

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPTİCARD 20mg/10ml İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ml çözelti 2 mg eptifibatid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit (pH ayarı için) y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EPTİCARD, asetilsalisilik asit (ASA) ve fraksiyone olmayan heparin ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

EPTİCARD, stabil olmayan anjina veya Q dalgasız miyokard infarktüsü gözlenen, en son göğüs ağrısı 24 saat içerisinde gerçekleşen ve elektrokardiyografi (EKG) değişikliği ve/veya yüksek düzeyde kardiyak enzimleri gözlenen yetişkinlerde erken dönem akut miyokard infarktüsün önlenmesi için endikedir.

EPTİCARD, akut anjina semptomlarının başlangıcından sonra ilk 3-4 gün içerisinde miyokard infarktüsü gelişme riski yüksek olan, örneğin erken Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) geçirmesi muhtemel hastalarda endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ürün sadece hastane kullanımı içindir. Akut koroner sendromların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

EPTİCARD 20mg/10ml İ.V. enjeksiyonluk çözelti, EPTİCARD 75mg/100ml I.V. infüzyon çözeltisi ile birlikte kullanılmalıdır.

Heparin ile eş zamanlı uygulaması önerilir (bkz. bölüm 4.4. Heparin uygulaması) ancak, heparin kullanıma bağlı trombositopeni hikayesi olanlarda kontrendikedir. Kullanımının kontrendike olmadığı durumlarda koroner sendromlu hastaların standart tedavisinin bir parçası olarak asetilsalisilik asit ile eş zamanlı kullanımı önerilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Stabil olmayan anjina (SOA) veya Q dalgasız miyokard infarktüsü (QdMI) gözlenen yetişkinler (≥ 18 yaş)

Tanı konulduktan sonra en kısa sürede uygulanması tavsiye edilen doz 180 µg/kg intravenöz bolusu takiben koroner arter baypas greft (KABG) operasyonu başlayana veya hastaneden taburcu olana kadar (hangisi önce gerçekleşir ise) yaklaşık 72 saat için 2 µg/kg/dk sürekli infüzyondur. Eğer eptifibatid tedavisi sırasında Perkütan Koroner Girişim (PKG) uygulanır ise toplamda maksimum 96 saat tedavi süresi olacak şekilde PKG sonrası 20-24 saat için infüzyona devam edilir.

Acil veya yarı-elektif cerrahi müdahale

Eğer eptifibatid tedavisi süresince hasta için acil veya zorunlu kalp ameliyatı uygulanması gerekiyor ise infüzyon hemen sona erdirilir. Eğer hasta için yarı-elektif cerrahi müdahale gerekiyor ise trombosit fonksiyonunun normale dönmesi için zaman tanımak adına eptifibatid tedavisine uygun bir zamanda son verilmelidir.

Uygulama şekli:

Eptifibatid tedavisine intravenöz bolus uygulama ile başlanır ve ardından sürekli infüzyon ile devam edilir (bkz bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≥ 30 - < 50 ml/dk) 180 $\mu\text{g/kg}$ intravenöz bolus dozu takiben tedavi süresince 1.0 $\mu\text{g/kg/dk}$ sürekli infüzyon dozu uygulanmalıdır. Bu öneri farmakodinamik ve farmakokinetik verilere dayanmaktadır. Ancak mevcut klinik bulgular bu doz değişikliğinin her zaman yararlı olduğunu desteklememiştir. (bkz. bölüm 5.1). Daha şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim çok sınırlıdır. Koagülasyonu (pıhtılaşma) etkileyebileceğinden karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 Protrombin zamanı). Klinik açıdan anlamlı karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve 18 yaşından küçük ergenlerde kullanılması güvenlilik ve etkililik ile ilgili verilerin eksikliği nedeni ile tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik farmakoloji çalışmalarında koroner arter hastalığı olan yaşlı bireylere genç bireylere uygulanan doz ile aynı doz uygulandığında daha yüksek plazma seviyeleri ve daha düşük toplam vücut klirensi gözlenmiştir. 75 yaşın üzerinde daha düşük kiloya sahip hastalar için (< 50 kg) veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

EPTİCARD aşağıdaki durumlardan herhangi birinin bulunduğu hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır:

- Etkin madde veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan,
- Tedaviden önceki 30 gün içerisinde gastrointestinal kanama, büyük genitoüriner kanama veya diğer aktif anormal kanama belirtisi olan,
- 30 gün içerisinde inme geçmişi veya herhangi bir hemorajik inme geçmişi olan,
- Bilinen intrakranial hastalık geçmişi (neoplazma, arteriovenöz malformasyon, anevrizma) olan,
- Son 6 hafta içerisinde majör cerrahi operasyon veya şiddetli travma geçiren,
- Kanamaya yatkınlığı olan,
- Trombositopenisi (< 100.000 hücre/mm³) olan,
- Protrombin zamanı 1,2’den küçük ($> 1,2$ ya da Uluslararası Normalize Oran (INR) 2,0’a eşit veya küçük ($\geq 2,0$) olan,
- Şiddetli hipertansiyonu (antihipertansif tedavide sistolik kan basıncı > 200 mm Hg veya diyastolik kan basıncı > 110 mm Hg) olan,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatin klirensi < 30 ml/dk) veya diyalize bağımlılığı olan,
- Klinik olarak anlamlı karaciğer yetmezliği olan,
- Eş zamanlı veya planlanan başka bir parenteral glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörü kullanan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanamama

EPTİCARD trombosit agregasyonu inhibisyonu yolu ile etki eden antitrombotik bir ajandır. Bu nedenle, tedavi süresince hasta kanama endikasyonları için dikkatlice izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8). Kadınlar, yaşlılar, düşük vücut ağırlığına sahip hastalar veya orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi $>30 - <50$ ml/dk) hastalarda kanama riski olabilir. Kanama açısından bu hastaların yakından izlenmesi gereklidir.

