

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eptifibatide AFTPharm 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 mg eptifibatide.

Een injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg eptifibatide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eptifibatide AFTPharm is bedoeld voor gebruik met acetylsalicylzuur en ongefractioneerde heparine. Eptifibatide AFTPharm is geïndiceerd voor de preventie van een vroegtijdig myocardinfarct bij volwassenen met instabiele angina pectoris of een niet-Q-golf-myocardinfarct met de laatste aanval van pijn op de borst binnen de 24 uur en met electrocardiogram (ECG)-veranderingen en/of verhoogde hartenzymen.

Patiënten die waarschijnlijk het meeste baat zullen hebben bij een behandeling met Eptifibatide AFTPharm zijn degenen met een hoog risico op een myocardinfarct binnen de eerste 3-4 dagen na het begin van acute angina-pectorissymptomen zoals bijvoorbeeld de patiënten die waarschijnlijk een vroegtijdige PTCA (Percutane Transluminale Coronaire Angioplastiek) zullen ondergaan (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit product is uitsluitend bedoeld voor gebruik in het ziekenhuis. Het moet worden toegediend door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van acute coronaire syndromen.

Eptifibatide AFTPharm oplossing voor injectie moet worden gebruikt in combinatie met Eptifibatide AFTPharm oplossing voor infusie.

Gelijktijdig gebruik van heparine wordt aanbevolen tenzij dit is gecontra-indiceerd voor redenen zoals een voorgeschiedenis van trombocytopenie geassocieerd met het gebruik van heparine (zie rubriek 4.4 heparinetoediening). Eptifibatide AFTPharm is ook bedoeld voor gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur, omdat dit onderdeel is van de standaardbehandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom, tenzij het gebruik hiervan is gecontra-indiceerd.

Dosering

Volwassenen (≥ 18 jaar) met instabiele angina pectoris of een non-Q-golfinfarct

De aanbevolen dosis is een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg, die zo snel mogelijk na diagnose toegediend wordt, gevolgd door een continue infusie van 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur, tot de start van een arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG) of tot ontslag uit het ziekenhuis (afhankelijk van hetgeen het eerst plaatsvindt). Zet de infusie voort gedurende 20- 24 uur post-PCI met een totale maximale therapieduur van 96 uur als een percutane coronaire ingreep (PCI) wordt uitgevoerd gedurende de therapie met eptifibatide.

Noodoperatie of minder dringende operatie

Stop de infusie onmiddellijk als de patiënt een noodoperatie of een urgente hartoperatie moet ondergaan gedurende de therapie met eptifibatide. Als de patiënt een minder dringende operatie moet ondergaan, stop de infusie van eptifibatide dan op een geschikt moment zodat de trombocytenfunctie kan normaliseren.

Leverinsufficiëntie

De ervaring met patiënten met leverinsufficiëntie is zeer beperkt. Wees voorzichtig bij de toediening aan patiënten met leverinsufficiëntie bij wie de coagulatie zou kunnen worden beïnvloed (zie rubriek 4.3). Eptifibatide is gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch significante leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min), dient een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg te worden toegediend, gevolgd door een continue infusiedosering van 1,0 microgram/kg/min gedurende de behandeling. Deze aanbeveling is gebaseerd op de farmacodynamische en farmacokinetische gegevens. De beschikbare klinische gegevens kunnen echter niet bevestigen dat deze dosisaanpassing resulteert in een blijvend voordeel (zie rubriek 5.1). Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische populatie

Het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen, vanwege een gebrek aan gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

Eptifibatide AFTPharm mag niet worden gebruikt om patiënten te behandelen met:

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- aanwijzingen voor gastro-intestinale bloeding, hevige urogenitale bloeding of andere actieve abnormale bloedingen tijdens de 30 dagen die aan de behandeling voorafgaan
- voorgeschiedenis van beroerte tijdens de afgelopen 30 dagen of voorgeschiedenis van hemorragische beroerte
- bekende voorgeschiedenis van intracraniale ziekte (neoplasma, arterioveneuze misvorming, aneurysma)
- ingrijpende chirurgische ingreep of ernstig trauma tijdens de afgelopen 6 weken
- voorgeschiedenis van hemorragische diathese
- trombocytopenie (< 100.000 cellen/mm³)
- protrombinetijd $> 1,2$ keer controle, of Internationale Genormaliseerde Ratio (INR) $\geq 2,0$
- ernstige hypertensie (systolische bloeddruk > 200 mmHg of diastolische bloeddruk

- > 110 mmHg tijdens anti-hypertensieve therapie)
- ernstig nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of afhankelijkheid van nierdialyse
- klinisch significante leverinsufficiëntie
- gelijktijdige of geplande toediening van een andere parenterale glycoproteïne (GP) IIb/IIIa-remmer

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloeding

Eptifibatide AFTPharm is een antitrombotisch middel dat de trombocytenuitstroom remt; daarom moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op aanwijzingen voor een bloeding tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

Vrouwen, ouderen, patiënten met een laag lichaamsgewicht of met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) kunnen een verhoogd risico op een bloeding lopen. Controleer deze patiënten nauwgezet op bloedingen.

