podano bezwzględną częstość zgłaszania bez brania pod uwagę częstości występowania danego zdarzenia w grupach placebo. W przypadku danego zdarzenia niepożądanego, jeśli dane na temat jego występowania dostępne były zarówno w przypadku badania PURSUIT, jak i badania ESPRIT, wówczas w celu zaliczenia tegoż zdarzenia do odpowiedniej grupy wyróżnionej na podstawie częstości występowania brano pod uwagę wyższą z dwóch wspomnianych częstości zgłaszania.

Należy pamiętać, że nie dla wszystkich działań niepożądanych ustalono związek przyczynowo-skutkowy.

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Krwawienia (duże i małe krwawienia, w tym krwawienia z miejsca dostępu do tętnicy udowej, krwawienia związane z CABG, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z układu moczowo-płciowego, krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej, krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwawe wymioty, krwimocz, krwawienia z jamy ustnej lub jamy ustnej i gardła, zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub poziomu hematokrytu i in.)
Niezbyt często	Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	Niedokrwienie mózgowia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Zatrzymanie akcji serca, migotanie komór, częstoskurcz komorowy, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Wstrząs, niedociśnienie, zapalenie żył

Zatrzymanie akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, migotanie przedsionków, niedociśnienie i wstrząs — które w badaniu PURSUIT były często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi — były zdarzeniami niepożądanymi, w przypadku których stwierdzono związek z chorobą podstawową.

Podawanie eptyfibatydu wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania dużych i małych krwawień zdefiniowanych zgodnie z kryteriami grupy badawczej TIMI. W przypadku stosowania zalecanej dawki leczniczej — tak jak to miało miejsce w przypadku badania PURSUIT, w którym wzięło udział prawie 11 000 pacjentów — krwawienie było najczęstszym powikłaniem stwierdzanym podczas leczenia eptyfibatydem. Najczęściej występujące powikłania krwotoczne wiązały się z zabiegami inwazyjnymi dotyczącymi serca (były to krwawienia związane z CABG lub z miejsca dostępu do tętnicy udowej).

Małe krwawienie definiowano w badaniu PURSUIT jako samoistny krwimocz makroskopowy, samoistne wymioty krwią, stwierdzona utrata krwi prowadząca do spadku stężenia hemoglobiny o więcej niż 3 g/dl lub spadek stężenia hemoglobiny o ponad 4 g/dl bez stwierdzonego miejsca krwawienia. Podczas leczenia eptyfibatydem w tym badaniu małe krwawienia stanowiły bardzo częste powikłanie (>1/10, a konkretnie: 13,1% u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd i 7,6% u pacjentów otrzymujących placebo). Zdarzenia krwotoczne stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących jednocześnie heparynę i podawanych zabiegowi PCI, u których ACT przekraczało 350 sekund (patrz punkt 4.4, podpunkt „Podawanie heparyny”).

Duże krwawienie definiowano w badaniu PURSUIT jako albo krwotok wewnątrzczaszkowy, albo spadek stężenia hemoglobiny o ponad 5 g/dl. Duże krwawienia w badaniu PURSUIT również występowały bardzo często i zgłaszane były częściej w przypadku eptyfibatydu niż w przypadku placebo (>1/10, a konkretnie: 10,8% u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd i 9,3% u pacjentów otrzymujących placebo), jednak stwierdzano je nieczęsto w przeważającej większości pacjentów, którzy nie przeżyli CABG w ciągu 30 dni od włączenia do badania. Wśród pacjentów, którzy zostali poddani CABG, częstość występowania krwawień nie była wśród pacjentów otrzymujących eptyfibatyd nie była większa od częstości występowania krwawień wśród pacjentów otrzymujących placebo. W podgrupie pacjentów, u których wykonano zabieg PCI, duże krwawienia stwierdzano z dużą częstością, a mianowicie u 9,7% pacjentów otrzymujących eptyfibatyd i 4,6% pacjentów otrzymujących placebo.