Erken dönem akut koroner sendromunda gerçekleştirilen çalışmada görüldüğü gibi kanama riskinde artış, erken eptifibatid uygulanan (örn. tanı sırasında) hastalarda da gözlenebilir (perkütan koroner girişiminin (PKG) hemen öncesinde kullanılması ile kıyaslandığında).

AB'de onaylanmış pozolojinin aksine, bu çalışmada tüm hastalara infüzyondan önce çift bolus uygulanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

Perkütan arteriyel işlem uygulanan hastalarda kanama en yaygın olarak arteriyel giriş yerinde gözlenmektedir. Tüm potansiyel kanama bölgeleri (örn. kateter yerleştirme yerleri; arteriyel, venöz veya iğne giriş yerleri; insizyon yerleri; gastrointestinal ve genitoüriner yolları) dikkatle izlenmelidir. Merkezi ve periferik sinir sistemi ve retroperitoneal bölgeler gibi diğer potansiyel kanama bölgeleri de dikkatle izlenmelidir.

EPTİCARD platelet agregasyonunu inhibe ettiğinden, tiklopidin, klopidogrel, trombolitikler, oral antikoagülanlar, dekstran solüsyonları, adenozin, sülfipirazon, prostasiklin, non-steroid anti-inflamatuar ajanlar ya da dipridamol de dahil hemostazı etkileyen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı zaman çok dikkatli olunması gerekmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Eptifibatid ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile ilgili deneyim yoktur.

Trombolitik tedavinin, genel olarak endike olduğu (örn. yeni patolojik Q-dalgaları veya ST-segment yükselmesi veya EKG'de sol dal bloğu ile akut transmural miyokard infarktüsü) hastaların eptifibatid ile tedavisinde sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu nedenle bu durumlarda EPTİCARD kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Eğer trombotik tedavi gerektiren bir durum ortaya çıkarsa veya hastanın acilen KABG operasyonu geçirmesi gerekirse veya intraaortik balon pompası uygulaması gereksinimi olursa EPTİCARD infüzyonu hemen durdurulmalıdır.

Basınç ile kontrol edilemeyen ciddi bir kanama durumunda EPTİCARD infüzyonu ve varsa birlikte verilen fraksiyonel olmayan heparin derhal durdurulmalıdır.

Arteriyel işlemler

Eptifibatid ile tedavi sırasında kanama oranlarında, özellikle kateter kılıfın uygulandığı femoral arter bölgesinde, önemli bir artış olmaktadır. Sadece femoral arter anterior (ön) duvarının delindiğinden emin olmak için özen gösterilmelidir. Arteriyel kılıflar koagülasyon normale döndüğü zaman [(örn. aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) 180 saniyeden az olduğunda

(genellikle heparin kesildikten 2-6 saat sonra)] çıkarılabilir. Giriş kılıfı çıkarıldıktan sonra, hemostaz yakın gözetim altında dikkatle sağlanmalıdır.

GP IIb/IIIa inhibitörlerine bağlı trombositopeni ve immünojenisite

Eptifibatid trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir, ancak trombositlerin canlılığına etki ettiği görülmemiştir. Klinik çalışmalarda gösterildiği gibi trombositopeni sıklığı düşük olup eptifibatid veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir. Akut derin trombositopeni dahil trombositopeni pazarlama sonrası eptifibatid uygulamasında izlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

İmmün ve/veya immün olmayan yollarla eptifibatidin trombositopeniye neden olabileceği mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, eptifibatid tarafından meşgul edilen GPIIb/IIIa olarak bilinen antikörlerin eptifibatid tarafından işgali eptifibatid tedavisiyle ilgili önerilen immün aracılıklı mekanizma ile ilişkilendirilmiştir. GPIIb/IIIa inhibitörüne ilk kez maruziyetten sonra trombositopeni oluşması antikörlerin bazı normal bireylerde doğal olarak mevcut olmasıyla açıklanabilir.

İmmün kaynaklı trombositopeni tepkiler ile ilişkili olabileceğinden, herhangi bir GP IIb/IIIa ligand-mimetik madde ile tekrarlanan ekspozürün (abciximab veya eptifibatid gibi) veya GPIIb/IIIa inhibitörüne yönelik ilk ekspozürün izlenmesi gereklidir. Yani platelet sayımları tedaviden önce, uygulamadan sonra 6 saat içinde, terapi süresince günde en az bir kez beklenmedik kanama eğilimlerinin klinik belirtileri görüldüğünde hemen gözlenmelidir.

Eğer platelet sayısının $<100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü gözlemlenirse veya akut derin trombositopeni gözlenirse eptifibatid, heparin ve klopidogrel dahil bilinen ya da şüphelenilen trombositopenik etkisi olan bütün ilaçların hemen kesilmesi düşünülmelidir. Trombosit transfüzyonu kullanma kararı bireysel bazda alınan klinik kararlara dayandırılmalıdır.

