

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptifibatida Mylan 0,75 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de la solución para perfusión contiene 0,75 mg de eptifibatida.

Un frasco de 100 ml de solución para perfusión contiene 75 mg de eptifibatida.

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada mililitro de la solución para perfusión contiene 0,75 mg de eptifibatida.

Un frasco de 100 ml de solución para perfusión contiene 75 mg de eptifibatida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada mililitro contiene 1,6 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora

pH: Entre 5,0 y 5,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eptifibatida está orientada para su empleo con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.


La eptifibatida está indicada para la prevención del infarto de miocardio precoz en adultos que presentan angina inestable o un infarto de miocardio sin onda Q, en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24 horas y con cambios en el electrocardiograma (ECG) y/o con las enzimas cardíacas elevadas.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con eptifibatida son los que tienen un alto riesgo de infarto agudo de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de síntomas de una angina aguda, incluyendo, por ejemplo, a los que probablemente se les someta de forma precoz a una angioplastia coronaria (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento es únicamente para uso hospitalario. Debe ser administrado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.

Posología

Adultos ( 18 años) que presentan angina inestable (AI) o infarto agudo de miocardio sin onda Q (IAMSOQ)

La dosis recomendada es un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg administrado lo antes posible tras el diagnóstico, seguido de una perfusión continua de 2 microgramos/kg/min durante un periodo de hasta 72 horas, hasta el inicio de la cirugía de bypass coronario o hasta su alta hospitalaria (lo que suceda en primer lugar). Si se realiza una intervención coronaria percutánea (ICP) durante el tratamiento con eptifibatida, continuar la perfusión intravenosa durante las 20-24 horas siguientes a la intervención coronaria percutánea, con una duración global máxima del tratamiento de 96 horas.


Cirugía de emergencia o semi-electiva

Si el paciente precisara cirugía cardíaca de emergencia o urgente durante el curso del tratamiento de eptifibatida, se debe suspender inmediatamente la perfusión. Si el paciente requiriera cirugía semi-electiva, se debe suspender la perfusión de eptifibatida en el momento adecuado de forma que la función plaquetaria pueda volver a la normalidad.

Insuficiencia hepática

La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada. Debe administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática cuya coagulación pueda verse afectada (ver sección 4.3, tiempo de protrombina). Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina  30 ml/min y < 50 ml/min), se debe administrar un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg, seguido de una perfusión intravenosa continua de 1,0 microgramos/kg/min durante todo el tratamiento. Esta recomendación está basada en datos farmacodinámicos y farmacocinéticos. La evidencia clínica disponible, sin embargo, no puede confirmar que la modificación de la dosis pueda dar lugar a un beneficio mantenido (ver sección 5.1). El uso de eptifibatida en pacientes con insuficiencia renal más grave está contraindicado (ver la sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la eptifibatida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Eptifibatida solución para perfusión debe utilizarse junto con Eptifibatida solución inyectable.

Se recomienda administrar heparina no fraccionada conjuntamente salvo que esté contraindicada por razones como antecedentes de trombocitopenia asociada al uso de heparina (ver el apartado «Administración de heparina» de la sección 4.4). La eptifibatida también está pensada para ser utilizada simultáneamente con ácido acetilsalicílico, como parte del tratamiento de referencia de los pacientes con síndrome coronario agudo, salvo que su uso esté contraindicado.

4.3 Contraindicaciones

La eptifibatida no se debe utilizar en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Evidencia de hemorragia gastrointestinal, hemorragia genitourinaria macroscópica o algún otro episodio hemorrágico anormal en los 30 días previos al tratamiento.
- Antecedentes de ictus dentro de los 30 días previos al tratamiento o cualquier antecedente de ictus hemorrágico.
- Antecedentes de alguna enfermedad intracraneal (neoplasia, malformación arteriovenosa, aneurisma).
- Cirugía mayor o traumatismo grave dentro de las 6 semanas previas.
- Antecedentes de diátesis hemorrágica.
- Trombocitopenia (< 100.000 células/mm³).
- Tiempo de protrombina $> 1,2$ veces el valor control o una relación normalizada internacional (INR) $\geq 2,0$.
- Hipertensión grave (presión arterial sistólica > 200 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg con tratamiento antihipertensivo).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis renal.
- Insuficiencia hepática clínicamente relevante.
- Administración concomitante o prevista de otro inhibidor parenteral de la glicoproteínas (GP) IIb/IIIa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragias

La eptifibatida es un agente antitrombótico que actúa inhibiendo la agregación plaquetaria. Por lo tanto, el paciente debe ser observado cuidadosamente durante el tratamiento en cuanto a signos de hemorragia (ver sección 4.8). Las mujeres, los pacientes de edad avanzada y los pacientes con un bajo peso corporal o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min y < 50 ml/min) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Se debe vigilar el riesgo de hemorragias de estos pacientes.