Ook bij patiënten die eptifibatide vroegtijdig toegediend krijgen (bijvoorbeeld bij diagnose), kan een verhoogd risico op een bloeding worden waargenomen vergeleken met toediening direct voor PCI, zoals in het Early ACS-onderzoek werd waargenomen. In tegenstelling tot de geregistreerde Europese dosering kregen alle deelnemers aan dit onderzoek een dubbele bolusdosering toegediend voor de infusie (zie rubriek 5.1).

Een bloeding treedt het frequentst op rond de arteriële insertieplaats bij patiënten die een percutane arteriële ingreep ondergaan. Alle potentiële bloedingsplaatsen (bijvoorbeeld katheterinsertieplaatsen; arteriële, veneuze of naaldpunctieplaatsen; snijwonden; de tractus gastrointestinalis en genitourinarius) moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Het centraal en perifeer zenuwstelsel en de retroperitoneale regio zijn andere potentiële bloedingsplaatsen die ook zorgvuldig gecontroleerd moeten worden.

Omdat Eptifibatide AFTPharm de trombocytenuitstroom remt, is voorzichtigheid geboden als het wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die invloed hebben op de hemostase, inclusief ticlopidine, clopidogrel, trombolitica, orale anticoagulantia, dextranoplossingen, adenosine, sulfapyrazone, prostacycline, niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen of dipyridamol (zie rubriek 4.5).

Er is geen ervaring met Eptifibatide AFTPharm en heparines met een laag moleculair gewicht.

Er is beperkte therapeutische ervaring met Eptifibatide AFTPharm bij patiënten voor wie trombolytische therapie gewoonlijk is geïndiceerd (bijvoorbeeld acuut transmuraal myocardinfarct met nieuwe pathologische Q-golven of een verhoogd ST-interval of een linkerbundeltakblokkade in het ECG). Het gebruik van Eptifibatide AFTPharm wordt daarom niet aanbevolen in deze situaties (zie rubriek 4.5).

Eptifibatide AFTPharm -infusie moet onmiddellijk gestopt worden als er zich situaties voordoen die trombolytische therapie vereisen of als de patiënt een urgente CABG-operatie moet ondergaan of een intra-aortale ballonpomp nodig heeft.

Als er een ernstige bloeding optreedt die niet met druk onder controle kan worden gebracht, moet de Eptifibatide AFTPharm -infusie onmiddellijk worden gestopt evenals alle ongefractioneerde heparine die tegelijkertijd wordt toegediend.

Arteriële ingrepen

Tijdens de behandeling met eptifibatide treedt er een significante stijging van bloedingsgevallen op, in het bijzonder in het gebied van de arteria femoralis, waar de katheter ingebracht wordt. Zorg ervoor dat alleen de voorwand van de arteria femoralis geprikt wordt. Arteriële inbrenghulzen kunnen verwijderd worden als de coagulatie genormaliseerd is (bijvoorbeeld wanneer de geactiveerde stollingstijd (ACT) minder dan 180 seconden bedraagt (doorgaans 2-6 uur na stopzetten van heparinetoediening). Na verwijdering van de inbrenghuls moet een zorgvuldige hemostase bewerkstelligd worden onder strikte observatie.

Trombocytopenie en immunogeniciteit gerelateerd aan GP IIb-/IIIa-remmers

Eptifibatide AFTPharm remt de trombocytenuitstrooming, maar lijkt de levensvatbaarheid van de trombocyten niet te beïnvloeden. Klinische onderzoeken hebben uitgewezen dat de incidentie van trombocytopenie laag was en vergelijkbaar was bij patiënten die behandeld werden met eptifibatide of placebo. Trombocytopenie, waaronder acute ernstige trombocytopenie, werd waargenomen bij postmarketing toediening van eptifibatide (zie rubriek 4.8).

Het mechanisme waarmee eptifibatide trombocytopenie kan versterken, immuun- en/of niet-immuungemedieerd, wordt nog niet volledig begrepen. De behandeling met eptifibatide wordt echter in verband gebracht met antilichamen die GPIIb/IIIa herkennen dat wordt bezet door eptifibatide, wat een immuungemedieerd mechanisme suggereert. Trombocytopenie die voorkomt na de eerste blootstelling aan een GPIIb/IIIa-remmer kan worden verklaard uit het feit dat antilichamen van nature bij sommige normale individuen aanwezig zijn.

Aangezien zowel herhaalde blootstelling aan elk GP IIb/IIIa-ligand-mimeticum (zoals abciximab of eptifibatide) als een eerste blootstelling aan een GP IIb/IIIa-remmer in verband kan worden gebracht met immuungemedieerde trombocytopenische reacties, moet de patiënt gecontroleerd worden. Dat wil zeggen: het aantal bloedplaatjes moet worden bepaald vóór de behandeling, binnen 6 uur na toediening en ten minste eenmaal daags daarna gedurende de behandeling en onmiddellijk bij waarneming van klinische verschijnselen van een onverwachte bloedingsneiging.

Als vastgesteld is dat het aantal trombocyten tot $< 100.000/\text{mm}^3$ gedaald is of als een acute ernstige trombocytopenie wordt waargenomen, moet staken van de toediening van elk geneesmiddel dat bekende of vermoede trombocytopenie effecten heeft, waaronder eptifibatide, heparine en clopidogrel, onmiddellijk worden overwogen. De beslissing om trombocytentransfusie toe te passen, moet gebaseerd zijn op een klinisch oordeel voor elke patiënt afzonderlijk.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Eptifibatide AFTPharm bij patiënten die eerder een immuungemedieerde trombocytopenie hebben gekregen door andere parenteraal toegediende GP IIb/IIIa-remmers. Er wordt dan ook niet aanbevolen eptifibatide toe te dienen aan patiënten die eerder een immuungemedieerde trombocytopenie met GP IIb/IIIa-remmers, waaronder eptifibatide, hebben ervaren.