Częstość występowania ciężkich lub zagrażających życiu zdarzeń krwotocznych w przypadku eptyfibatydu wyniosła 1,9%, a w przypadku placebo — 1,1%. Leczenie eptyfibatydem prowadziło do niewielkiego wzrostu zapotrzebowania na przetoczenia krwi (11,8% przy stosowaniu eptyfibatydu w porównaniu z 9,3% w przypadku stosowania placebo).

Zmiany zachodzące w trakcie stosowania eptyfibatydu wynikają z jego działania farmakologicznego, czyli hamowania agregacji płytek krwi. Zatem zmiany wartości parametrów laboratoryjnych związane z krwawieniem (np. zmiany w zakresie czasu krwawienia) to zjawiska powszechne i spodziewane. Nie stwierdzono żadnych wyraźnych różnic między pacjentami otrzymującymi eptyfibatyd a pacjentami otrzymującymi placebo w zakresie parametrów czynnościowych wątroby (AspAT, AlAT, bilirubina, fosfataza alkaliczna) ani parametrów czynnościowych nerek (kreatynina w surowicy, azot mocznika we krwi).

#### Okres po wprowadzeniu do obrotu

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo rzadko	Krwawienia zakończone zgonem (w większości przypadków były to zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego: krwotoki wewnątrzmożgowe lub wewnątrzczaszkowe); krwotok płucny, ostra głęboka małopłytkowość, krwiak
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko	Wysypka, zaburzenia w miejscu podania, np. pokrzywka

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem eptyfibatydu u ludzi jest bardzo mocno ograniczone. Nie stwierdzono ani jednego przypadku ciężkiego działania niepożądanego w związku z podaniem przypadkowo dużych dawek w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, w związku ze zbyt wysoką szybkością wlewu dożylnego zgłoszonego jako przedawkowanie ani w związku z zastosowaniem dużych dawek skumulowanych. W badaniu PURSUIT było 9 pacjentów, którzy otrzymali dawki w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i/lub we wlewie dożylnym przekraczające dwukrotność dawki zalecanej bądź którzy uznani zostali przez badacza za pacjentów, u których doszło do przedawkowania. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło nadmierne krwawienie, choć u jednego pacjenta poddanego CABG stwierdzono umiarkowanie nasilone krwawienie. W szczególności, u żadnego ze wspomnianych pacjentów nie odnotowano krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Potencjalnie, przedawkowanie eptyfibatydu może prowadzić do krwawienia. Ze względu na krótki okres półtrwania i szybką eliminację eptyfibatydu jego działanie można szybko zatrzymać poprzez przerwanie wlewu dożylnego. W związku z powyższym, choć eptyfibatyd poddaje się dializie, jest mało prawdopodobne, aby zaistniała tego potrzeba.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki antytrombotyczne (leki hamujące agregację płytek krwi z wyłączeniem heparyny).  
Kod ATC: B01AC16.

#### Mechanizm działania

Eptyfibatyd — syntetyczny heptapeptyd cykliczny zawierający sześć aminokwasów, w tym jeden amid cysteiny i jedną resztę merkaptopropionylową (deaminocysteinyłową) — to inhibitor agregacji płytek krwi należący do grupy RGD-mimetyków (RGD = arginina-glicyna-asparaginan).

Eptyfibatyd w sposób odwracalny hamuje agregację płytek krwi poprzez niedopuszczanie do wiązania się z receptorem glikoproteinowym GP IIb/IIIa: fibrynogenu, czynnika von Willebranda oraz innych ligandów odpowiedzialnych za przyleganie.

#### Skutki działania farmakodynamicznego

Eptyfibatyd hamuje agregację płytek krwi w sposób proporcjonalny do dawki i stężenia, co wykazano podczas badań nad agregacją płytek krwi prowadzonych w warunkach *ex vivo* z użyciem adenosynodifosforanu (ADP) oraz innych czynników indukujących agregację płytek krwi. Działanie

eptyfibatydu stwierdzane jest natychmiast po podaniu dawki 180 mikrogramów/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Jeśli po wspomnianym szybkim wstrzyknięciu dożylnym zastosuje się ciągły wlew dożylny z szybkością wynoszącą 2,0 mikrogramów/kg mc./min, wówczas opisany schemat dawkowania wywołuje u ponad 80% pacjentów przekraczające 80% zahamowanie indukowanej przez ADP *ex vivo* agregacji płytek krwi przy fizjologicznych stężeniach wapnia.