También se puede observar un mayor riesgo de hemorragias en los pacientes que reciben eptifibatida con mayor antelación (p. ej. desde el diagnóstico) en comparación con los que la reciben inmediatamente antes de la ICP, tal y como se ha visto en el ensayo ACS. A diferencia de la posología autorizada en la UE, a todos los pacientes de este ensayo se les administraron dos bolos antes de la perfusión intravenosa (ver la sección 5.1).

En los pacientes sometidos a intervenciones percutáneas arteriales, las hemorragias son más comunes en el punto de acceso arterial. Se deben vigilar cuidadosamente todos los posibles puntos hemorrágicos (p. ej. los lugares de introducción de los catéteres, zonas de punción, corte, el tubo digestivo o los conductos urinarios). También se debe poner mucha atención en otros posibles puntos hemorrágicos, como el sistema nervioso central y periférico y las zonas retroperitoneales.

Dado que la eptifibatida inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener cuidado al utilizarla con otros medicamentos que afecten a la hemostasia, como la ticlopidina, el clopidogrel, los trombolíticos, los anticoagulantes orales, las soluciones de dextrán, la adenosina, la sulfpirazona, la prostaciclina, los antiinflamatorios no esteroideos o el dipiridamol (ver la sección 4.5).

No hay datos acerca del uso de eptifibatida y la heparina de bajo peso molecular.

Hay pocos datos terapéuticos acerca de la eptifibatida en pacientes para los que el tratamiento trombolítico suele estar indicado (p. ej. infarto agudo de miocardio transmural con aparición de ondas Q patológicas, segmentos ST elevados o bloqueo de la rama izquierda del haz de His en el ECG). Por lo tanto, el uso de eptifibatida no está recomendado en estas circunstancias (ver la sección 4.5).

Se debe interrumpir la eptifibatida de inmediato en el caso de que se haga necesario tratamiento trombolítico o si el paciente debe someterse a una cirugía de bypass coronario o precisa un balón de contrapulsación intraórtico.

Si se produce una hemorragia grave que no puede detenerse mediante presión, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con eptifibatida y la heparina no fraccionada que se pueda estar administrando con ella.

Procedimientos arteriales

Durante el tratamiento con eptifibatida se aumenta el riesgo hemorrágico de manera significativa, especialmente en la zona de la arteria femoral, donde se inserta el introductor. Debe asegurarse de que únicamente punciona la pared anterior de la arteria femoral. El introductor arterial puede retirarse de las arterias cuando se hayan recuperado los valores normales de coagulación, por ejemplo, cuando el tiempo de coagulación activado (TCA) sea menor de 180 segundos (normalmente de 2 a 6 horas después de interrumpir la heparina). Tras la extracción del introductor debe practicarse una cuidada hemostasia bajo una estrecha supervisión.

Trombocitopenia e inmunogenidad asociada a los inhibidores de las GP IIb/IIIa

La eptifibatida inhibe la agregación plaquetaria, pero parece no afectar a la viabilidad de las plaquetas. Como se ha demostrado durante los ensayos clínicos, la incidencia de trombocitopenia fue baja y similar a la de los pacientes tratados con placebo. Durante el periodo de post-comercialización de eptifibatida, se ha observado trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia profunda aguda (ver la sección 4.8).

El mecanismo, sea inmunológico o no, por el que la eptifibatida puede inducir la trombocitopenia no se conoce completamente. Sin embargo, el tratamiento con eptifibatida se asoció con anticuerpos que reconocen a las GP IIb/IIIa ocupado por eptifibatida, lo que sugiere un mecanismo inmunológico. La trombocitopenia que se produce tras la primera exposición a un inhibidor de GP IIb/IIIa se puede explicar por el hecho de que los anticuerpos están presentes de forma natural en algunos individuos normales.

Se requiere monitorización, dado que cada exposición repetida con cualquier agente ligando-mimético GP IIb/IIIa (como abciximab o eptifibatida) o la exposición por primera vez a un inhibidor GP IIb/IIIa pueden estar asociadas a respuestas trombocitopénicas mediadas inmunológicamente; por ejemplo, se debe monitorizar el recuento de plaquetas antes del tratamiento, dentro de las 6 horas desde la administración y posteriormente al menos una vez al día mientras dure el tratamiento e inmediatamente si aparecen signos clínicos de una tendencia al sangrado inesperado.

Si se observan una disminución confirmada de las plaquetas a $100.000/\text{mm}^3$ o una trombocitopenia profunda aguda, se debe considerar interrumpir inmediatamente la administración de todos los medicamentos del tratamiento que se sepa o se sospeche que tienen efectos trombocitopénicos, incluyendo la eptifibatida, la heparina y el clopidogrel. La decisión de utilizar transfusiones de plaquetas se debe basar en el juicio clínico y hacer de forma individualizada.

No se dispone de datos acerca del uso de eptifibatida en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunológica asociada a otros inhibidores de las GP IIb/IIIa administrados por vía parenteral. Por lo tanto, no se recomienda administrar eptifibatida a pacientes que han experimentado trombocitopenia inmunológica con inhibidores de las GP IIb/IIIa con anterioridad, incluida la eptifibatida.