Heparinetoediening

Toediening van heparine wordt aanbevolen tenzij er een contra-indicatie (zoals een voorgeschiedenis van trombocytopenie geassocieerd met het gebruik van heparine) is.

Instabiele angina pectoris/non-Q-golfinfarct: voor een patiënt die ≥ 70 kg weegt, wordt aanbevolen een bolusdosis van 5.000 eenheden toe te dienen, gevolgd door een constante intraveneuze infusie van 1.000 eenheden/uur. Als de patiënt < 70 kg weegt, wordt een bolusdosis van 60 eenheden/kg aanbevolen, gevolgd door een infusie van 12 eenheden/kg/uur. De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) moet gecontroleerd worden om een waarde tussen de 50 en 70 seconden te handhaven; boven 70 seconden kan het risico op

bloeding verhoogd zijn.

Als een PCI moet worden uitgevoerd bij het bepalen van instabiele angina pectoris/non-Q-golfinfarct, controleer dan de geactiveerde stollingstijd om een waarde van 300-350 seconden te handhaven. Stop de heparinetoediening als de geactiveerde stollingstijd meer dan 300 seconden bedraagt en dien geen heparine toe zolang de geactiveerde stollingstijd niet minder dan 300 seconden bedraagt.

Controle van laboratoriumwaarden

Voor de infusie van Eptifibatide AFTPharm worden de volgende laboratoriumtesten aanbevolen om voorafbestaande hemostatische afwijkingen te identificeren: protrombinetijd (PT) en aPTT, serumcreatinine, trombocytentelling, hemoglobine- en hematocrietwaarden. Hemoglobine, hematocriet en trombocytentelling moeten tevens gecontroleerd worden binnen 6 uur na het opstarten van de behandeling en ten minste een keer per dag daarna gedurende de behandeling (of vaker als een scherpe daling aangetoond wordt). Als de trombocytentelling onder $100.000/\text{mm}^3$ daalt, dienen andere trombocytentellingen uitgevoerd te worden om pseudotrombocytopenie uit te sluiten. Stop de toediening van ongefractioneerde heparine. Meet ook de geactiveerde stollingstijd bij patiënten die een PCI ondergaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Warfarine en dipyridamol

Eptifibatide AFTPharm leek het risico op ernstige en lichte bloedingen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van warfarine en dipyridamol niet te verhogen. Patiënten die met Eptifibatide AFTPharm behandeld werden en een protrombinetijd (PT) > 14,5 seconden hadden en tegelijkertijd warfarine kregen, leken geen verhoogd risico op een bloeding te lopen.

Eptifibatide AFTPharm en trombolytische farmaca

De gegevens over het gebruik van Eptifibatide AFTPharm bij patiënten die trombolytische farmaca toegediend krijgen, zijn beperkt. Er was geen eenduidig bewijs dat eptifibatide het risico op ernstige en lichte bloedingen geassocieerd met weefselplasminogeenactivator verhoogt, noch in een PCI-onderzoek, noch in een acuut-myocardinfarctonderzoek. Uit een acuut-myocardinfarctonderzoek bleek dat eptifibatide het risico op een bloeding verhoogt als het toegediend wordt met streptokinase. In een onderzoek bij acuut myocardinfarct met ST-elevatie was in vergelijking met de combinatie van placebo en eptifibatide het risico op zowel ernstige als lichte bloedingen significant verhoogd door de combinatie van een verminderde dosis tenecteplase en eptifibatide.

In een acuut-myocardinfarctonderzoek met 181 patiënten werd eptifibatide (in doseringen van een bolusinjectie van maximaal 180 microgram/kg, gevolgd door een infusie van maximaal 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur) tegelijkertijd toegediend met streptokinase (1,5 miljoen eenheden in 60 minuten). Bij de hoogste infusiesnelheden die onderzocht werden (1,3 microgram/kg/min en 2,0 microgram/kg/min), werd eptifibatide in verband gebracht met een verhoogd optreden van bloedingen en transfusies in vergelijking met wanneer streptokinase alleen werd toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van eptifibatide bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op de

zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Eptifibatide AFTPharm dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eptifibatide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het wordt aanbevolen de borstvoeding te onderbreken gedurende de behandelingsperiode.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing, aangezien Eptifibatide AFTPharm alleen is bedoeld voor gebruik bij patiënten die in het ziekenhuis opgenomen zijn.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen die de met eptifibatide behandelde patiënten ondervonden, waren doorgaans gerelateerd aan bloedingen of aan cardiovasculaire gebeurtenissen die regelmatig optreden in deze patiëntenpopulatie.

Klinisch onderzoek

De database gebruikt om de bijwerkingenfrequentie vast te stellen omvat twee fase III klinische onderzoeken (PURSUIT en ESPRIT). Deze onderzoeken worden hieronder kort beschreven.

