ЛП-№(008303)-(РГ-RU) от 26.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

КОРОМАКС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: КОРОМАКС

Международное непатентованное или группировочное наименование: эптифибатид.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Состав:

1 мл содержит:

Действующее вещество: эптифибатид - 0,75 мг или 2,0 мг;

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат - 5,25 мг, натрия гидроксида раствор 10 % - до pH 5,25, вода для инъекций - q.s. до 1,0 мл.

Описание: прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC16.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Эптифибатид – это синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислотных остатков, включая один цистеинамид и один меркаптопропиониловый остаток – дезаминоцистеинил. Эптифибатид является ингибитором агрегации тромбоцитов и относится к классу аргинин-глицин-аспартат-миметиков. Эптифибатид обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, предотвращая связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов.

Эптифибатид вызывает зависимое от дозы и концентрации подавление агрегации тромбоцитов, что было продемонстрировано ex vivo с применением аденозиндифосфата (АДФ) и других агонистов, индуцирующих агрегацию тромбоцитов. Действие эптифибатида наблюдается немедленно после внутривенного болюсного введения в дозе 180 мкг/кг. Режим с последующим проведением непрерывной внутривенной инфузии в дозе 2,0 мкг/кг/мин обеспечивает более чем 80% ингибирование агрегации тромбоцитов ex vivo, индуцированной АДФ, при физиологических концентрациях кальция, у более чем 80% пациентов. Ингибирование агрегации тромбоцитов является обратимым; через 4 ч после прекращения непрерывной инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин функция тромбоцитов более

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

чем на 50% восстанавливается до исходного уровня. При проведении измерений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ex vivo при физиологических концентрациях кальция (антикоагулянт D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметилкетон (PPACK)) у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q было выявлено зависимое от концентрации ингибирование с $ИК_{50}$ (концентрация, ингибирующая агрегацию на 50%), составляющей 557 нг/мл, и $ИК_{80}$ (концентрация, ингибирующая агрегацию на 80%), составляющей 1107 нг/мл. Время кровотечения при применении эптифибатида внутривенно в виде болюса и инфузии обратимо увеличивается до 5 раз, этот показатель возвращается к исходному уровню в течение 2-6 ч после прекращения инфузии. При применении в виде монотерапии эптифибатид не оказывает значимого влияния на протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Фармакокинетика

Распределение

Степень связывания эптифибатида с белками плазмы человека составляет около 25 %.

Элиминация

В той же популяции пациентов период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 2,5 ч, плазменный клиренс — 55–80 мл/кг/ч, объем распределения приблизительно 185–260 мл/кг. У здоровых пациентов доля почечной экскреции от общего клиренса составляет около 50 %; приблизительно 50 % выводимого количества вещества выводится в неизмененной форме.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика эптифибатида имеет линейный и дозозависимый характер при болюсном введении в дозе от 90 до 250 мкг/кг и инфузии со скоростью от 0,5 до 3,0 мкг/кг/мин. При инфузии препарата в дозе 2,0 мкг/кг/мин у пациентов с ишемической болезнью сердца средняя равновесная концентрация эптифибатида в плазме устанавливается в пределах 1,5–2,2 мкг/мл. Такая концентрация в плазме достигается быстрее, если инфузии предшествует болюсное введение в дозе 180 мкг/кг.

Особые группы пациентов

Умеренное увеличение периода полувыведения и объема распределения наблюдается у пациентов старшего возраста, пациентов со сниженной массой тела (<74 кг) и/или сниженным клиренсом креатинина (КК). Величина дозы и пол пациента не влияют на фармакокинетику эптифибатида. При почечной недостаточности легкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) коррекции дозы при болюсном или инфузионном введении не требуется. При почечной недостаточности умеренной степени тяжести (КК ≥30 – <50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) рекомендуется коррекция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозы. У пациентов с почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени (КК < 50 мл/мин) наблюдается снижение клиренса эптифибатида приблизительно на 50 % и увеличение равновесных концентраций в плазме приблизительно в два раза (см. разделы «Особые указания», «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Препарат КОРОМАКС предназначен для применения у взрослых пациентов (в возрасте 18 лет и старше) для:

- ранней профилактики инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q, отмечавших последний болевой приступ в течение 24 ч., с изменениями на ЭКГ и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов;
- профилактики внезапного закрытия сосуда и сопряженных с ним острых ишемических осложнений при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Препарат КОРОМАКС предназначен для применения вместе с ацетилсалициловой кислотой и нефракционированным гепарином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эптифибатиду или любому другому компоненту препарата;
- желудочные или кишечные кровотечения, серьезные генитальные (за исключением менструальных кровотечений) и урологические кровотечения или другие выраженные патологические кровотечения в течение последних 30 дней;
- острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе;
- внутричерепные заболевания (неоплазия, артериовенозная мальформация, аневризма);
- «большое» хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение последних 6 недель;
- геморрагический диатез в анамнезе;
- тромбоцитопения (< 100 000 клеток/мм^3);
- протромбиновое время (ПВ) более 1,2 от ПВ контрольной плазмы или международное нормализованное отношение (МНО) > 2,0;
- тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД выше 200 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии;
- клинически значимая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

необходимость проведения гемодиализа;

– одновременное или запланированное применение другого ингибитора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для парентерального введения;
– детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эптифибатида с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза: тромболитиками, пероральными антикоагулянтами, растворами декстрана, аденозином, нестероидными противовоспалительными препаратами, включая сульфинпиразон, препаратами, содержащими простациклин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрел.

Риск возникновения кровотечений при одновременном применении эптифибатида и стрептокиназы, применяемой для лечения острого инфаркта миокарда, увеличивается.

Совместное применение эптифибатида и гепарина рекомендуется во всех случаях, при отсутствии противопоказаний к применению гепарина, например, тромбоцитопении, ассоциированной с приемом гепарина, в анамнезе.

В связи с отсутствием клинического опыта, применять эптифибатид одновременно с низкомолекулярным гепарином необходимо с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинических исследований по применению эптифибатида у беременных женщин не проводилось. Однако исследования влияния на репродуктивную функцию проводились на крысах и кроликах с применением доз, соответственно в 8 и 4 раза превышающих дозу, предназначенную для человека. В данных исследованиях не наблюдалось признаков нарушения фертильной функции или отрицательного воздействия на плод, связанного с применением эптифибатида. Так как исследования на животных не считаются достаточными для прогноза возможных реакций у человека, эптифибатид следует применять в период беременности только в случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Данных о проникновении эптифибатида в грудное молоко нет. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание при применении препарата КОРОМАКС.

Способ применения и дозы

Препарат КОРОМАКС предназначен для использования только в условиях стационара.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Раствор для внутривенного введения с концентрацией 0,75 мг/мл (для инфузий) и раствор для внутривенного введения с концентрацией 2 мг/мл (для болюсного введения) должны использоваться совместно согласно инструкции.

Рекомендуется одновременное применение препарата КОРОМАКС и гепарина, за исключением ситуаций, когда применение гепарина противопоказано, например, в случае тромбоцитопении, связанной с применением гепарина, в анамнезе.

Препарат КОРОМАКС также предназначен для одновременного применения с ацетилсалициловой кислотой, так как ацетилсалициловая кислота является стандартным компонентом лечения пациентов с острым коронарным синдромом, за исключением случаев, когда применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано.

Режим дозирования

Пациенты с острым коронарным синдромом (пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q)

Рекомендуемая доза эптифибатида для взрослых пациентов с КК ≥ 50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта): внутривенно болюсно в дозе 180 мкг/кг как можно раньше после постановки диагноза, затем начинают непрерывную инфузию в дозе 2,0 мкг/кг/мин, которую продолжают до 72 ч до начала операции аортокоронарного шунтирования или до выписки из стационара в зависимости от того, что происходит раньше.

Если в ходе лечения проводится ЧТКА, то инфузию продолжают еще в течение 20-24 ч после ЧТКА, максимальная общая продолжительность введения составляет 96 ч.

Экстренное или «плановое» хирургическое вмешательство

Если в ходе терапии препаратом КОРОМАКС пациенту необходима экстренная или неотложная операция на сердце, инфузию следует немедленно прекратить. Если пациенту необходимо «плановое» вмешательство, инфузию следует прекратить, чтобы дать время для восстановления функции тромбоцитов до нормального уровня.

Пациенты, которым требуется проведение тромболитической терапии (например, трансмуральный инфаркт миокарда с новым патологическим зубцом Q на ЭКГ)

Опыт применения у данной группы пациентов отсутствует, применение препарата не рекомендуется.