Diğer parenteral GP IIb/IIIa inhibitörleriyle immün aracılı trombositopeni geçmişi olan hastalarda eptifibatid kullanımı ile ilgili veri yoktur. Bu nedenle geçmişte GP IIb/IIIa inhibitörleri ile immün aracılı trombositopeni deneyimi olan hastalarda eptifibatid uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Heparin uygulaması

Heparin uygulaması bir kontrendikasyon (heparin kullanımına bağlı trombositopeni geçmişi gibi) olmadığı sürece önerilmektedir.

SOA/QdMI: Ağırlığı 70 kg veya üzerinde olan hastalar için 5,000 birim bolus dozu takiben 1,000 birim/saat sürekli intravenöz infüzyon uygulanması önerilir. Ağırlığı 70 kg altında olan hastalar için 60 birim/kg bolus dozu takiben 12 birim/kg/saat infüzyon önerilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) değerini 50 ve 70 saniye arasında tutmak için izlenmelidir, 70 saniyenin üzerinde kanama riski artabilir.

Eğer SOA/QdMI ortamında PKG uygulanacaksa, 300-350 saniye arasında bir değer sağlamak için aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) izlenmelidir. Eğer APZ 300 saniyeyi geçerse heparin uygulaması durdurulur ve APZ 300 saniyenin altına düşene kadar uygulamaya devam edilmez.

Laboratuvar değerlerinin izlenmesi

EPTİCARD infüzyonundan önce, var olan hemostatik anomalileri tespit etmek için aşağıdaki laboratuvar testlerinin yapılması önerilmektedir: protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ, serum kreatinin, trombosit sayımı, hemoglobin ve hematokrit değeri. Hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayımı tedavi başladıktan sonraki 6 saat içerisinde ve sonrasında tedavi süresince günde en az bir defa (veya belirgin azalmaya dair bulgu varsa daha sık) izlenmelidir. Eğer platelet sayısının $100.000/mm^3$ 'n altına düştüğü gözlemlenirse psdotrombositopeniyi önlemek için takip eden trombosit sayımlarının yapılması gerekmektedir. Fraksiyone olmayan heparin durdurulur. PKG operasyonu geçirecek hastalarda ayrıca APZ lmlenmektedir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Őekilleri

Varfarin ve dipiridamol

Eptifibatid, varfarin ve dipiridamol ile birlikte kullanıldığında majör ve minör kanama riskini artırmadığı gözlenmiştir. Protrombin zamanı (PZ) > 14,5 saniye olan ve eptifibatid ile tedavi edilen hastalarda varfarin eş zamanlı alındığında kanama riskinde bir artış olmadığı gözlenmiştir.

Eptifibatid ve trombolitik ajanlar

Trombolitik ajan uygulanan hastalarda eptifibatid kullanımı hakkındaki veriler kısıtlıdır. Eptifibatidin PKG veya akut miyokard infarktüsü çalışmasında plazminojen aktivatörü ile ilişkili majör veya minör kanama riskini artırdığına dair tutarlı bir kanıt yoktur. Akut miyokard infarktüsü çalışmasında streptokinaz ile birlikte uygulandığında eptifibatidin kanama riskini artırdığı görülmüştür. Akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü çalışmasında eş zamanlı uygulandığında azaltılmış doz tenekteplaz ve eptifibatid kombinasyonu, plasebo ve eptifibatide ile kıyaslandığında anlamlı derecede majör ve minör kanama riskini artırmıştır.

181 hastanın dâhil olduğu akut miyokard infarktüsü çalışmasında eptifibatid (180 µg/kg bolus enjeksiyonunu takiben yaklaşık 72 saat için 2 µg/kg/dk infüzyon dozunda) streptokinaz (1,5 milyon birim/60 dakika) ile eş zamanlı uygulanmıştır. Çalışılan en yüksek infüzyon hızlarında (1,3 µg/kg/dk ve 2,0 µg/kg/dk), streptokinaz yalnız verildiğinde görülen insidans ile karşılaştırıldığında kanama ve kan transfüzyonu insidansındaki artış eptifibatid ile ilişkili bulunmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmasına rastlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EPTİCARD'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ve doğum kontrolü üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur. EPTİCARD kullanılırken herhangi bir doğum kontrol yönteminin kullanılmasının gerekli olup olmadığına ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

Gebelik dönemi

Eptifibatid için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EPTİCARD çok gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Eptifibatidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tedavi süresince emzirmenin durdurulması tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi ve erkek sıçanların üreme performansı üzerinde sürekli intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan toplam yaklaşık 72 mg/kg/gün dozunda (insanda vücut yüzey alanı bazında önerilen günlük dozun yaklaşık 4 katı) eptifibatidin üreme üzerine hiçbir etkisi olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EPTİCARD sadece hastanede tedavi edilen hastalarda kullanılmak üzere tasarlandığı için bu bölüm geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Eptifibatid ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonların çoğu genellikle bu hasta popülasyonunda gözlenen kanama veya kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir.

Klinik araştırmalar

Veri kaynakları iki faz III klinik çalışması (PURSUIT ve ESPRIT) dâhil advers reaksiyon sıklığını belirlemek için kullanılmıştır. Bu çalışmalar aşağıda kısaca açıklanmaktadır.

PURSUIT: Stabil olmayan anjina veya Q dalgasız miyokard infarktüsü geçiren hastalarda mortalite ve miyokardiyal (re)infarktüsü azaltmak için eptifibatide karşı plasebo etkinliği ve güvenliğinin randomize, çift-kör değerlendirmesidir.