Zahamowanie czynności płytek krwi było łatwe do odwrócenia, przy czym ich czynność powróciła do wartości wyjściowych (>50% agregacji płytek krwi) 4 godziny po przerwaniu wlewu ciągłego podawanego z szybkością 2,0 mikrogramów/kg mc./min. W wyniku oznaczenia *ex vivo* indukowanej przez ADP agregacji płytek krwi przy fizjologicznych stężeniach wapnia (gdzie antykoagulantem był chlorometyloketon D-feniloalanylo-L-prolilo-L-argininy) u pacjentów zgłaszających się do lekarza z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q stwierdzano proporcjonalne do stężenia zahamowanie agregacji przy wartości IC<sub>50</sub> (stężenie powodujące 50% zahamowanie) wynoszącej około 550 ng/ml i wartości IC<sub>80</sub> (stężenie powodujące 80% zahamowanie) wynoszącej około 1100 ng/ml.

Dane na temat hamowania czynności płytek krwi u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek są ograniczone. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) 100% zahamowanie uzyskiwano w 24. godzinie przy podawaniu dawki 2 mikrogramów/kg mc./min. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), którym poddawano 1 mikrogram/kg mc./min, 80% zahamowanie uzyskiwano u ponad 80% pacjentów w 24. godzinie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badanie PURSUIT*

Kluczowym badaniem klinicznym dotyczącym niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q było badanie PURSUIT. Badanie PURSUIT zostało przeprowadzone w 726 ośrodkach w 27 krajach i było to badanie randomizowane, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 10 948 pacjentów zgłaszających się do lekarza z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Do badania byli włączani tylko ci pacjenci, u których w poprzedzających 24 godzinach wystąpiło niedokrwienie mięśnia sercowego w spoczynku (trwające co najmniej 10 minut) i u których stwierdzono jedno z następujących dwóch zaburzeń:

- następujące zmiany w zakresie odcinka ST: obniżenie odcinka ST o ponad 0,5 mm przez mniej niż 30 minut albo utrzymujące się uniesienie odcinka ST o ponad 0,5 mm niewymagające leczenia reperfuzyjnego lub podawania leków trombolitycznych, odwrócenie załamka T (>1 mm),
- zwiększenie aktywności CK-MB.

Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy placebo, grupy otrzymującej eptyfibatyd w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w dawce 180 mikrogramów/kg mc., a następnie we wlewie dożylnym o szybkości 2,0 mikrograma/kg mc./min (schemat „180 + 2,0”), albo do grupy otrzymującej eptyfibatyd w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w dawce 180 mikrogramów/kg mc., a następnie we wlewie dożylnym o szybkości 1,3 mikrograma/kg mc./min (schemat „180 + 1,3”).

Wlew kontynuowano do wypisu pacjenta ze szpitala, do momentu rozpoczęcia pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przez maksymalnie 72 godziny — w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Jeśli pacjent był poddawany PCI, wówczas wlew eptyfibatydu kontynuowano przez 24 godziny po zabiegu, tak aby łączny czas trwania wlewu wyniósł maksymalnie 96 godzin.

Badanie w grupie leczonej wg schematu „180 + 1,3” przerwano po przeprowadzeniu zgodnie z protokołem analizy okresowej, kiedy okazało się, że w obu grupach poddawanych aktywnemu leczeniu częstość występowania krwawień jest podobna.