Пациенты, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Рекомендуемая доза эптифибатида для взрослых пациентов с КК ≥50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта): внутривенно болюсно в дозе 180 мкг/кг непосредственно перед началом манипуляции, через 10 мин после первого болюса вводят еще 180 мкг/кг в виде болюса. Одновременно с первым болюсом начинают непрерывную инфузию препарата в дозе 2,0 мкг/кг/мин. Инфузию продолжают до выписки пациента из стационара или в течение 18-24 ч после проведения ЧКВ. Минимальная рекомендуемая длительность инфузии — 12 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с клиренсом креатинина ≥ 30 - < *50 мл/мин, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)*

Рекомендуемая доза эптифибатида для взрослых пациентов с КК ≥ 30 - < 50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Гаулта): внутривенно болюсно в дозе 180мкг/кг непосредственно перед началом манипуляции, через 10 мин после первого болюса вводят еще 180 мкг/кг в виде болюса. Одновременно с первым болюсом начинают непрерывную инфузию препарата в дозе 1,0 мкг/кг/мин. Инфузию продолжают до выписки пациента из стационара или в течение 18-24 ч после проведения ЧКВ. Минимальная рекомендуемая длительность инфузии — 12 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с острым коронарным синдромом (пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q) и клиренсом креатинина ≥30 - <50 мл/мин

Рекомендуемая доза эптифибатида для взрослых пациентов с КК ≥30 - < 50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта): внутривенно болюсно в дозе 180 мкг/кг как можно раньше после постановки диагноза, затем незамедлительно начинают непрерывную инфузию в дозе 1,0 мкг/кг/мин, которую продолжают до 72 ч до начала операции аортокоронарного шунтирования или до выписки из стационара в зависимости от того, что происходит раньше.

Если в ходе лечения проводится ЧТКА, то инфузию продолжают еще в течение 20-24 ч после ЧТКА, максимальная общая продолжительность введения составляет 96 ч.

Для расчета клиренса креатинина в мл/мин используют формулу Кокрофта-Голта с показателем фактической массы тела:

$$\text{Мужчины: } \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times (\text{фактическая масса тела в кг})}{72 \times (\text{сывороточный креатинин в мг/дл})}$$

$$\text{Женщины: } \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times (\text{фактическая масса тела в кг}) \times (0{,}85)}{72 \times (\text{сывороточный креатинин в мг/дл})}$$

Пациентам с массой тела свыше 121 кг вводят не более 22,6 мг препарата в виде болюса и не более 15 мг/час (при концентрации креатинина ниже 2,0 мг/дл) или 7,5 мг/час (при концентрации креатинина от 2,0 до 4,0 мг/дл) в виде инфузии.

Пациенты с клиренсом креатинина ≥30 – <50 мл/мин, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

Рекомендуемая доза эптифибатида для взрослых пациентов с КК ≥30 – <50 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта): внутривенно болюсно в дозе 180 мкг/кг непосредственно перед началом манипуляции, через 10 мин после первого болюса вводят еще 180 мкг/кг в виде болюса. Одновременно с первым болюсом начинают непрерывную инфузию препарата в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозе 1,0 мкг/кг/мин. Инфузию продолжают до выписки пациента из стационара или в течение 18–24 ч после проведения ЧКВ. Минимальная рекомендуемая длительность инфузии – 12 ч.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) и необходимости проведения гемодиализа применение препарата КОРОМАКС противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Противопоказан пациентам с клинически значимой печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). Опыт применения эптифибатида у пациентов с печеночной недостаточностью крайне ограничен. При печеночной недостаточности препарат следует применять с осторожностью, так как у таких пациентов препарат может повлиять на свертываемость крови (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Данные отсутствуют. Безопасность и эффективность применения препарата КОРОМАКС у пациентов в возрасте до 18 лет не установлена, в связи с этим применение у данной категории пациентов не рекомендовано.

Способ применения

Для болюсного введения препарат КОРОМАКС следует набрать в шприц из флакона, содержащего 10 мл препарата и ввести внутривенно струйно, в течение 1–2 минут.