Administración de heparina

Se recomienda administrar heparina salvo que exista alguna contraindicación (como antecedentes de trombocitopenia asociada al uso de heparina).

Angina inestable (AI) e infarto agudo de miocardio sin onda Q (IAMSQQ)

Para un paciente que pesa ≥ 70 kg, se recomienda administrar un bolo de 5.000 unidades, seguido de una perfusión intravenosa constante de 1.000 unidades/h. Si el paciente pesara menos de 70 kg, se recomienda un bolo de 60 unidades/kg, seguido de una perfusión intravenosa de 12 unidades/kg/h. Se debe realizar un seguimiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), para mantener los valores entre 50 y 70 segundos. Por encima de 70 segundos, el riesgo de hemorragias puede aumentar.

Si se debe realizar una intervención coronaria percutánea en el caso de angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q, debe controlarse el tiempo de coagulación activado (TCA) para mantener un valor

de entre 300 y 350 segundos. Se debe suspender la administración de heparina si el TCA sobrepasa los 300 segundos; no volver a administrar hasta que el TCA se sitúe por debajo de los 300 segundos.

Control de los valores de laboratorio

Antes de una perfusión intravenosa de eptifibatida, se recomienda llevar a cabo las siguientes pruebas de laboratorio para detectar anomalías hemostáticas anteriores al tratamiento: tiempo de protrombina (TP) y TTPa, creatinina sérica, recuento plaquetario, hemoglobina y hematocrito. La hemoglobina, el hematocrito y el recuento plaquetario se deben medir nuevamente dentro de las 6 horas siguientes al comienzo del tratamiento y al menos una vez al día mientras dure el tratamiento (o con una mayor frecuencia si existiera evidencia de una marcada disminución de sus valores). Si el número de plaquetas se redujera a menos de $100.000/\text{mm}^3$, es necesario realizar más recuentos para descartar una pseudotrombocitopenia. Interrumpa la administración de heparina no fraccionada. En los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea, se debe medir también el TCA.

Este medicamento contiene 0,07 mmol (1,6 mg) de sodio por mililitro, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina y dipiridamol

La eptifibatida no parece aumentar el riesgo de hemorragia mayor o menor asociada al empleo concomitante de warfarina y dipiridamol. No se observó un aumento del riesgo de hemorragias en los pacientes tratados con eptifibatida con un tiempo de protrombina (TP) mayor a 14,5 segundos que recibieron warfarina de manera simultánea.

Eptifibatida y trombolíticos

Los datos sobre el empleo de eptifibatida en pacientes tratados con trombolíticos son limitados. En un estudio practicado en la intervención coronaria percutánea o en el infarto agudo de miocardio, no se observó una evidencia consistente de que la eptifibatida aumentara el riesgo de hemorragias, graves o leves, asociadas con el activador tisular del plasminógeno. En un estudio en infarto agudo de miocardio, eptifibatida mostró un aumento en el riesgo de hemorragia cuando se administra con estreptoquinasa. En un estudio en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la combinación de dosis reducidas de tenecteplasa y eptifibatida administradas concomitantemente en comparación con placebo, aumentó de manera significativa el riesgo de hemorragia mayor y menor.

En un estudio sobre infarto agudo de miocardio en el que participaron 181 pacientes, se administró una politerapia de eptifibatida (en regímenes de inyección en bolo de hasta de 180 microgramos/kg, seguido de una perfusión de hasta 2 microgramos/kg/min durante un máximo de 72 horas) y estreptoquinasa (1,5 millones de unidades durante 60 minutos). A los ritmos de perfusión más altos estudiados (1,3 microgramos/kg/min y 2,0 microgramos/kg/min), la eptifibatida se relacionó con un aumento de la incidencia de hemorragia y transfusiones en comparación con la incidencia observada cuando se administraba estreptoquinasa sola.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de eptifibatida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Eptifibatida no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la eptifibatida se excreta en la leche humana. Durante el periodo de tratamiento se recomienda la interrupción de la lactancia materna.

Fertilidad

No se dispone de información acerca del efecto de la eptifibatida sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es relevante, ya que la eptifibatida está indicada solamente para pacientes hospitalizados.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas experimentadas por los pacientes tratados con eptifibatida fueron generalmente de tipo hemorrágico o eventos cardiovasculares que son frecuentes en esta población de pacientes.

Ensayos clínicos

Las fuentes de los datos utilizadas para describir y determinar la frecuencia de las reacciones adversas incluyeron dos ensayos clínicos fase III (PURSUIT y ESPRIT). A continuación se describen brevemente estos ensayos:

PURSUIT: Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de Eptifibatida frente a placebo en la reducción de la mortalidad y nuevo infarto de miocardio en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q.

ESPRIT: Este fue un ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de eptifibatida en pacientes planificados para una intervención coronaria percutánea no urgente con implantación de stent intracoronario.