Pacjenci byli leczeni zgodnie z typowymi standardami postępowania obowiązującymi w ośrodku badawczym, w związku z czym częstość wykonywania koronarografii, PCI i CABG znacznie różniła się między poszczególnymi ośrodkami i między poszczególnymi krajami. Wśród uczestników badania PURSUIT 13% pacjentów było leczonych za pomocą PCI podczas wlewu eptyfibatydu, z czego około 50% pacjentów zostało poddanych stentowaniu; 87% pacjentów było leczonych farmakologicznie (czyli bez PCI w trakcie wlewu eptyfibatydu).

Zdecydowana większość pacjentów otrzymywała kwas acetylosalicylowy (w dawce 75-325 mg raz na dobę).

Heparyna niefrakcjonowana była podawana dożylnie lub podskórnie w zależności od uznania lekarza, przy czym najczęściej podawana była w schemacie obejmującym szybkie wstrzyknięcie dożylnie 5000 j., a następnie ciągły wlew dożylny z szybkością 1000 j./h. Zalecanym zakresem wartości docelowych APTT był zakres 50-70 sekund. Łącznie 1250 pacjentów przeszło PCI w ciągu pierwszych 72 godzin od randomizacji, przy czym wszyscy ci pacjenci otrzymywali dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w celu utrzymania czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT) w granicach 300-350 sekund.

Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu z dowolnej przyczyny lub nowego zawału mięśnia sercowego (co oceniała w warunkach ślepej próby komisja ds. zdarzeń klinicznych) w ciągu 30 dni od randomizacji. Za zawał mięśnia sercowego uważano w tym przypadku również bezobjawowe podwyższenie aktywności CK-MB lub pojawienie się nowego załamka Q.

W porównaniu z placebo eptyfibatyd stosowany wg schematu „180 + 2,0” prowadził do znamiennego obniżenia częstości występowania zdarzeń składających się na główny punkt końcowy (tabela 1); stwierdzono bowiem uniknięcie około 15 zdarzeń na 1000 pacjentów poddanych leczeniu.

<b>Tabela 1.</b>			
Częstość występowania zgonów lub ocenianego przez komisję ds. zdarzeń klinicznych zawału mięśnia sercowego (populacja pacjentów leczonych zgodnie z randomizacją)			
<b>Punkt czasowy</b>	<b>Placebo</b>	<b>Eptyfibatyd</b>	<b>p</b>
30. dzień	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3%)	0,034 <sup>a</sup>
a: Test chi-kwadrat Pearsona dla różnicy między placebo a eptyfibatydem.			

Spośród wymienionych wyżej dwóch zdarzeń składających się na główny punkt końcowy zdecydowanie najczęściej odnotowywano zawał mięśnia sercowego.

Zmniejszenie częstości występowania zdarzeń składających się na punkt końcowy u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd pojawiało się na wczesnym etapie leczenia (w ciągu pierwszych 72-96 godzin leczenia) i utrzymywało się przez 6 miesięcy, przy czym nie obserwowano istotnego wpływu na śmiertelność.

Największe prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z leczenia eptyfibatydem występuje u pacjentów narażonych na duże ryzyko rozwoju zawału mięśnia sercowego w ciągu pierwszych 3-4 dni od pojawienia się ostrych objawów dławicowych.

Według danych epidemiologicznych większa częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych była związana z obecnością pewnych czynników, np.:

- wieku,
- podwyższonej częstości akcji serca lub podwyższonego ciśnienia tętniczego,
- utrzymującego się lub nawracającego bólu niedokrwiennego serca,
- znacznych zmian w EKG (w szczególności zaburzeń w obrębie odcinka ST),
- podwyższonej aktywności enzymów wskaźnikowych lub markerów martwicy mięśnia sercowego (np. CK-MB, troponin),
- niewydolności serca.

Badanie PURSUIT zostało przeprowadzone w czasach, w których standardy postępowania w ostrych zespołach wieńcowych różniły się od obowiązujących obecnie pod względem stosowania pochodnych tienopirydyny i rutynowego stosowania stentów wewnątrzwieńcowych.

#### *Badanie ESPRIT*

Badanie ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy*) było badaniem randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 2064 pacjentów poddawanych zabiegowi PCI w trybie innym niż pilny i połączonym ze stentowaniem.