Сразу после болюсного введения следует начать внутривенную капельную инфузию препарата. При наличии насоса, позволяющего регулировать скорость инфузии, препарат КОРОМАКС можно вводить непосредственно из флакона, содержащего 100 мл препарата, не разбавляя. Система для введения препарата КОРОМАКС из флакона, содержащего 100 мл препарата, должна иметь воздухоотвод; иглу для подсоединения системы к флакону следует вводить строго через центр пробки флакона.

Инструкции по введению препарата

Препарат КОРОМАКС можно вводить в одной системе с алтеплазой, атропина сульфатом, добутамином, гепарином, лидокаином, петидином, метопрололом, мидазоламом, морфином, нитроглицерином, верапамилом.

Препарат КОРОМАКС можно вводить в одной системе с 0,9 % раствором натрия хлорида или его смесью с 5 % декстрозой. При использовании любого из этих растворителей раствор для введения может содержать также до 60 ммоль/л калия хлорида.

Несовместимости с материалами, используемыми для изготовления систем для внутривенного введения, не отмечалось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Не рекомендовано смешивать препарат КОРОМАКС с лекарственными препаратами, совместимость с которыми не установлена.

Препарат КОРОМАКС нельзя вводить в одной системе с фуросемидом.

Перед введением раствор следует проверить на наличие помутнения или посторонних частиц, или изменения окраски; раствор можно вводить только при их отсутствии. Во время введения защита раствора от света не требуется.

Остаток препарата во флаконе дальнейшему использованию не подлежит и его необходимо утилизировать.

Побочное действие

Большинство нежелательных явлений при применении эптифибатида связаны с развитием кровотечений или возникновением нарушений со стороны сердца или сердечно-сосудистой системы, что часто наблюдается в данной популяции пациентов.

Клинические данные

Частота нежелательных явлений, представленных ниже, была сформирована на основании двух клинических исследований III фазы (PURSUIT и ESPRIT).

PURSUIT — двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения эптифибатида в сравнении с плацебо для снижения смертности и числа случаев повторного инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q.

ESPRIT — двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по изучению безопасности и эффективности применения эптифибатида у пациентов с запланированным проведением неэкстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с интракоронарным стентированием.

Данные о нежелательных явлениях, включая кровотечения, в исследовании PURSUIT получали с момента выписки из стационара до визита на 30 день. Явления кровотечения в исследовании ESPRIT регистрировали в течение 48 часов, а явления, не связанные с кровотечением, регистрировали в течение 30 дней. Для классификации частоты массивных и легких кровотечений в исследованиях PURSUIT и ESPRIT были использованы критерии кровотечения TIMI (классификация по критериям Группы по изучению тромболизиса при инфаркте миокарда). Данные исследования PURSUIT собирались в течение 30 дней, в то время как данные, полученные в исследовании ESPRIT, были ограничены явлениями, которые возникли в течение 48 ч или до выписки, в зависимости от того, что произошло раньше.

При применении в рекомендуемых терапевтических дозах, которые использовали в исследовании PURSUIT (с участием около 11000 пациентов), кровотечение являлось наиболее распространенным осложнением терапии эптифибатидом. Инвазивные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

процедуры на сердце (аортокоронарное шунтирование или при доступе к бедренной артерии) наиболее часто сопровождались кровотечениями.

В исследовании PURSUIT, легкое кровотечение определяли, как спонтанную макрогематурию, спонтанный гематемезис, кровотечение со снижением концентрации гемоглобина более чем на 3 г/дл или снижение концентрации гемоглобина более чем на 4 г/дл в отсутствии видимого источника кровотечения. Легкое кровотечение было очень частым осложнением применения эптифибатида (> 1/10, или 13,1 % при применении эптифибатида в сравнении с 7,6 % при применении плацебо). Кровотечения отмечались чаще у пациентов, одновременно получающих гепарин при проведении ЧКВ, когда активированное время свертывания крови (АВС) превышало 350 с (см. раздел «Особые указания», подраздел «Применение гепарина»),

В исследовании PURSUIT массивное кровотечение определяли как внутричерепное кровотечение или снижение концентрации гемоглобина более чем на 5 г/дл. Массивные кровотечения при применении эптифибатида в данном исследовании наблюдались очень часто (> 1/10 или 10,8 % при применении эптифибатида в сравнении с 9,3 % при применении плацебо), исключая подавляющее большинство пациентов, которым аортокоронарное шунтирование не проводилось в течение 30 дней после включения в исследование, у которых данное явление наблюдалось нечасто. У пациентов, которым проводили аортокоронарное шунтирование, частота кровотечений при применении эптифибатида по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, не увеличивалась. В подгруппе пациентов, которым проводили ЧКВ. обширные кровотечения наблюдались часто: у 9,7 % пациентов при применении эптифибатида по сравнению с 4,6 % у пациентов, получавших плацебо.