ESPRIT: Stent implantasyonu ile acil olmayan perkütan koroner girişim (PKG) uygulanması planlanan hastalarda eptifibatid tedavisinin güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek için çift-kör, çok merkezli, randomize, paralel gruplu, plasebo-kontrollü bir çalışmadır.

PURSUIT çalışmasında kanamalı ve kanama olmayan olaylar 30 günlük ziyaret için hastaneye gelen hastalardan toplanmıştır. ESPRIT çalışmasında kanamalı olaylar 48 saatte ve kanamasız olaylar 30 günde rapor edilmiştir.

Miyokard İnfarktüsünde tromboliz kanama kriterleri, major ve minor kanamanın insidansını kategorize etmek için PURSUIT ve ESPRIT çalışmalarının her ikisinde kullanılmış, PURSUIT verileri 30 gün içinde toplanmış, ESPRIT verileri ise 48 saat içinde ve taburcu olma ile sınırlandırılmıştır.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Bunlar plasebo oranlarını dikkate almadan yapılan mutlak raporlandırma sıklıklarıdır. Belirli bir advers reaksiyon için, eğer veri hem PURSUIT hem de ESPRIT için mevcutsa advers reaksiyon sıklığını belirlemek için rapor edilen en yüksek insidans kullanılmıştır.

Nedenselliğin tüm advers reaksiyonlar için belirlenmediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Kanamama (femoral arter girişı, KABG ile ilgili, gastrointestinal, genitoüriner, retroperitoneal, intrakranial, hematemez, hematüri, oral/orofaringeal, hemoglobinin/hematokrit azalmış vb. dahil majör ve minör kanama)
Yaygın olmayan	Trombositopeni
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Serebral iskemi

Kardiyak hastalıkları	
Yaygın	Kardiyak arrest (kalp durması), ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, atriyoventriküler blok, atriyal fibrilasyon
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Şok, hipotansiyon, flebit

Kardiyak arrest, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, hipotansiyon ve şok, PURSUIT çalışmasında çok yaygın rapor edilen rahatsızlıklar, alta yatan hastalığa bağlı olaylardır.

Eptifibatid uygulaması TIMI çalışma grubunun kriterlerine göre sınıflandırılmış majör ve minör kanama artışları ile ilişkilidir. Önerilen terapötik dozda, yaklaşık 11.000 hastayı kapsayan PURSUIT çalışmasında uygulandığı gibi, kanama eptifibatid tedavisi sırasında en sık karşılaşılan komplikasyon olmuştur. En sık görülen kanama komplikasyonları, kardiyak invaziv girişimler ile ilişkili bulunmuştur (koroner arter baypas greft (KABG) ile ilişkili veya femoral arter giriş yerinde).

Minör kanama PURSUIT çalışmasında spontan makroskopik hematüri, spontan hematemez, 3 g/dl'den fazla hemoglobinin azalması olan kan kaybı ya da bir kanama bölgesi tespit edilmeksizin en az 4 g/dl'lik hemoglobinin azalması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada Eptifibatid ile tedavi sırasında, minör kanama çok yaygın bir komplikasyon olmuştur (Eptifibatid için > 1/10 veya % 13,1'e karşı plasebo için % 7,6). Kanama olayları PKG uygulanırken zaman eş zamanlı heparin alan hastalarda APZ 350 saniyeyi aştığında daha sık gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 Heparin uygulaması).

Majör kanama PURSUIT çalışmasında intrakraniyal hemoraji veya hemoglobinin miktarında oluşan 5 g/dl'den fazla düşüş olarak tanımlanmıştır. Majör kanama da çok yaygın bir komplikasyondur ve PURSUIT çalışmasında plasebodan daha sık eptifibatid ile rapor edilmiştir (\geq 1/10 veya % 10,8'e karşı % 9,3) ancak çalışmaya dahil olduktan sonra 30 gün içerisinde KABG operasyonu geçirmemiş hastaların büyük çoğunluğunda seyrek olarak gözlenmiştir. KABG operasyonu geçiren hastalarda kanama insidansı plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında eptifibatid tarafından artırılmamıştır. PKG uygulanan

hastaların alt grubunda, majör kanama sık gözlenmiştir (eptifibatid tedavisi gören hastaların % 9,7'si iken plasebo ile tedavi gören hastaların % 4,6'sı).

Eptifibatid ile oluşan şiddetli veya hayati tehlike oluşturan kanama olaylarının insidansı plaseboya (% 1,1) göre % 1,9 oranındadır. Kan transfüzyonu ihtiyacı eptifibatid tedavisi sırasında bir miktar artmıştır (plaseboya (%9,3) karşı %11,8).

Eptifibatid tedavisi sırasındaki değişiklikler onun bilinen farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır (örn. platelet agregasyonu inhibisyonu). Bu nedenle, kanama ile ilişkili laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler (örn. kanama zamanı) yaygın ve beklenen değişikliklerdir. Eptifibatid ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında karaciğer fonksiyonu (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalin fosfataz) veya renal fonksiyon (serum kreatinin, kan üre nitrojeni) için belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Fatal kanama (çoğunluğu merkezi ve periferik sinir sistemi bozuklukları kapsayan: serebral veya intrakranial hemorajiler); pulmoner hemoraji, akut derin trombositopeni, hematom
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Anafilaktik reaksiyonlar
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok seyrek	Döküntü, ürtiker gibi uygulama alanı bozuklukları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda eptifibatid doz aşımıyla ilgili olarak bildirilen veriler son derece sınırlıdır. Doz aşımı ya da yüksek kümülatif doz olarak bildirilmiş kazara yüksek bolus dozu uygulanması, hızlı infüzyon uygulaması ile ilişkili şiddetli advers reaksiyon belirtisi yoktur.