Wszyscy pacjenci zostali poddani standardowemu leczeniu i zostali zrandomizowani albo do grupy placebo, albo do grupy otrzymującej eptyfibatyd (2 szybkie wstrzyknięcia dożylnie 180 mikrogramów/kg mc., a następnie ciągły wlew dożylny do momentu wypisania ze szpitala lub przez maksymalnie 18-24 godziny).

Wraz z pierwszym szybkim wstrzyknięciem dożylnym rozpoczynano wlew, bezpośrednio przed zabiegiem PCI, natomiast drugie szybkie wstrzyknięcie dożylnie podawano 10 minut po pierwszym. Szybkość wlewu wynosiła 2,0 mikrograma/kg mc/min w przypadku pacjentów z kliresem kreatyniny nieprzekraczającym 175  $\mu\text{mol/l}$  oraz 1,0 mikrograma/kg mc/min w przypadku pacjentów z kliresem kreatyniny przekraczającym 175, lecz nieprzekraczającym 350  $\mu\text{mol/l}$ .

W grupie leczonej eptyfibatydem praktycznie wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy (99,7%), a 98,1% pacjentów otrzymywało pochodną tienopirydyny (95,4% otrzymywało klopidoogrel, a 2,7% — tyklopidynę). W dniu zabiegu PCI, przed cewnikowaniem, 53,2% pacjentów otrzymało pochodną tienopirydyny (52,7% otrzymało klopidoogrel, a 0,5% — tyklopidynę) — w większości przypadków w postaci dawki nasycającej (300 mg lub więcej). Grupa placebo była porównywalna (kwas acetylosalicylowy — 99,7%, klopidoogrel — 95,9%, a tyklopidyna — 2,6% pacjentów).

W badaniu ESPRIT używano uproszczonego schematu stosowania heparyny podczas zabiegu PCI, który to schemat obejmował początkowe podanie dawki 60 j./kg w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w celu uzyskania docelowej wartości ACT w granicach 200-300 sekund. Głównym punktem końcowym badania był zgon, zawał mięśnia sercowego, wykonanie pilnej rewaskularyzacji naczynia docelowego oraz zastosowanie ratunkowego leczenia antytrombotycznego z użyciem inhibitora GP IIb/IIIa w ciągu 48 godzin od randomizacji.

Zawał mięśnia sercowego rozpoznawany był na podstawie kryteriów laboratorium centralnego dotyczących aktywności CK-MB. Dla rozpoznania zawału mięśnia sercowego konieczne było co najmniej dwukrotne stwierdzenie w ciągu 24 godzin od wykonania zabiegu PCI aktywności CK-MB wynoszącej co najmniej trzykrotność górnej granicy normy; w związku z powyższym nie było potrzeby, aby rozpoznanie to potwierdzała komisja ds. zdarzeń klinicznych. Zawał mięśnia sercowego mógł być też zgłaszany po ocenie weryfikującej sprawozdania badacza dokonanej przez komisję bioetyczną.

Analiza pierwszorzedowego punktu końcowego [obejmujący cztery elementy: zgon, zawał mięśnia sercowego, wykonanie pilnej rewaskularyzacji naczynia docelowego oraz zastosowanie ratunkowego leczenia trombolitycznego w ciągu 48 godzin od randomizacji] wykazała w grupie otrzymującej eptyfibatyd względne zmniejszenie liczby tych zdarzeń o 37% i bezwzględne o 3,9 punktu procentowego w stosunku do grupy kontrolnej (6,6% wobec 10,5%,  $p = 0,0015$ ). Wyniki uzyskane w zakresie głównego punktu końcowego były przede wszystkim rezultatem zmniejszenia występowania zawału mięśnia sercowego rozpoznawanego na podstawie kryteriów enzymatycznych jako wczesne zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego po zabiegu PCI (80 na 92 zawałów w grupie placebo i 47 na 56 zawałów w grupie otrzymującej eptyfibatyd). Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne występowania opisanych zawałów mięśnia sercowego rozpoznawanych wyłącznie na podstawie kryteriów enzymatycznych.

Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do dwóch drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w 30. dniu: obejmującego trzy elementy — zgon, zawał mięśnia sercowego i wykonanie pilnej rewaskularyzacji naczynia docelowego, a także złożonego „ciężkiego” punktu końcowego obejmującego dwa elementy — zgon i zawał mięśnia sercowego.

Zmniejszenie częstości występowania zdarzeń składających się na punkty końcowe u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd pojawiało się na wczesnym etapie leczenia. Po tym okresie — do roku czasu — nie odnotowywano dalszego zwiększenia korzyści.

#### *Wydłużenie czasu krwawienia*

Podawanie eptyfibatydu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie we wlewie dożylnym prowadzi do wydłużenia czasu krwawienia o maksymalnie 5 razy. Wydłużenie czasu krwawienia jest łatwe do odwrócenia poprzez przerwanie wlewu, przy czym czas krwawienia wraca do wartości wyjściowych w ciągu około 6 godzin (zakres: 2-8 godzin). Eptyfibatyd podawany w monoterapii nie wywiera wymiernego wpływu na czas protrombinowy (PT) ani czas kaolinowo-kefalinowy (APTT).

#### *Badanie EARLY ACS*

Badanie EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) było badaniem porównującym wczesne rutynowe stosowanie eptyfibatydu ze stosowaniem placebo (z możliwością odroczonego warunkowego zastosowania eptyfibatydu w pracowni hemodynamicznej) w skojarzeniu z leczeniem antytrombotycznym (kwas acetylosalicylowy, heparyna niefrakcjonowana, bivalirudyna, fondaparinux lub heparyna niskocząsteczkowa) u pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST należących do grupy wysokiego ryzyka. Po okresie 12 do 96 godzin otrzymywania badanego leku pacjenci w ramach dalszego leczenia byli kwalifikowani do leczenia inwazyjnego. W wyniku kwalifikacji mogła zostać podjęta decyzja o dalszym leczeniu wyłącznie farmakologicznym, o wykonaniu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) albo o wykonaniu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). W badaniu tym — wbrew dawkowaniu zarejestrowanemu w Unii Europejskiej — przed rozpoczęciem ciągłego wlewu dożylnego podawano dwa szybkie wstrzyknięcia dożylna (w odstępie 10 minut).

Wczesne rutynowe stosowanie eptyfibatydu w populacji optymalnie leczonych, należących do grupy wysokiego ryzyka pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST, u których stosowano leczenie inwazyjne, nie prowadziło do statystycznie znamiennego zmniejszenia częstości występowania złożonego głównego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał mięśnia sercowego, nawrót niedokrwienia wymagający pilnej rewaskularyzacji i zastosowanie ratunkowego leczenia trombolitycznego w ciągu 96 godzin w porównaniu ze schematem odroczonego warunkowego zastosowania eptyfibatydu (9,3% w przypadku wczesnego rutynowego stosowania eptyfibatydu i 10,0% w przypadku odroczonego warunkowego stosowania eptyfibatydu; iloraz szans — 0,920; 95% CI: 0,802-1,055;  $p = 0,234$ ). Krwawienia ocenione jako ciężkie / zagrażające życiu wg klasyfikacji GUSTO występowały niezbyt często, a ich częstość występowania była porównywalna między badanymi grupami (0,8%). Częstość występowania krwawień umiarkowanych lub ciężkich / zagrażających życiu była większa w przypadku wczesnego rutynowego stosowania eptyfibatydu niż w przypadku odroczonego warunkowego stosowania eptyfibatydu (odpowiednio: 7,4% i 5,0%;  $p < 0,001$ ). Podobne różnice odnotowano w przypadku dużych krwotoków wg klasyfikacji TIMI [118 (2,5%) w przypadku wczesnego rutynowego stosowania eptyfibatydu i 83 (1,8%) w przypadku odroczonego warunkowego stosowania eptyfibatydu;  $p = 0,016$ ].