En PURSUIT, los acontecimientos hemorrágicos y no hemorrágicos se obtuvieron desde el alta hospitalaria hasta la visita del día 30. En ESPRIT, los acontecimientos hemorrágicos fueron notificados a las 48 horas y los acontecimientos no hemorrágicos a los 30 días. Si bien los criterios utilizados para clasificar la incidencia de hemorragia mayor y menor fueron los acordados según el grupo de estudio sobre Trombolisis en el Infarto de Miocardio TIMI, tanto para el ensayo PURSUIT como el ESPRIT, los datos del PURSUIT se obtuvieron dentro de los 30 días mientras que los datos del ESPRIT estuvieron limitados a acontecimientos ocurridos dentro de las 48 horas o hasta el alta, lo que ocurriera primero.

Las reacciones adversas se enumeran por sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raros ($< 1/10.000$)

Estas son frecuencias absolutas que no tienen en consideración las tasas de placebo. Para una reacción adversa específica, si había datos disponibles de los dos estudios PURSUIT y ESPRIT, la frecuencia de reacción adversa se corresponde con la incidencia notificada más alta.

No se ha determinado la relación de causalidad de todas las reacciones adversas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes	Hemorragia (hemorragia mayor y menor incluyendo acceso en la arteria femoral, relacionada con la cirugía de bypass coronario, gastrointestinal, genitourinaria, retroperitoneal, intracraneal, hematemesis, hematuria, oral/orofaríngea, disminución de la hemoglobina/hematocrito y otras)
Poco frecuentes	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema nervioso:	
Poco frecuentes	Isquemia cerebral.
Trastornos cardíacos:	
Frecuentes	Parada cardíaca, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, shock, flebitis.

La parada cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva, la fibrilación auricular, la hipotensión y el shock fueron acontecimientos relacionados con la enfermedad subyacente y se notificaron frecuentemente en el ensayo PURSUIT.

La administración de eptifibatida está asociada con un aumento de hemorragia mayor y menor, según los criterios del grupo de estudio TIMI. A la dosis terapéutica recomendada, que fue la administrada en el ensayo PURSUIT, en el que participaron cerca de 11.000 pacientes, la complicación más frecuente durante el tratamiento con eptifibatida fue la hemorragia. Las complicaciones hemorrágicas más frecuentes estuvieron relacionadas con procedimientos cardíacos invasivos (relacionadas con el injerto de bypass coronario o en el lugar de acceso a la arteria femoral).

La hemorragia menor se definió en el ensayo PURSUIT como la hematuria macroscópica espontánea, la hematemesis espontánea y la observación de sangrado con una disminución de la hemoglobina mayor de 3 g/dl o mayor de 4 g/dl en ausencia de la observación de un punto de sangrado. Durante el tratamiento con eptifibatida en este estudio, la hemorragia menor fue una complicación muy frecuente ($>1/10$, ó 13,1 % con eptifibatida, frente a 7,6 % con placebo). Los episodios hemorrágicos fueron más frecuentes en los pacientes que estaban recibiendo concomitantemente heparina durante la intervención coronaria percutánea cuando el TCA superaba los 350 segundos (ver sección 4.4, Administración de heparina).

La hemorragia mayor se definió en el ensayo PURSUIT como una hemorragia intracraneal o un descenso de la concentración de hemoglobina de más de 5 g/dl. En este estudio las hemorragias mayores también fueron muy comunes y se registraron con más frecuencia con eptifibatida que con placebo (10,8% [$> 1/10$] frente a 9,3% con placebo), pero fueron poco frecuentes en la mayor parte de los pacientes a los que no se les practicó el bypass coronario dentro de los 30 días posteriores a su inclusión en el estudio. La incidencia de hemorragia no aumentó en el grupo tratado con eptifibatida comparado con el grupo tratado con placebo en aquellos pacientes a los que se les practicó el *bypass* coronario. En el subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, se observó hemorragia mayor frecuentemente, en el 9,7 % de los pacientes tratados con eptifibatida frente a un 4,6 % de los tratados con placebo.

La incidencia de episodios hemorrágicos graves o amenazantes para la vida con eptifibatida fue del 1,9 % frente al 1,1 % con placebo. La necesidad de transfusión sanguínea se incrementó de manera modesta por el tratamiento con eptifibatida (11,8 %, frente a 9,3 % con placebo).

Las alteraciones producidas durante el tratamiento con eptifibatida fueron las derivadas de su acción farmacológica conocida, es decir, la inhibición de la agregación plaquetaria. Así, son frecuentes y de esperar los cambios en los parámetros de laboratorio asociados a la hemorragia (por ejemplo, tiempo de hemorragia). No se observaron diferencias aparentes entre los pacientes tratados con eptifibatida y los tratados con placebo en los valores de la función hepática (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirrubina, fosfatasa alcalina) o de la función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre).