PURSUIT: een gerandomiseerde, dubbelblinde evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van eptifibatide versus placebo voor het verminderen van de mortaliteit en het opnieuw optreden van myocardinfarct bij patiënten met instabiele angina pectoris of een niet-Q-golf-myocardinfarct.

ESPRIT: een dubbelblind, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de veiligheid en werkzaamheid van behandeling met eptifibatide te evalueren bij patiënten van wie bekend was dat ze een niet-spoedeisende percutane coronaire ingreep (PCI) met stentplaatsing moesten ondergaan.

In PURSUIT werd het optreden van bloedingen en niet-bloedingen verzameld na ziekenhuisontslag tot het bezoek 30 dagen na ziekenhuisontslag. In ESPRIT werd binnen 48 uur het optreden van bloedingen gemeld en op dag 30 het optreden van niet-bloedingen. Terwijl Trombolyse bij Myocardinfarct (TIMI) bloedingscriteria werden gebruikt om de incidentie van ernstige en lichte bloedingen in zowel het PURSUIT- als het ESPRIT-onderzoek te categoriseren, werden de PURSUIT-gegevens verzameld binnen 30 dagen terwijl de ESPRIT-gegevens werden gelimiteerd tot de voorvallen binnen 48 uur of tot ontslag, afhankelijk van hetgeen het eerst plaatsvond.

Bijwerkingen zijn beschreven per orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Dit zijn de gerapporteerde absolute frequenties zonder rekening te houden met het placebo-effect. Indien gegevens uit zowel PURSUIT als ESPRIT aanwezig waren, werd voor een betreffende bijwerking de hoogst gemelde incidentie uit deze studies gebruikt om de bijwerkingenfrequentie vast te stellen.

De causaliteit is niet voor alle bijwerkingen vastgesteld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Bloeding (ernstige en lichte bloeding inclusief arteria femoralis insertieplaats, CABG-gerelateerd, gastro-intestinaal, genito-urinair, retroperitoneaal, intracraniaal, hematemese, hematurie, oraal/orofaryngeaal, verlaagd hemoglobine/hematocriet en andere)
Soms	Trombocytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Cerebrale ischemie
Hartaandoeningen	
Vaak	Hartstilstand, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie, shock, flebitis

Hartstilstand, congestief hartfalen, atriumfibrilleren, hypotensie en shock zijn vaak gemelde bijwerkingen in het PURSUIT-onderzoek. Dit zijn bijwerkingen gerelateerd aan de onderliggende ziekte.

Toediening van eptifibatide wordt geassocieerd met een toename van ernstige en lichte bloedingen zoals geclassificeerd volgens de criteria van de TIMI-studiegroep. Bij de aanbevolen therapeutische dosis, zoals toegediend in het PURSUIT-onderzoek, waarbij bijna 11.000 patiënten betrokken waren, was een bloeding de meest optredende complicatie gedurende de behandeling met eptifibatide. De meest algemene bloedingscomplicaties traden op bij invasieve cardiale procedures (verband houdend met arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG) of met een arteria femoralis insertieplaats).

Lichte bloeding werd in het PURSUIT-onderzoek gedefinieerd als spontane ernstige hematurie, spontane hematemese, waargenomen bloedverlies met een hemoglobineverlaging van meer dan 3 g/dl of met een hemoglobineverlaging van meer dan 4 g/dl bij afwezigheid van een waargenomen bloedingsplaats. Gedurende de behandeling met eptifibatide in dit onderzoek, was een lichte bloeding een zeer vaak voorkomende complicatie ($> 1/10$, of 13,1% voor eptifibatide versus 7,6% voor placebo). Bloedingen kwamen vaker voor bij patiënten, die tegelijkertijd heparine kregen toegediend, wanneer de geactiveerde stollingstijd meer dan 350 seconden bedroeg terwijl ze een PCI ondergingen, (zie rubriek 4.4, heparinetoediening).

Een ernstige bloeding werd in het PURSUIT-onderzoek gedefinieerd als een intracraniale hemorragie of als een daling van de hemoglobineconcentraties met meer dan 5 g/dl. Ernstige bloeding kwam eveneens zeer vaak voor en werd in het PURSUIT-onderzoek vaker gemeld met eptifibatide dan met placebo ($> 1/10$ of 10,8% versus 9,3%), maar kwam niet vaak voor in de grote meerderheid van patiënten, die geen CABG binnen 30 dagen na insluiting in de studie ondergingen. Bij patiënten die een CABG ondergingen, was de bloedingsincidentie door eptifibatide niet verhoogd vergeleken met patiënten die behandeld werden met placebo. Bij de subgroep van patiënten die PCI ondergingen, werd ernstige bloeding vaak waargenomen, in 9,7% van de met eptifibatide behandelde patiënten versus 4,6% bij de met placebo behandelde patiënten.

De incidentie van ernstige of levensbedreigende bloedingen met eptifibatide was 1,9% versus 1,1% met placebo. De behoefte aan bloedtransfusies werd door de behandeling met eptifibatide licht verhoogd (11,8% versus 9,3% voor placebo).

Veranderingen tijdens de behandeling met eptifibatide zijn het gevolg van de bekende farmacologische werking, d.w.z. remming van de trombocytenaggregatie. Veranderingen in de laboratoriumparameters die in verband staan met bloeding (bijvoorbeeld bloedingstijd) zijn derhalve gebruikelijk en te verwachten. Er werden geen zichtbare verschillen waargenomen tussen patiënten die met eptifibatide of met placebo behandeld werden met betrekking tot leverfunctiewaarden (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubine, alkalische fosfatase) of nierfunctiewaarden (serumcreatinine, bloed-ureum-stikstof).