Nie wykazano żadnych statystycznie znamiennych korzyści z wczesnego rutynowego stosowania eptyfibatydu w podgrupie pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie ani w okresie leczenia wyłącznie farmakologicznego przed zabiegiem PCI lub CABG.

W analizie *post hoc* danych z badania EARLY ACS nie uzyskano rozstrzygających wyników dotyczących stosunku zagrożeń do korzyści u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Częstość występowania zdarzeń składających się na pierwszorzędowy punkt końcowy wyniosła 11,9% u pacjentów otrzymujących obniżoną dawkę eptyfibatydu (1 mikrogram/kg mc./min) i 11,2% u

pacjentów otrzymujących standardową dawkę eptyfibatydu (2 mikrogramy/kg mc./min) po wczesnym rutynowym jego stosowaniu. W przypadku odroczonego warunkowego stosowania eptyfibatydu częstość wspomnianych zdarzeń wyniosła 10,0% u pacjentów otrzymujących dawkę obniżoną i 11,5% u pacjentów otrzymujących dawkę standardową ( $p = 0,61$ ). Częstość występowania dużych krwawień wg klasyfikacji TIMI wyniosła 2,7 % u pacjentów otrzymujących obniżoną dawkę eptyfibatydu (1 mikrogram/kg mc./min) i 4,2% u pacjentów otrzymujących standardową dawkę eptyfibatydu (2 mikrogramy/kg mc./min) po wczesnym rutynowym jego stosowaniu ( $p = 0,36$ ). W przypadku odroczonego warunkowego stosowania eptyfibatydu częstość wspomnianych zdarzeń wyniosła 1,4% u pacjentów otrzymujących dawkę obniżoną i 2,0% u pacjentów otrzymujących dawkę standardową ( $p = 0,54$ ). Jeżeli chodzi o częstość występowania ciężkich krwawień wg klasyfikacji GUSTO, nie odnotowano istotniejszych różnic pomiędzy grupami.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Farmakokinetyka eptyfibatydu ma charakter liniowy i proporcjonalny do dawki w przypadku szybkich wstrzyknięć dożylnych dawek w zakresie od 90 do 250 mikrogramów/kg mc. i w przypadku wlewów dożylnych o szybkości w zakresie od 0,5 do 3,0 mikrogramów/kg mc./min. W przypadku wlewu dożylnego podawanego z szybkością 2,0 mikrogramów/kg mc./min zakres średnich stężeń eptyfibatydu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z chorobą wieńcową wynosi 1,5-2,2 mikrogramów/ml. Wartości te osiągnęte są w krótkim czasie, jeśli wlew dożylny poprzedzony jest szybkim wstrzyknięciem dożylnym dawki 180 mikrogramów/kg mc.

### Dystrybucja

Stopień wiązania eptyfibatydu z białkami osocza wynosi około 25%.

### Metabolizm

W tej samej populacji okres półtrwania w fazie eliminacji eptyfibatydu z osocza wynosi około 2,5 godziny, klirens osoczowy wynosi 55 do 80 ml/kg/h, a objętość dystrybucji wynosi około 185 do 260 ml/kg.

### Eliminacja

U zdrowych osobników wydalanie eptyfibatydu przez nerki stanowi około 50% całkowitego klirensu ustrojowego, przy czym około 50% wydalanej ilości jest wydalana w postaci niezmienionej. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) klirens eptyfibatydu jest obniżony o około 50%, a wartości stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym są w przybliżeniu dwukrotnie większe.