Experiencia post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raros	Hemorragia mortal (la mayoría relacionadas con trastornos del sistema nervioso central y periférico: hemorragias intracraneales o cerebrales); hemorragia pulmonar, trombocitemia profunda aguda, hematoma.
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raros	Reacción anafiláctica.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy raros	Erupción, alteraciones en el punto de inyección, como urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La experiencia acerca de sobredosis en humanos con la eptifibatida es extremadamente limitada. No hubo indicios de reacciones adversas graves asociadas a la administración accidental de grandes dosis en bolo, a la perfusión rápida comunicada como sobredosis o a grandes dosis acumuladas. En el ensayo PURSUIT, hubo 9 pacientes que recibieron una dosis en bolo y/o en perfusión que suponía más del doble de la dosis recomendada, o que fueron identificados por el investigador como receptores de una sobredosis. En ninguno de estos pacientes se produjo una hemorragia marcada, aunque en un paciente, sometido a cirugía de *bypass* coronario, se comunicó que había presentado una hemorragia moderada. En concreto, ningún paciente sufrió una hemorragia intracraneal.

Potencialmente, la sobredosis de eptifibatida podría resultar en hemorragia. Ahora bien, dada su corta semivida y su rápida eliminación, la acción de eptifibatida puede interrumpirse rápidamente suspendiendo la perfusión. Por lo tanto, aunque eptifibatida puede dializarse, la necesidad de diálisis no es probable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos (inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina). Código ATC: B01AC16

Mecanismo de acción

La eptifibatida, un heptapéptido cíclico sintético que contiene seis aminoácidos, incluida una cisteinamida y un residuo mercaptopropionilo (desamino cisteinilo), es un inhibidor de la agregación plaquetaria y pertenece a la clase de los RGD (arginina-glicina-aspartato)-miméticos.

La eptifibatida inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria evitando la unión del fibrinógeno, el factor de von Willebrand y otros ligandos de adherencia a los receptores de las glucoproteínas (GP) IIb/IIIa.

Efectos farmacodinámicos

La eptifibatida inhibe la agregación plaquetaria de manera proporcional a la dosis y la concentración, tal y como se ha demostrado mediante ensayos de agregación *ex vivo* utilizando difosfato de adenosina (ADP) y otros agonistas para inducir la agregación plaquetaria. El efecto de la eptifibatida se observa inmediatamente después de la administración de un bolo de 180 microgramos/kg. Cuando se acompaña de una perfusión intravenosa continua de 2,0 microgramos/kg/min, esta pauta de tratamiento produce más de un 80 % de inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP, a unas concentraciones de calcio fisiológicas, en más del 80 % de los pacientes.

La inhibición plaquetaria se revirtió fácilmente y la actividad tendió a la normalidad (> 50 % de agregación plaquetaria) 4 horas después de interrumpir la perfusión intravenosa continua de 2,0 microgramos/kg/min. Las mediciones de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP a concentraciones fisiológicas de calcio (anticoagulante D-fenilalanilil-L-prolil-L-arginina-clorometilcetona) en pacientes que presentaban angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q demostraron que la inhibición depende de la dosis y tiene una CI_{50} (concentración inhibidora al 50 %) de aproximadamente 550 ng/ml y una CI_{80} (concentración inhibidora al 80 %) de aproximadamente 1.100 ng/ml.

Hay datos limitados respecto a la inhibición plaquetaria en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min) se consiguió un 100% de inhibición a las 24 horas después de la administración de 2,0 microgramos/kg/min. Más del 80% de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) alcanzó un 80% de la inhibición máxima a las 24 horas después de la administración de 1,0 microgramo/kg/min.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo PURSUIT

PURSUIT fue el ensayo clínico principal en Angina Inestable/Infarto de Miocardio Sin Onda Q. Este estudio se realizó en 726 centros y 27 países y fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 10.948 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Sólo se podían incluir pacientes que hubieran experimentado isquemia cardiaca en reposo (≥ 10 minutos) dentro de las 24 horas previas y que hubieran presentado:

- alteraciones del segmento ST: depresión del segmento ST $> 0,5$ mm durante menos de 30 minutos o elevación del segmento ST persistente $> 0,5$ mm que no requería tratamiento de reperfusión o agentes trombolíticos, inversión de la onda T (>1 mm)
- o aumento de CK-MB.

Se aleatorizaron los pacientes a placebo, 180 microgramos/kg de eptifibatida en bolo seguido por una perfusión de 2,0 microgramos/kg/min (180/2,0), ó 180 microgramos/kg de eptifibatida en bolo seguido por una perfusión de 1,3 microgramos/kg/min (180/1,3).

La perfusión se continuaba hasta el alta hospitalaria, hasta el momento de la cirugía de bypass coronario o hasta las 72 horas, eligiéndose el primero de estos eventos que tuviere lugar. Si se practicaba intervención coronaria percutánea, la perfusión de eptifibatida se continuaba durante 24 horas después del procedimiento con una duración de la perfusión de un máximo de 96 horas.

El brazo 180/1,3 se interrumpió después de un análisis intermedio, tal y como se especificaba en el protocolo, cuando los dos brazos de tratamiento activo parecían tener una incidencia de hemorragia similar.