PURSUIT çalışmasında tavsiye edilen dozun iki katından fazla bolus/infüzyon dozu alan veya aşırı doz alımı için araştırmacı olarak tanımlanan 9 hasta vardır. Koroner arter baypas greft operasyonu uygulanan bir hastada orta dereceli kanama olmasına rağmen bu hastaların hiçbirinde aşırı kanama olmamıştır. Spesifik olarak, hiçbir hasta intrakranial kanama yaşamamıştır.

Potansiyel olarak, aşırı dozda eptifibatid kanamaya neden olabilir. Kısa yarılanma ömrü ve hızlı klirensi nedeniyle, eptifibatid aktivitesi infüzyonun kesilmesi ile kolayca durduruluyor olabilir. Bu yüzden eptifibatid diyaliz edilebilmesine rağmen diyalize ihtiyaç duyulmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Platelet agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC16

Etki mekanizması

Eptifibatid, bir sistein amid ve bir merkaptopropiyonil (desamino sisteinil) grubu dahil olmak üzere 6 amino asit içeren sentetik bir siklik heptapeptit, bir platelet agregasyon inhibitörüdür ve RGD (arjinin-glisin-aspartik asit) mimetikleri sınıfına dahildir.

Eptifibatid fibrinojen, von Willebrand faktörü ve diğer adeziv ligandlarının glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasını önleyerek, geri dönüşümlü olarak platelet agregasyonunu inhibe etmektedir.

Farmakodinamik etkiler

Eptifibatid adenosin difosfat (ADP) ve diğer agonistler ile indüklenen platelet agregasyonunu *ex vivo* olarak doz ve konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe eder. Eptifibatidin etkisi 180 µg/kg intravenöz bolus uygulamasından hemen sonra görülmektedir. Bu uygulamayı 2 µg/kg/dk sürekli infüzyon takip ettiği zaman hastaların % 80'den fazlasında fizyolojik kalsiyum konsantrasyonlarında, ADP ile indüklenen *ex vivo* platelet agregasyonunun en az %80 oranında inhibisyonu sağlanmaktadır.

2,0 µg/kg/dk sürekli infüzyonu durdurduktan 4 saat sonra platelet fonksiyonunun bazal duruma dönüşü ile platelet inhibisyonu kolayca tersine dönmüştür. Stabil olmayan anjina ve Q-Dalgasız Miyokard İnfarktüsü olan hastaların fizyolojik kalsiyum konsantrasyonlarında (D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin klorometil keton antikoagülan) ADP ile indüklenen *ex vivo* platelet agregasyon ölçümleri yaklaşık 550 ng/ml IC₅₀ (% 50 inhibisyon konsantrasyonu) ve yaklaşık 1.100 ng/ml IC₈₀ (% 80 inhibisyon konsantrasyonu) ile konsantrasyona bağlı inhibisyon göstermiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda platelet inhibisyonu ile ilgili olarak sınırlı veri bulunmaktadır. Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 30–50 ml/dk) olan hastalarda % 100 inhibisyona 2 µg/kg/dk doz uygulamasını takiben 24 saat sonra ulaşılmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olan hastalara 1 µg/kg/dk doz uygulanması durumunda, 24 saatte içerisinde hastaların % 80'inden fazlasında % 80 inhibisyona ulaşılmıştır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

PURSUIT çalışması

Stabil olmayan anjina (SOA)/Q dalgasız miyokard infarktüsü (QdMI) için yürütülen asıl klinik çalışma PURSUIT çalışmasıdır. Bu çalışma, UA veya NQMI ile başvuran 10.948 hasta üzerinde 726-merkezde, 27 ülkede, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü olarak yürütülmüştür. Bu çalışmalara sadece son 24 saat içinde dinlenme halindeyken (≥ 10 dakika) kardiyak iskemi geçiren ve aşağıda belirtilen özellikler gözlenen hastalar dahil edilmiştir:

- ST-segment değişiklikleri: 30 dakikadan az ST depresyonu $> 0,5$ mm ya da reperfüzyon tedavisi veya trombolitik ajanlar gerektirmeyen kalıcı ST elevasyonu $> 0,5$ mm, T dalga negatifliği (> 1 mm) olan hastalar,
- veya artan CK-MB (kreatinin kinaz-MB) gözlenen hastalar.

Hastalar ya plasebo, eptifibatid 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolusu takiben 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon (180/2,0) ya da 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolusu takiben 1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon (180/1,3) doz uygulaması ile randomize edilmiştir.

İnfüzyona hasta taburcu olana kadar, koroner arter baypas greft (KABG) operasyon zamanına kadar veya yaklaşık 72 saat için (hangisi daha önce gerçekleşiyse) devam etmiştir. Eğer PKG gerçekleştirildiyse, eptifibatid infüzyonuna uygulamadan sonra 24 saat için devam edilmiştir (yaklaşık 96 saatlik infüzyon süresini hesaba katarak).

Protokolde önceden belirtildiği gibi iki aktif tedavi kolu benzer kanama insidansına sahip olduğu için interim (ara) analizden sonra 180/1,3 kolu durdurulmuştur.