Ervaring sinds het product in de handel is gebracht

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Fatale bloeding (het merendeel was het gevolg van stoornissen in het centrale en perifere zenuwstelsel: cerebrale of intracraniale hemorrhagie); pulmonale hemorrhagie, acute ernstige trombocytopenie, hematoom
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Anafylactische reacties
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden	Rash, stoornissen op de applicatieplaats zoals urticaria

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van eptifibatide bij mensen is zeer beperkt. Er was geen aanwijzing voor ernstige bijwerkingen geassocieerd met de toediening van accidentele grote bolusdoses, snelle infusie gemeld als overdosis of grote cumulatieve doses. In het PURSUIT-onderzoek waren er 9 patiënten die een bolus- en/of infusiedosis kregen, die meer dan het dubbele van de aanbevolen dosis was, of door de onderzoeker werden geïdentificeerd als patiënten die een overdosis kregen. Er was geen excessieve bloeding bij één van deze patiënten, hoewel bij één patiënt die CABG onderging werd gerapporteerd dat hij een matige bloeding had gehad. Geen enkele patiënt kreeg een intracraniale bloeding.

Een overdosis eptifibatide zou kunnen resulteren in een bloeding. Vanwege de korte halfwaardetijd en snelle klaring kan de werking van eptifibatide snel worden gestopt door stopzetting van de infusie. Hoewel eptifibatide kan worden gedialyseerd, is het onwaarschijnlijk dat een dialyse nodig is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotisch middel (trombocytenaggregatieremmers m.u.v. heparine), ATC-code: B01AC16

Werkingsmechanisme

Eptifibatide, een synthetisch cyclisch heptapeptide dat zes aminozuren bevat, inclusief één cysteïnamide en één mercaptopropionyl (desaminocysteïnyl) residu, is een trombocytenuitremmer en behoort tot de klasse van de RGD (arginine-glycine-aspartaat)-mimetica.

Eptifibatide remt de trombocytenuitremming op reversibele wijze door het voorkomen van de binding van fibrinogeen, de von-Willebrand-factor en andere adhesieve liganden aan de glycoproteïne- (GP) IIb/IIIa-receptoren.

Farmacodynamische effecten

Eptifibatide remt de trombocytenuitremming op een dosis- en concentratie-afhankelijke manier zoals aangetoond door *ex vivo* trombocytenuitremming met adenosinedifosfaat (ADP) en andere agonisten om trombocytenuitremming te induceren. Het effect van eptifibatide wordt onmiddellijk na toediening van een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg waargenomen. Wanneer een continue infusie van 2,0 microgram/kg/min volgt, leidt deze behandeling tot een remming > 80% van de ADP-geïnduceerde *ex vivo*-trombocytenuitremming, bij fysiologische calciumconcentraties, bij meer dan 80% van de patiënten. Trombocytenuitremming werd snel omgekeerd, met een terugkeer van de trombocytenuitremming naar basiswaarden (> 50% trombocytenuitremming) 4 uur na stopzetting van een continue infusie van 2,0 microgram/kg/min. Bepalingen van de ADP-geïnduceerde *ex vivo* trombocytenuitremming bij fysiologische calciumconcentraties (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginine chloromethylketon anticoagulans) bij patiënten met instabiele angina pectoris en een niet-Q-golf-myocardinfarct, vertoonden een concentratie-afhankelijke remming met een IC₅₀ (50% remmende concentratie) van ongeveer 550 ng/ml en een IC₈₀ (80% remmende concentratie) van ongeveer 1.100 ng/ml.

Er zijn beperkte gegevens over de bloedplaatjesremming bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 -50 ml/min) werd 100% remming bereikt 24 uur na toediening van 2 microgram/kg/min. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) werd na 24 uur 80% remming bij meer dan 80% van de patiënten bereikt na toediening van 1 microgram/kg/min.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

PURSUIT-onderzoek

Het belangrijkste klinische onderzoek voor instabiele angina pectoris /non-Q-golfinfarct was PURSUIT. Dit onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met 10.948 patiënten met instabiele angina pectoris of non-Q-golfinfarct in 726 centra in 27 landen. Patiënten konden alleen worden ingesloten als zij cardiale ischemie hadden gehad bij rust (≥ 10 minuten) binnen de voorafgaande 24 uur en:

- veranderingen van het ST-interval: ST-depressie > 0,5 mm van minder dan 30 minuten of aanhoudende ST-stijging > 0,5 mm zonder reperfusietherapie of trombotische middelen, T- golfinversie (> 1 mm)
- of een verhoogd CK-MB hadden gehad

Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, een bolus van eptifibatide van 180 microgram/kg gevolgd door een infusie van 2,0 microgram/kg/min (180/2,0), of een bolus eptifibatide van 180 microgram/kg gevolgd door een infusie van 1,3 microgram/kg/min (180/1,3).

De infusie werd voortgezet tot ontslag uit het ziekenhuis, tot het moment van de arteria-

coronaria- bypasstransplantatie (CABG), of gedurende maximaal 72 uur, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Als een PCI werd uitgevoerd, werd de infusie van eptifibatide voortgezet gedurende 24 uur na de ingreep om een infusieduur van maximaal 96 uur mogelijk te maken.