Se trató a los pacientes de acuerdo a los estándares habituales del centro de investigación; por lo tanto, la frecuencia de angiografía, intervención coronaria percutánea y bypass coronario fue generalmente distinta de un centro a otro y de un país a otro. De los pacientes del PURSUIT, el 13 % fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea durante la perfusión de eptifibatida, aproximadamente al 50 % de ellos se les colocaron prótesis intracoronarias; el 87 % fueron tratados médicamente (sin intervención coronaria percutánea durante la perfusión de eptifibatida).

La inmensa mayoría de pacientes recibió ácido acetilsalicílico (75- 325 mg una vez al día). La heparina no fraccionada se administró por vía intravenosa o subcutánea según la opinión del médico, más frecuentemente en forma de bolo intravenoso de 5.000 U seguido de una perfusión continua de 1.000 U/h. Se recomendó como objetivo un TPTa de 50-70 segundos. Un total de 1.250 pacientes se sometió a intervención coronaria percutánea dentro de las 72 horas después de la aleatorización, en cuyo caso recibieron heparina no fraccionada intravenosa para mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) de 300- 350 segundos.

La variable principal de valoración del estudio fue la aparición de muerte por cualquier causa o de un nuevo infarto de miocardio (evaluado de forma ciega por un Comité Clínico) dentro de los 30 días tras la aleatorización. El componente infarto de miocardio de la variable podía definirse como la elevación enzimática asintomática de CK-MB o una nueva onda Q. Eptifibatida administrado como 180/2,0 redujo significativamente la incidencia de las variables principales de valoración en comparación con el placebo (tabla 1): esto representa unos 15 acontecimientos evitados de cada 1.000 pacientes tratados:

Tabla 1: Incidencia de muertes/IAM evaluados por el Comité Ético (población «por intención de tratar»)			
Tiempo	Placebo	Eptifibatida	Valor de p
30 días	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3%)	0,034 ^a
a: Análisis chi-cuadrado de Pearson en la diferencia entre el placebo y la eptifibatida.			

Los resultados de la variable principal de valoración se atribuyeron principalmente a la aparición de infarto de miocardio.

La reducción en la incidencia de variables principales de valoración en pacientes que recibieron eptifibatida se produjo al principio del tratamiento (dentro de las primeras 72-96 horas) y esta reducción se mantuvo a lo largo de 6 meses, sin ningún efecto significativo sobre la mortalidad.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con eptifibatida son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de la angina aguda.

Según los hallazgos epidemiológicos, se ha asociado una mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares con ciertos indicadores, por ejemplo:

- edad,
- frecuencia cardiaca acelerada o hipertensión,
- dolor cardiaco isquémico persistente o recurrente,
- alteraciones marcadas en el ECG (en particular alteraciones del segmento ST),
- enzimas o marcadores cardiacos aumentados (por ejemplo, CK-MB, troponinas), y
- fallo cardiaco.

El estudio PURSUIT se realizó en un momento en el que el manejo de síndrome coronario agudo era diferente al actual en términos de uso de antagonistas de receptores de plaquetas ADP (P2Y12) y el uso rutinario de stents intracoronarios.

Ensayo ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatida Therapy [Supresión Potenciada del Receptor Plaquetario IIb/IIIa con la Terapia con eptifibatida]) es un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (n= 2.064) en la intervención coronaria percutánea no urgente con stent intracoronario.

Todos los pacientes recibieron medidas de apoyo rutinarias y se aleatorizaron para placebo o eptifibatida (2 dosis en bolo de 180 microgramos/kg y una perfusión continua hasta el alta hospitalaria o un máximo de 18-24 horas).

El primer bolo y la perfusión se iniciaron simultáneamente, inmediatamente antes de la práctica de la intervención coronaria percutánea y fueron seguidos por un segundo bolo 10 minutos después del primero. La tasa de perfusión fue de 2,0 microgramos/kg/min en pacientes con creatinina sérica \leq 175 micromoles/l o 1,0 microgramo/kg/min para creatinina sérica $>$ 175 y hasta 350 micromoles/l.

En el brazo del ensayo tratado con eptifibatida, prácticamente todos los pacientes recibieron aspirina (99,7 %) y 98,1 % recibieron una tienopiridina (clopidogrel en el 95,4 % y ticlopidina en el 2,7 %). En el día de la intervención coronaria percutánea, antes de la cateterización, el 53,2 % recibió una tienopiridina (clopidogrel 52,7 %; ticlopidina 0,5 %) – principalmente como dosis de choque (300 mg o más). El brazo tratado con placebo fue comparable (aspirina 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidina 2,6 %).

El ensayo ESPRIT utilizó un régimen simplificado de heparina durante la intervención coronaria percutánea que consistió en un bolo inicial de 60 unidades/kg, con un objetivo TCA de 200- 300 segundos. La variable principal del ensayo era la muerte (M), infarto de miocardio (IM), revascularización urgente del vaso (RUV) y la terapia de rescate antitrombótica aguda con un inhibidor de los receptores GP IIb/IIIa (TR) dentro de las 48 horas de la aleatorización.