Hastalar araştırma merkezi olağan standartlarına göre tedavi edilmiştir; bu nedenle anjiyografi frekansları, PKG ve KABG bölgeden bölgeye ve ilden ile geniş çapta farklılık göstermiştir. PURSUIT çalışmasında yer alan yaklaşık % 50'sine intrakoroner stent uygulanan % 13 oranında hasta eptifibatid infüzyonu süresince PKG ile tedavi edilmiştir ve geri kalan, eptifibatid infüzyonu süresince PKG uygulanmayan, % 87 oranında hasta medikal yolla tedavi edilmiştir.

Hastaların büyük bir çoğunluğuna asetilsalisilik asit (günde bir kez 75-325 mg) verilmiştir. Fraksiyone olmayan heparin doktorların kararına bağlı intravenöz veya subkutan yolla yaygın olarak 5.000 birim intravenöz bolusu takiben 1.000 birim/saat sürekli infüzyon şeklinde

uygulanmıştır. 50-70 saniyelik bir hedef aKTS önerilmiştir. Randomizasyondan sonra 72 saat içerisinde toplam 1.250 hastaya PKG uygulanmıştır bu durumda aktive pıhtılaşma zamanını (APZ) 300-350 saniye tutmak için hastalara intravenöz yolla fraksiyone olmayan heparin uygulanmıştır.

Çalışmanın primer (birincil) sonlanım noktası 30 günlük randomizasyon süresi içerisinde gerçekleşen herhangi bir nedenle meydana gelen ölüm veya yeni bir miyokard infarktüsü (Mİ) (Kör Klinik Olaylar Komitesi tarafından değerlendirilmiş) olmuştur. Mİ komponenti, kreatin kinaz, MB artışı veya yeni Q dalgası ile enzimatik tanımlanabilir.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 180/2,0 olarak uygulanan eptifibatid primer sonlanım olaylarının insidansını anlamlı derecede azaltmaktadır (Tablo 1.): bu tedavi edilen 1.000 hasta için kaçınılması gereken yaklaşık 15 vakayı temsil etmektedir:

Tablo 1. Ölüm/Klinik Olaylar Komitesi (KOK) tarafından değerlendirilmiş Mİ İnsidansı (<<Randomize olarak tedavi edilmiş>> popülasyonlar)

Süre	Plasebo	Eptifibatid	p-Değeri
30 gün	743/4.697 (%15,8)	667/4.680 (%14,3)	0,034 ^a
a: Plasebo ve eptifibatid arasındaki farkın Pearson ki-kare testi			

Primer sonlanım noktasına ilişkin sonuçlar esas olarak miyokard infarktüsüne bağlanmıştır.

Tedavi sırasında eptifibatid uygulanan hastalarda sonlanım olayları insidansındaki azalma erken ortaya çıkmıştır (ilk 72-96 saat içinde) ve bu azalma mortalite üzerinde herhangi bir belirgin etki olmaksızın 6 ay boyunca korunmuştur.

EPTİCARD, akut anjina semptomlarının başlangıcından sonra ilk 3-4 gün içerisinde miyokard infarktüsü geliştirme riski yüksek olan hastalarda endikedir.

Epidemiyolojik bulgulara göre kardiyovasküler olayların daha yüksek insidansı belirli göstergeler ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin;

- Yaş

- Yüksek kalp hızı veya kan basıncı
- Kalıcı veya tekrarlayan iskemik kardiyak ağrı
- Belirgin EKG değişiklikleri (özellikle ST segment anomalileri)
- Yükselmiş kardiyak enzimler veya işaretler (marker) (ör. kreatin kinaz – MB, troponinler)
- Kalp yetmezliği

PURSUIT, akut koroner sendrom yönetimi bakım standardı tienopiridin kullanımı ve intrakoroner stentlerin rutin kullanımı açısından günümüzde olduğundan farklı olduğunda uygulanmıştır.

ESPRIT çalışması

ESPRIT (Eptifibatid tedavisi ile platelet IIb/IIIa reseptörü artırılmış baskılanması); intrakoroner stent ile uygulanan acil olmayan PKG için çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmadır (n= 2.064).

Bütün hastalara rutin standart bakım uygulanmıştır ve hastalar plasebo veya eptifibatide randomize edilmiştir (180 µg/kg dozlar halinde 2 bolus doz ve hastaneden taburcu oluncaya veya maksimum 18-24 saatlik bir süre kadar sürekli infüzyon).

İlk bolus ve infüzyona PKG'den önce aynı anda başlamıştır ve ilk bolustan 10 dakika sonra ikinci bolus uygulanmıştır. İnfüzyon oranı serum kreatininin ≤ 175 µmol/l olan hastalar için 2,0 µg/kg/dk veya serum kreatininin $> 175 - 350$ µmol/l olan hastalar için 1,0 µg/kg/dakikadır.

Çalışmanın eptifibatid kolunda hemen hemen bütün hastalara aspirin (% 99,7) ve tienopiridin (% 98,1) (% 95,4'ünde klopidogrel ve % 2,7'sinde tiklopidin) verilmiştir. PKG uygulanacağı gün, kateterizasyondan önce hastaların % 53,2'sine tienopiridin (% 52,7 klopidogrel, % 0,5 tiklopidin) verilmiştir – çoğunlukla yükleme dozu olarak (300 mg veya daha fazlası). Plasebo kolu karşılaştırılabilir (% 99,7 aspirin, % 95,9 klopidogrel, % 2,6 tiklopidin) olmuştur.