Het 180/1,3 onderdeel werd gestopt na een tussentijdse analyse, zoals vooraf gespecificeerd in het protocol, toen de twee groepen die met het werkzame bestanddeel behandeld werden een vergelijkbare incidentie van een bloeding bleken te hebben.

Patiënten werden behandeld volgens de gebruikelijke methoden van de onderzoeksinstelling; de frequentie van angiografie, PCI en CABG verschilde daarom behoorlijk van instelling tot instelling en van land tot land. 13% van de patiënten in PURSUIT werd behandeld met een PCI tijdens infusie van eptifibatide, waarvan ongeveer 50% een intracoronaire vaatprothese kreeg; 87% werd medisch behandeld (zonder een PCI tijdens de infusie van eptifibatide).

De grote meerderheid van de patiënten kreeg acetylsalicylzuur (75-325 mg eenmaal daags). Ongefractioneerde heparine werd intraveneus of subcutaan toegediend naar gelang de beslissing van de arts, meestal als een intraveneuze bolus van 5.000 eenheden gevolgd door een continue infusie van 1.000 eenheden/uur. Een richttijd van 50-70 seconden voor de aPTT werd aanbevolen. In totaal ondergingen 1.250 patiënten een PCI binnen 72 uur na randomisering, en in dat geval kregen zij intraveneus ongefractioneerde heparine toegediend om een geactiveerde stollingstijd van 300-350 seconden te handhaven.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het optreden van de dood door om het even welke oorzaak of een nieuw myocardinfarct (MI) (beoordeeld door een geblindeerde Klinische Gebeurtenissen Commissie, KGC) binnen 30 dagen na randomisering. De component MI kon gedefinieerd worden als asymptomatisch met enzymverhoging van CK-MB of een nieuwe Q-golf.

In vergelijking met placebo verlaagde eptifibatide, toegediend als 180/2,0, significant de incidentie van primaire-eindpuntgebeurtenissen (tabel 4): dit betekent dat ongeveer 15 gebeurtenissen vermeden worden per 1.000 behandelde patiënten:

Tabel 1. Incidentie van overlijden/KGC-bepaald MI (“Behandeld na randomisering” populatie)			
tijd	placebo	eptifibatide	p-waarde
30 dagen	743/4.697 (15,8%)	667/4.680 (14,3%)	0,034 ^a
^a : Pearson-chi-kwadraattest voor verschil tussen placebo en eptifibatide			

De resultaten van het primaire eindpunt werden voornamelijk toegeschreven aan het optreden van een myocardinfarct. De daling van de incidentie van de eindpuntgebeurtenissen bij patiënten behandeld met eptifibatide trad vroeg op gedurende de behandeling (binnen de eerste 72-96 uur) en deze daling werd behouden gedurende 6 maanden zonder enig significant effect op de mortaliteit.

Patiënten die het meeste baat hebben bij een behandeling met eptifibatide zijn degenen met een hoog risico op myocardinfarct binnen de eerste 3-4 dagen na het begin van acute angina pectoris.

Volgens epidemiologische bevindingen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen geassocieerd met bepaalde indicatoren, bijvoorbeeld:

- leeftijd
- verhoogde hartslag of bloeddruk
- aanhoudende of terugkerende ischemische hartpijn
- duidelijke veranderingen in het ECG (in het bijzonder ST-segmentafwijkingen)
- verhoogde hartenzymen of indicatoren (bijvoorbeeld CK-MB, troponines)
- hartfalen

Het PURSUIT-onderzoek werd uitgevoerd in een tijd waarin de standaardbehandeling van acute coronaire syndromen afweek van de huidige standaardbehandeling ten aanzien van het gebruik van thienopyridines en het routinematige gebruik van intracoronaire stents.

ESPRIT-onderzoek

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (n= 2.064) voor een niet spoedeisende PCI met een intracoronaire vaatprothese.

Alle patiënten kregen een standaardverzorging en werden gerandomiseerd naar placebo of naar eptifibatide (twee bolussen van 180 microgram/kg en een continue infusie tot ontslag uit het ziekenhuis of maximaal 18-24 uur).

De eerste bolusinjectie en de infusie werden tegelijkertijd gestart, onmiddellijk vóór de PCI-ingreep. De tweede bolus werd 10 minuten na de eerste bolus toegediend. De infusiesnelheid bedroeg 2,0 microgram/kg/min voor patiënten met een serumcreatininegehalte van ≤ 175 micromol/l of 1,0 microgram/kg/min voor een serumcreatininegehalte van > 175 tot 350 micromol/l.

De patiënten uit de eptifibatide-arm van het onderzoek kregen bijna allemaal aspirine toegediend (99,7%) en 98,1% kreeg een thienopyridine (clopidogrel in 95,4% en ticlopidine in 2,7%) toegediend. Op de dag van de PCI, vóór het inbrengen van de katheter, kreeg 53,2% een thienopyridine (clopidogrel 52,7%; ticlopidine 0,5%) toegediend, voornamelijk als een oplaaddosis (bolus van 300 mg of meer). Het aantal patiënten dat met placebo behandeld werd en deze middelen toegediend kreeg, was vergelijkbaar (aspirine 99,7%, clopidogrel 95,9%, ticlopidine 2,6%).