El IM se identificó mediante la determinación de la CK-MB del laboratorio. Para este diagnóstico, dentro de las 24 horas después del procedimiento de intervención coronaria percutánea, al menos dos determinaciones de CK-MB tenían que ser 3 veces superior al límite de normalidad; de esta forma, no era necesaria la validación por el Comité Clínico. El IM podía ser comunicado después de la aceptación del Comité Clínico de una comunicación de un investigador.

El análisis de la variable principal [variable cuádruple compuesta de muerte, IM, revascularización urgente del vaso (RUV) y rescate con trombolíticos a las 48 horas] mostró un 37 % de reducción relativa y un 3,9 % de reducción absoluta en el grupo eptifibatida (6,6 % acontecimientos frente a 10,5 %, $p=0,0015$). Los resultados de la variable principal fueron principalmente atribuidos a la reducción de la incidencia de IM enzimático, identificado por la incidencia de elevación temprana de enzimas cardíacas después de la intervención coronaria percutánea (80 de 92 IMs en el grupo de placebo frente a 47 de 56 IMs en el grupo de eptifibatida). La importancia clínica de tales IM enzimáticos está todavía en discusión.

Se obtuvieron resultados similares para las 2 variables secundarias valoradas a los 30 días: una triple compuesta de muerte, IM y RUV y la combinación más fuerte de muerte e IM.

La reducción de la frecuencia de los acontecimientos de las variables en pacientes que recibieron eptifibatida apareció pronto durante el tratamiento. Después de esto, no hubo aumento del beneficio durante 1 año.

Prolongación del tiempo de hemorragia

La administración de eptifibatida mediante bolo intravenoso e perfusión provoca un aumento del tiempo de hemorragia de hasta 5 veces. Este aumento es rápidamente reversible una vez que se interrumpe la perfusión y los tiempos de hemorragia retornan a los niveles basales en aproximadamente 6 (2-8) horas. Cuando se administra eptifibatida solo, no tiene efecto apreciable sobre el tiempo de protrombina (TP) o sobre el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa).

Ensayo EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glicoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) fue un estudio de administración rutinaria y precoz de eptifibatida frente a placebo (con uso provisional retrasado de eptifibatida en el laboratorio de cateterismo) usado en combinación con tratamientos antitrombóticos (AAS, HNF, bivalirudina, fondaparinux o heparina de bajo peso molecular), en sujetos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo. Los pacientes se iban a someter a una estrategia invasiva como medida de manejo adicional tras recibir el fármaco del estudio de 12 a 96 horas. Los pacientes podían manejarse farmacológicamente, someterse a bypass arterial coronario (CABG), o someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP). A diferencia de la

posología aprobada en la UE, el estudio utilizó un doble bolo del fármaco del estudio (separados por 10 minutos) antes de la perfusión.

La administración rutinaria y precoz de eptifibatida en esta población con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo tratada óptimamente que se sometió a una estrategia invasiva, no resultó en una reducción estadísticamente significativa en la variable primaria compuesta de tasa de mortalidad, IM (Infarto de Miocardio), IR-RU (Isquemia recurrente requiriendo revascularización urgente) y RT (rescate trombótico) en 96 horas, en comparación con un régimen de eptifibatida provisional retrasado (9,3 % en pacientes tratados con eptifibatida de forma precoz frente a un 10,0% en pacientes asignados al grupo de eptifibatida provisional retrasado; odds ratio=0,920; IC 95%=0,802-1,055; p=0,234). Según los criterios GUSTO la hemorragia grave/amenazante para la vida fue poco común y comparable en ambos grupos de tratamiento (0,8%). Según los criterios GUSTO la hemorragia moderada o grave/amenazante para la vida aconteció de forma significativamente más frecuente con eptifibatida rutinaria y precoz (7,4% frente 5,0% en el grupo de eptifibatida provisional retrasada; p<0,001). Se observaron diferencias similares para hemorragia mayor según criterios TIMI (118 [2,5 %] en el uso rutinario precoz vs. 83 [1,8 %] en el uso provisional retrasado; p=0,016).

No se demostró beneficio estadísticamente significativo en la estrategia de administrar de forma rutinaria y precoz eptifibatida en el subgrupo de pacientes a los que se manejó farmacológicamente o durante los periodos de manejo farmacológico antes de una intervención coronaria percutánea o de bypass arterial coronario (CABG).