ESPRIT çalışmasında PKG süresince hedef 200-300 saniye APZ ile 60 birim/kg başlangıç bolusdan oluşan basitleştirilmiş heparin dozajı kullanılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası; 48 saat randomizasyon süresince GP IIb/IIIa inhibitörü tedavisi ile akut antitrombotik kurtarma, ölüm, MI ve acil hedef damar revaskülarizasyonu (AHDR) kapsamaktadır.

Miyokard infarktüsü, kreatin kinaz MB temel laboratuvar kriterine göre tanımlanmıştır. Bu tanı için indeks PKG prosedüründen sonra 24 saat içerisinde en az iki kreatin kinaz MB değeri ≥ 3 x normalin üst sınırı olmak zorundadır. Bu nedenle, KOK ile validasyona gerek duyulmamıştır. Mİ ayrıca araştırmacı rapor klinik olaylar komitesi kararını takiben rapor edilebilmektedir.

Primer sonlanım noktası analizi [48 saatte ölümün dördü bileşeni; miyokard infarktüsü, acil hedef damar revaskülarizasyonu ve trombolitik bırakma (TBO)] eptifibatid grubunda % 3,9 mutlak azalma, % 37 nispi azalma göstermiştir (% 6,6 olaylara karşı % 10,5, p= 0,0015). Primer sonlanım noktası sonuçları esas olarak PKG sonrası kardiyak enzimlerin erken yükselmesi olarak tanımlanan enzimatik miyokardiyal infarktüs oluşumunun azalmasına bağlanmıştır (plasebo grubunda 92'de 80 Mİ'ye karşı eptifibatid grubunda 56'da 47 Mİ). Bu gibi enzimatik Mİ'nin klinik açıdan önemi hala tartışmalıdır.

Benzer sonuçlar 30 gün içerisinde değerlendirilen 2 adet ikincil sonlanım noktası için de elde edilmiştir: ölümün üçlü bileşeni; miyokard infarktüsü, acil hedef damar revaskülarizasyonu ve de ölüm ve miyokard infarktüsünün daha güçlü kombinasyonu.

Tedavi sırasında eptifibatid uygulanan hastalarda sonlanım noktası olayları insidansında azalma erken dönemde ortaya çıkmıştır. Ardından yaklaşık bir yıl yarar artışı olmamıştır.

Kanama süresinde uzama

İntravenöz bolus ve infüzyon yoluyla eptifibatid uygulaması kanama süresinde 5 kat artışa sebep olmaktadır. Bu artış infüzyon kesildikten sonra kolayca eski haline dönebilir (kanama süresinin yaklaşık 6 saat (2-8) içerisinde normale dönüşü ile). Tek başına uygulandığında eptifibatidin protrombin zamanı (PZ) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) üzerine ölçülebilir bir etkisi yoktur.

Erken dönem AKS

Erken dönem AKS (ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromunda erken dönemde glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu) yüksek riskli St yükselmesiz akut koroner sendromu olan

hastalarda antitrombotik tedaviler (ASA, fraksiyone olmayan heparin, bivaluridin, fondaparinux veya düşük molekül ağırlıklı heparin) ile kombinasyonlar halinde kullanılan erken rutin eptifibatid-plasebo (kateter laboratuvarında eptifibatidin gecikmeli olarak geçici kullanımı ile) karşılaştırma çalışmasıdır. Araştırma konusu olan ilaç verildikten sonra, hastalara tedavi için 12-96 saat boyunca invazif strateji uygulanmıştır. Medikal olarak tedavi edilebilir hastalara, koroner arter bypass greft (KABG) veya perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmıştır. Bu çalışmada AB'de onaylanmış pozolojinin aksine infüzyon öncesi, çalışılan ilaçtan çift bolus (10 dakika ara ile) uygulanmıştır.

İnvazif strateji uygulanan, yüksek riskli ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromu en uygun şekilde tedavi edilen popülasyonda erken rutin eptifibatid uygulanması; gecikmiş geçici eptifibatid rejimine kıyasla 96 saat içerisinde ölüm oranı kompozit primer sonlanımı, Mİ, acil revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi ve TBO'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmamıştır [erken eptifibatid uygulanan hastalarında oran % 9,3 iken gecikmiş geçici eptifibatid uygulanan hastalarda oran % 10,0 olmuştur; (tahmini) risk oranı: 0,920; % 95 CI=0,802-1,055; p=0,234]. GUSTO şiddetli/hayatı tehlike eden kanama her iki tedavi grubunda da nadir ve karşılaştırılabilir özelliktedir (% 0,8). GUSTO orta dereceli veya şiddetli/hayatı tehlike eden kanama anlamlı olarak erken rutin eptifibatid ile daha sık görülmüştür (% 7,4'e karşı gecikmiş geçici eptifibatid grubunda % 5,0; p< 0,001). Benzer farklılıklar TIMI majör hemoraji için de kaydedilmiştir (erken rutin kullanım 118 [% 2,5]'e karşı gecikmiş geçici kullanımı 83 [% 1,8]; p=0,016).

Erken rutin eptifibatid stratejisinin istatistiksel olarak anlamlı yararı olmadığı medikal olarak veya PKG ya da KABG öncesinde medikal tedavi periyodları boyunca tedavi edilen hasta alt gruplarında gösterilmiştir.