In het ESPRIT-onderzoek werd een vereenvoudigd behandelingsvoorschrift voor de heparinedosering gebruikt gedurende de PCI, bestaande uit een initiële bolus van 60 eenheden/kg met een richttijd van 200-300 seconden voor de geactiveerde stollingstijd. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de dood, MI, spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat en een acute levensreddende antitrombotische behandeling met een GP-IIb/IIIa-inhibitor binnen 48 uur na randomisatie.

MI werd geïdentificeerd door middel van de belangrijkste CK-MB-laboratoriumcriteria. Voor deze diagnose moesten er binnen 24 uur na de index PCI-ingreep ten minste twee CK-MB-waarden ≥ 3 x de bovengrens van de normale waarde bedragen; validatie door de KGC was daarom niet vereist. MI kon ook gemeld worden door een KGC-beoordeling of een rapport van de onderzoeker.

Het primaire-eindpuntonderzoek [viervoudige samenstelling van dood, MI, spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat en trombolytische bail-out na 48 uur] toonde een relatieve vermindering van 37% en een absolute vermindering van 3,9% in de groep die eptifibatide toegediend kreeg (6,6% gebeurtenissen versus 10,5%, $p = 0,0015$). De resultaten

van het primaire eindpunt werden hoofdzakelijk toegeschreven aan het minder optreden van enzymatisch MI, omschreven als het optreden van vroegtijdige asymptomatische verhoging van de cardiale enzymen na een PCI (80 van de 92 MI's in de groep die eptifibatide toegediend kreeg versus 47 van de 56 MI's in de groep die placebo toegediend kreeg). De klinische relevantie van dergelijke enzymatische MI's is nog steeds controversieel.

Gelijkaardige resultaten werden ook bereikt voor de 2 secundaire eindpunten die na 30 dagen werden vastgesteld: een drievoudige samenstelling van dood, MI en spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat, en de sterkere combinatie van dood met MI.

De verminderde incidentie van eindpuntgebeurtenissen bij patiënten die eptifibatide kregen, bleek vroeg tijdens de behandeling en werd gedurende 1 jaar gehandhaafd.

Verlenging van de bloedingstijd

Toediening van eptifibatide door middel van een intraveneuze bolus en infusie veroorzaakt een tot 5-voudige verlenging van de bloedingstijd. Deze verlenging is snel omkeerbaar door het stopzetten van de infusie, met bloedingstijden die normaliseren binnen ongeveer 6 (2-8) uur. Als eptifibatide alleen wordt toegediend, heeft het geen meetbaar effect op de protrombinetijd (PT) of de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT).

EARLY-ACS onderzoek

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) was een onderzoek met vroegtijdig routinematig eptifibatide versus placebo (met uitgesteld tijdelijk gebruik van eptifibatide in de catheterisatieruimte) gebruikt in combinatie met een antitrombosebehandeling (ASA, UFH, bivalirudine, fondaparinux of laag moleculair-gewicht heparine) bij patiënten met een hoog-risico NSTEMI ACS. Patiënten dienden een invasief beleid te ondergaan ter verdere behandeling nadat ze gedurende 12 tot 96 uur studiemedicatie hadden gekregen. Patiënten konden ofwel met medicatie behandeld worden, verder behandeld worden met een bypassoperatie (CABG) of met een percutane coronaire interventie (PCI). In het onderzoek werd, in tegenstelling tot de goedgekeurde dosering in de EU, een dubbele bolus studiemedicatie (met 10 minuten ertussen) gebruikt voor de infusie.

Vroege routinematige eptifibatide in deze hoog-risico optimaal behandelde NSTEMI-ACS-populatie die behandeld werd via een invasief beleid resulteerde niet in een statistisch significante reductie in het samengestelde primaire eindpunt sterftcijfer, MI, RI-UR en trombolytische bail-out binnen 96 uur vergeleken met een behandelingschema van uitgestelde tijdelijke eptifibatide (9,3% bij vroege eptifibatide-patiënten versus 10,0% bij patiënten die waren ingesteld op uitgestelde tijdelijke eptifibatide; odds ratio=0,920; 95% BI=0,802-1,055; p=0,234).

GUSTO ernstige/levensbedreigende bloeding trad soms op en was vergelijkbaar in beide behandelgroepen (0,8%). GUSTO matige of ernstige/levensbedreigende bloedingen traden significant vaker op met vroege routinematige eptifibatide (7,4% versus 5,0% in de uitgestelde tijdelijke eptifibatidegroep; p< 0,001). Er werden vergelijkbare verschillen gevonden voor TIMI ernstige bloeding (118 [2,5%] bij vroeg routinematig gebruik versus 83 [1,8%] bij uitgesteld tijdelijk gebruik; p=0,016).

Er werd geen statistisch significant voordeel aangetoond van het vroege routinematige eptifibatidebeleid in de subgroep patiënten die behandeld werden met medicatie of tijdens de behandelperiode met medicatie voorafgaand aan PCI of CABG.