En un análisis post-hoc del ensayo EARLY ACS el riesgo beneficio de la reducción en la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada no es concluyente. La tasa de eventos de la variable primaria fue del 11,9% en pacientes que recibieron una dosis reducida (1 microgramo/kg/min) vs 11,2 % en pacientes que recibieron la dosis estándar (2 microgramos/kg/min) cuando eptifibatida se administraba de forma rutinaria y precoz (p=0,81). Con una administración de eptifibatida provisional retrasada, las tasas de eventos fueron de un 10% vs 11,5% en pacientes que recibieron la dosis reducida y la dosis estándar respectivamente (p=0,61). La hemorragia mayor según criterios TIMI tuvo lugar en un 2,7% de los pacientes que recibieron la dosis reducida (1 microgramo/kg/min) vs un 4,2 % de los pacientes que recibieron la dosis estándar (2 microgramos/kg/min) cuando eptifibatida se administraba de forma rutinaria y precoz (p=0,36). Con la administración de eptifibatida provisional retrasada, los eventos mayores según criterios TIMI fueron 1,4% y 2,0% en pacientes que recibieron la dosis reducida y la estándar respectivamente (p=0,54). No se observaron diferencias notables con las tasas de hemorragia mayor según los criterios GUSTO.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de la eptifibatida es lineal y proporcional a la dosis en bolo a dosis comprendidas entre 90 y 250 microgramos/kg y tasas de perfusión entre 0,5 y 3,0 microgramos/kg/min. Para una perfusión intravenosa de 2,0 microgramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario son de entre 1,5 y 2,2 microgramos/ml en pacientes con cardiopatía coronaria. Estas concentraciones plasmáticas se alcanzan rápidamente cuando la perfusión viene precedida de un bolo de 180 microgramos/kg.

Distribución

El grado de unión de la eptifibatida a las proteínas plasmáticas humanas se sitúa en torno al 25 %.

Biotransformación

En la misma población, la semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 2,5 horas, el aclaramiento plasmático entre 55 y 80 microgramos/kg/h y el volumen de distribución de entre 185 y 260 ml/kg.

Eliminación

En pacientes sanos, la excreción renal constituye cerca del 50 % del aclaramiento total del organismo; aproximadamente el 50 % se excreta inalterado. En los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), el aclaramiento de eptifibatida se reduce en torno a un 50 % y los niveles plasmáticos en el estado estacionario prácticamente son el doble.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción farmacocinética. No obstante, en un estudio farmacocinético poblacional, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre la eptifibatida y los siguientes medicamentos concomitantes: amlodipina, atenolol, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digoxina, diltiazem, difenhidramina, enalapril, fentanil, furosemida, heparina, lidocaína, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfina, nitratos, nifedipina y warfarina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos llevados a cabo con eptifibatida incluyen dosis únicas y repetidas en ratas, conejos y monos; estudios de reproducción en ratas y conejos; estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y estudios de irritación, hipersensibilidad y antigenicidad. No se observaron efectos tóxicos inesperados para una sustancia con este perfil farmacológico y los resultados fueron predictivos en relación con la experiencia clínica: los efectos hemorrágicos son el acontecimiento adverso principal. No se observaron efectos genotóxicos con eptifibatida.

Los estudios teratológicos realizados administrando una perfusión intravenosa continua de eptifibatida en ratas preñadas de dosis diarias totales de hasta 72 mg/kg/día (cerca de 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basándose en la superficie corporal) y en conejas preñadas, dosis diarias totales de hasta 36 mg/kg/día (cerca de 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basándose en la superficie corporal). Estos estudios no demostraron que la eptifibatida afecte a la fertilidad ni provoque daños al feto. No se dispone de estudios sobre la reproducción en especies animales en las que la eptifibatida muestre una actividad farmacológica similar a la que tiene en el ser humano. Por lo tanto, estos estudios no son adecuados para evaluar la toxicidad de la eptifibatida sobre la función reproductora (ver la sección 4.6).

El potencial carcinogénico de la eptifibatida no se ha evaluado en estudios a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidratado.
hidróxido sódico (para el ajuste del pH).
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

La eptifibatida no es compatible con la furosemida.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Frasco sin abrir: 18 meses.

Una vez diluido:

Se ha demostrado la estabilidad química y física una vez abierto el envase primario durante 24 horas a 25 °C y entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, salvo que se utilice un método de dilución que excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación una vez abierto el envase primario y previas a su administración son responsabilidad del usuario.

Una vez abierto, usar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en su envase original para protegerlo de la luz. No obstante, no es necesario proteger la solución de eptifibatida de la luz durante la administración.

Las condiciones de conservación del medicamento diluido se pueden consultar en la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 100 ml de vidrio flint transparente, de tipo I, con un tapón gris de 20 mm de bromobutilo omniflex, y un tapón de goma natural y un sello de tipo flip-off de aluminio rosa de 20 mm.

Las cajas contienen un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las pruebas de compatibilidad física y química indican que la Eptifibatida puede ser administrada a través de un catéter intravenoso con sulfato de atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina, activador tisular del plasminógeno o verapamilo. Eptifibatida es compatible con soluciones inyectables de cloruro sódico al 0.9 % y con dextrosa al 5 % en Normosol R, con o sin cloruro potásico. La composición de Normosol R se puede consultar en la ficha técnica de este medicamento.

No reutilizar.

Los estudios de compatibilidad fisiológica se efectuaron a una concentración de 0,2 mg/ml durante 96 horas a temperaturas de entre 2 °C y 8 °C, y a 25 °C.

Antes de su empleo, examine el contenido del frasco. No utilizar si se observa un cambio de color o partículas en suspensión. No es necesario proteger la solución de eptifibatida de la luz durante su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
c/Plom 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2013