### Interakcje

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad interakcjami. W przeprowadzonym badaniu farmakokinetyki populacyjnej nie poczyniono jednak żadnych obserwacji, które mogłyby wskazywać na interakcje farmakokinetyczne między eptyfibatydem a następującymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi: amlodypiną, atenololem, atropiną, kaptoprylem, cefazoliną, diazepamem, digoksyną, diltiazemem, difenhydraminą, enalaprylem, fentanylem, furosemidem, heparyną, lidokainą, lizynoprylem, metoprololem, midazolamem, morfiną, nitratai, nifedypiną i warfaryną.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzone badania toksykologiczne dotyczące eptyfibatydu obejmują badania po podaniu dawki pojedynczej i badania po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach, badania dotyczące rozrodczości u szczurów i królików, badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*, a także badania dotyczące właściwości drażniących, nadwrażliwości i antygenowości. Nie odnotowano żadnych niespodziewanych działań toksycznych w przypadku związku o tym profilu farmakologicznym, a uzyskane wyniki pozwalały przewidzieć, jakie działanie będzie miał ten związek

w warunkach klinicznych i że głównym zdarzeniem niepożądanym przy jego stosowaniu będą zaburzenia krwotoczne. Nie stwierdzono, aby eptyfibatyd wywierał działanie genotoksyczne.

Badania teratogenności przeprowadzono, podając eptyfibatyd w ciągłym wlewie dożylnym ciężarnym samicom szczura w całkowitych dawkach dobowych sięgających 72 mg/kg mc./dobę (dawka stanowiąca około 4-krotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) oraz ciężarnym samicom królika w całkowitych dawkach dobowych sięgających 36 mg/kg mc./dobę (dawka stanowiąca około 4-krotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała). W badaniach tych nie wykazano żadnych cech mogących świadczyć o upośledzeniu płodności przez eptyfibatyd bądź szkodliwym działaniu eptyfibatydu na płód. Brak badań rozrodczości przeprowadzonych na gatunkach zwierząt, u których eptyfibatyd wykazuje podobną aktywność farmakologiczną co u ludzi. Badania te nie są zatem odpowiednimi badaniami do oceny toksycznego wpływu eptyfibatydu na rozrodczość (patrz punkt 4.6).

Właściwości rakotwórczych eptyfibatydu nie oceniano w badaniach długookresowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Eptyfibatyd wykazuje niezgodność z furosemidem.

Wobec nieprzeprowadzenia badań zgodności farmaceutycznej produktu leczniczego Eptifibatide Mylan nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem produktów leczniczych wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem fiolki: 18 miesięcy

Po rozcieńczeniu:

Trwałość chemiczna i fizyczna została wykazana dla okresu 24 godzin przy przechowywaniu w temperaturze 25°C oraz w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia — o ile metoda rozcieńczenia wyklucza skażenie mikrobiologiczne — produkt powinien zostać wykorzystany natychmiast po otwarciu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

Po otwarciu fiolki: zużyć natychmiast.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2-8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Ochrona przed światłem podczas podawania roztworu eptyfibatydu nie jest jednak konieczna.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki o pojemności 100 ml wykonane z bezbarwnego szkła typu I zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej pokrytej warstwą „omniflex” o średnicy 20 mm z różowym, aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off” o średnicy 20 mm.

Opakowania zawierają po 1 fiolece.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Z badań nad zgodnością fizyczną i chemiczną wynika, że eptyfibatyd można podawać przez linię dożylną z siarczanem atropiny, dobutaminą, heparyną, lidokainą, meperydyną, metoprololem, midazolamem, morfiną, nitrogliceryną, tkankowym aktywatorem plazminogenu i werapamilem. Eptyfibatyd wykazuje zgodność z 0,9% roztworem chlorku sodu w postaci przeznaczonej do wlewów dożylnych i z 5% glukozą w produkcie leczniczym Normosol R z chlorkiem potasu lub bez niego. Informacje szczegółowe na temat składu produktu leczniczego Normosol R podano w odnoszącej się do niego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt leczniczy przeznaczony tylko do jednorazowego stosowania.

Badania zgodności fizjologicznej przeprowadzono przy stężeniu wynoszącym 0,2 mg/ml przez 96 godzin w temperaturach 2-8°C oraz 25°C.

Przed użyciem zawartość fiołki poddać ocenie wzrokowej. Nie stosować, jeśli stwierdzi się obecność cząstek stałych lub zmianę barwy. Ochrona przed światłem podczas podawania roztworu eptyfibatydu nie jest konieczna.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21651

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

09/01/2014

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2015