Uit een post hoc analyse van het EARLY ACS-onderzoek naar de risk benefit van een dosisreductie bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie kunnen onvoldoende conclusies worden getrokken. De primaire eindpuntfrequentie bedroeg 11,9% bij patiënten die een

verminderde dosis hadden gekregen (1 microgram/kg/min) versus 11,2% bij patiënten die de standaarddosering kregen (2 microgram/kg/min) wanneer eptifibatide werd toegediend op de vroege routinematige wijze ($p=0,81$). Met uitgestelde tijdelijke eptifibatidoediening waren de frequenties 10% versus 11,5% bij patiënten die respectievelijk de verlaagde dosering en de standaarddosering kregen ($p=0,61$). TIMI ernstige bloeding trad op bij 2,7% van de patiënten die een verlaagde dosering kregen (1 microgram/kg/min) versus 4,2% van de patiënten die de standaarddosering kregen (2 microgram/kg/min) wanneer eptifibatide werd toegediend op de vroege routinematige wijze ($p=0,36$). Met uitgestelde tijdelijke eptifibatidoediening waren de TIMI ernstige gebeurtenissen 1,4% versus 2,0% bij patiënten die respectievelijk de verlaagde dosering en de standaarddosering kregen ($p=0,54$). Er zijn geen noemenswaardige verschillen waargenomen met de GUSTO ernstige bloedingspercentages.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van eptifibatide is lineair en dosisproportioneel voor bolusdoses tussen 90 en 250 microgram/kg en infusiesnelheden van 0,5 tot 3,0 microgram/kg/min. Voor een infusie van 2,0 microgram/kg/min bedragen de gemiddelde steady-state eptifibatideconcentraties in het plasma 1,5 tot 2,2 microgram/ml bij patiënten met kransslagaderaandoeningen. Deze plasmaconcentraties worden snel bereikt als de infusie voorafgegaan wordt door een bolusinjectie van 180 microgram/kg. De eptifibatidebinding aan humaan plasmaproteïne bedraagt ongeveer 25%. In dezelfde populatie bedraagt de plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,5 uur, de plasmaklaring 55 tot 80 ml/kg/uur en het distributievolume ongeveer 185 tot 260 ml/kg.

Bij gezonde proefpersonen draagt de renale excretie voor ongeveer 50% bij aan de totale lichaamsklaring; ongeveer 50% van de geklaarde hoeveelheid wordt onveranderd uitgescheiden. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) wordt de klaring van eptifibatide met ongeveer 50% verminderd en worden de steady-state plasmaspiegels ongeveer verdubbeld.

Er zijn geen formele onderzoeken naar farmacokinetische interactie uitgevoerd. Echter, in een farmacokinetisch populatie-onderzoek werd er geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen eptifibatide en de volgende tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen: amlodipine, atenolol, atropine, captopril, cefazoline, diazepam, digoxine, diltiazem, difenhydramine, enalapril, fentanyl, furosemide, heparine, lidocaïne, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfine, nitraten, nifedipine en warfarine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie-onderzoeken uitgevoerd met eptifibatide omvatten onderzoeken met eenmalige en herhaalde dosis bij de rat, het konijn en de aap, reproductie-onderzoeken bij de rat en het konijn, *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitsonderzoeken, en onderzoeken naar irritatie, overgevoeligheid en antigeniciteit. Er werden geen onverwachte toxische effecten voor een middel met dit farmacologische profiel waargenomen en de bevindingen waren voorspellend voor klinische ervaring, met bloedingseffecten als voornaamste bijwerking. Er werden geen genotoxische effecten waargenomen met eptifibatide.

Teratologische onderzoeken werden uitgevoerd bij drachtige ratten door continue intraveneuze infusie van eptifibatide met totale dagelijkse doses van maximaal 72 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens op basis van lichaamsoppervlakte) en bij drachtige konijnen met totale dagelijkse doses van maximaal 36 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens op basis van lichaamsoppervlakte). Deze onderzoeken hebben geen verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus aangetoond die te wijten was aan eptifibatide. Onderzoeken naar

reproductie bij diersoorten waarbij eptifibatide een farmacologische werking vertoont die vergelijkbaar is met die bij de mens, zijn niet beschikbaar. Daarom zijn deze onderzoeken niet geschikt om de toxiciteit van eptifibatide op de voortplanting te evalueren (zie rubriek 4.6).

Het carcinogene potentieel van eptifibatide is niet geëvalueerd in langetermijnonderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Eptifibatide AFTPharm is niet verenigbaar met furosemide.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag Eptifibatide AFTPharm niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén Type I glazen injectieflacon van 10 ml, afgesloten met een chlorobutyl-stop en verzegeld met een geplooid aluminium-plastic flip-off verzegeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Fysische en chemische verenigbaarheidstesten tonen aan dat Eptifibatide AFTPharm kan worden toegediend via een intraveneuze lijn met atropinesulfaat, dobutamine, heparine, lidocaïne, meperidine, metoprolol, midazolam, morfine, nitroglycerine, weefselplasminogeenactivator of verapamil. Eptifibatide AFTPharm is verenigbaar met 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie en met 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie in 5% dextrose met of zonder kaliumchloride.

Controleer voor gebruik de inhoud van de injectieflacon. Niet gebruiken als deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn. Bescherming van de Eptifibatide AFTPharm oplossing tegen licht is niet nodig tijdens de toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AFT Pharmaceuticals (EUR) Limited
Sinnottstown Business Park
Sinnottstown Lane
Drinagh
Wexford
Y35 AKX5
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120247

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2018
Datum van laatste verlenging: 14 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 11 april 2024.