Erken dönem AKS çalışması Post hoc analizine göre orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmasının yarar-risk oranı yetersiz bulunmuştur. Erken rutin eptifibatid uygulandığında primer sonlanım noktası, azaltılmış doz (1µg/kg/dk) uygulanan hastalarda % 11,9 oranında iken standart doz (2µg/kg/dk) uygulanan hastalarda % 11,2 oranındadır (p=0,81). Gecikmiş geçici eptifibatid uygulandığında, düşük doz ve standart doz uygulanan hastalarda sırasıyla % 10 ve % 11,5 oranındadır (p=0,61). TIMI majör kanama, eptifibatid

erken rutin şekilde uygulandığında azaltılmış doz uygulanan hastalarda % 2,7 oranında gözlenirken standart doz uygulanan hastaların % 4,2'sinde gözlenmiştir. Gecikmiş geçici eptifibatid uygulanmasında TIMI majör olayları, düşük doz ve standart doz uygulanan hastalar için sırasıyla % 1,4 ve % 2,0 oranındadır (p=0,54). GUSTO şiddetli kanama oranları ile dikkate değer bir fark gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Eptifibatid farmakokinetiği doğrusal olup bolus uygulaması için doz oranları 90-250 µg/kg arasındayken infüzyon uygulaması oranları 0,5-3,0 µg/kg/dk şeklindedir.

Dağılım:

2,0 µg/kg/dk infüzyon uygulaması için ortalama kararlı plazma eptifibatid konsantrasyonları koroner arter hastalığı olan hastalarda 1,5-2,2 µg/ml arasındadır. Bu plazma konsantrasyonları infüzyon 180 µg/kg bolus uygulamasından önce gerçekleştirildiğinde hızlı bir şekilde elde edilmektedir.

Biyotransformasyon:

Eptifibatid yaklaşık % 25 oranında insan plazma proteinlerine bağlanır. Aynı popülasyonda, plazma eliminasyonu yarılanma ömrü yaklaşık 2,5 saat, plazma klirensi 55-80 ml/kg/saat ve dağılım hacmi yaklaşık 185-260 ml/kg arasındadır.

Atılım:

Sağlıklı bireylerde, böbrek atılımı toplam vücut klirensinin yaklaşık % 50'sidir; temizlenen miktarın yaklaşık % 50'si değişmeden atılmaktadır. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <50 ml/dk) eptifibatid klirensi yaklaşık % 50 oranında azaltılır ve kararlı plazma seviyesi yaklaşık ikiye katlanmaktadır.

Resmi olarak hiçbir farmakokinetik etkileşim çalışması yapılmamıştır. Ancak popülasyon farmakokinetik çalışmasında eptifibatid ve takiben belirtilen tıbbi ürünlerin eş zamanlı uygulanması ile aralarında farmakokinetik etkileşim oluştuğuna dair hiçbir kanıt yoktur: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, sefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem,

difenhidramin, enalapril, fentanil, furosemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitratlar, nifedipin ve varfarin.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Eptifibatid ile yapılan toksikoloji çalışmaları; sıçan, tavşan ve maymunda tek ve tekrarlayan doz çalışmaları, sıçan ve tavşanda üreme çalışmaları, *in vitro* ve *in vivo* genetik toksisite çalışmaları ve iritasyon, hipersensitivite (aşırı duyarlılık) ve antijenite çalışmalarını kapsamaktadır. Bu farmakolojik profile sahip ajan için beklenmedik toksik bir etki gözlenmemiştir ve kanama başlıca advers etki olarak öngörülmüştür. Eptifibatid ile hiçbir genotoksik etki gözlenmemiştir.

Eptifibatid ile teratoloji çalışmaları, gebe farelerde 72 mg/kg/gün toplam günlük doza kadar (vücut yüzey alanına göre tavsiye edilen insan maksimum günlük dozunun yaklaşık 4 katı) ve gebe tavşanlarda 36 mg/kg/gün toplam günlük doza kadar (vücut yüzey alanına göre tavsiye edilen insan maksimum günlük dozunun yaklaşık 4 katı) sürekli intravenöz infüzyon uygunlamasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda eptifibatidin doğurganlıkta bozulmaya veya fetüse zararlı bir etkisi olduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır. Eptifibatidin insanlarda olduğu gibi benzer farmakolojik etkinlik gösterdiği hayvanlarda, üreme çalışmaları mevcut değildir. Sonuç olarak bu çalışmalar üreme fonksiyonları üzerine eptifibatid toksisitesini değerlendirmek için uygun değildir (bkz. bölüm 4.6).

Eptifibatid karsinojenik potansiyeli uzun süreli çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

EPTİCARD furosemid ile geçimli değildir.

EPTİCARD'ın geçimlilik çalışmaları olmadığından aşağıda belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Fiziksel ve kimyasal geçimlilik testleri eptifibatidin atropin sülfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitrogliserin, doku plazminojen aktivatörü veya verapamil ile intravenöz yolla uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Eptifibatid infüzyon için % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ve potasyum klorür içeren/meyen Normosol R (çoklu elektrolit çözeltisi) içinde % 5 dekstroz ile geçimlidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C buzdolabında, ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ml kapasiteli renksiz Tip I cam flakon (1 adet flakon/kutu).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanmadan önce, flakon içeriğini inceleyiniz. Partikül madde veya renk değişikliği olması durumunda kullanmayınız. Uygulama sırasında EPTİCARD çözeltisinin ışıktan korunması gerekli değildir.

Açıldıktan sonra kullanılmayan tıbbi ürün atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2017/486

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