Частота возникновения тяжелых или угрожающих жизни кровотечений при применении эптифибатида составляла 1,9 % в сравнении с 1,1 % при применении плацебо. При применении эптифибатида умеренно повышалась потребность в гемотрансфузиях (11,8 % — эптифибатид, 9,3 % — плацебо).

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (≥ 1/10000, включая отдельные случаи). Указана абсолютная частота сообщений без учета частоты при применении плацебо. При наличии данных по отдельным нежелательным явлениям из двух исследований (PURSUIT и ESPRIT), для определения частоты нежелательных явлений была использована наибольшая указанная частота.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Следует отметить, что связь с применением препарата была установлена не для всех нежелательных явлений.

Частота серьезных нежелательных явлений, не связанных с кровотечением (артериальная гипотензия и др.), при применении эптифибатида не отличается от таковой при применении плацебо.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: кровотечение (массивные и легкие кровотечения, включая кровотечения при аортокоронарном шунтировании и доступе через бедренную артерию, желудочно-кишечные кровотечения, мочеполовые кровотечения, забрюшинные и внутричерепные кровотечения, гематемезис, гематурию, внутриротовые/ротоглоточные кровотечения, кровотечения, снижающие гематокрит/гемоглобин и другие).

Нечасто: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: церебральная ишемия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: остановка сердца, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кардиогенный шок, артериальная гипотензия, флебит.

Остановка сердца, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, артериальная гипотензия и кардиогенный шок, которые часто регистрировались в исследовании PURSUIT, представляли собой явления, связанные с основным заболеванием.

Данные пострегистрационных наблюдений

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: кровотечения с летальным исходом (в основном затрагивающие центральную и периферическую нервную систему: геморрагический инсульт или внутричерепные кровотечения); легочное кровотечение, острая глубокая тромбоцитопения, гематома.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: кожная сыпь, нежелательные явления в месте введения (например, крапивница).

Передозировка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Информация о передозировке эптифибатида у человека очень ограничена. Признаков серьезных нежелательных явлений, связанных со случайным применением больших доз при болюсном введении, быстрым инфузионным введением, что сообщалось как передозировка, или превышением кумулятивных доз, не наблюдалось. Сообщалось о 9 пациентах, которые в рамках клинического исследования PURSUIT получили болюсную дозу и/или инфузионную дозу, более чем в 2 раза превысившую указанную в протоколе, или которые были идентифицированы исследователем как получившие передозировку. При этом не наблюдалось массивных кровотечений ни у одного из пациентов; одному пациенту было проведено аортокоронарное шунтирование, и у него наблюдалось только умеренное кровотечение. Ни у одного пациента не наблюдалось внутричерепных кровотечений.

При передозировке препарата КОРОМАКС не исключена возможность развития кровотечений. В связи с коротким периодом полувыведения и быстрым клиренсом, активность препарата можно быстро снизить путем прекращения инфузии. Эптифибатид может также выводиться путем гемодиализа. В некоторых случаях для лечения передозировки может понадобиться переливание крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эптифибатид не вызывает увеличения риска больших и малых кровотечений при одновременном применении с варфарином и дипиридамолом. У пациентов, имеющих значение протромбинового времени 14,5 сек, получающих эптифибатид одновременно с варфарином, не отмечалось повышения риска развития кровотечений.

Имеются ограниченные данные применения эптифибатида у пациентов, получающих тромболитические препараты. Не имеется подтвержденных данных, свидетельствующих о том, что эптифибатид повышает риски развития больших и малых кровотечений, связанных с тканевым активатором плазминогена как у пациентов, подвергающихся ЧТКА, так и у пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако в клинических исследованиях эптифибатид повышал риски кровотечений при назначении со стрептокиназой у пациентов с острым инфарктом миокарда. В исследовании на 181 пациенте с острым инфарктом миокарда эптифибатид (доза болюсной инъекции достигала 180 мкг/кг, последующей инфузии – до 2 мкг/кг/мин до 72 ч) назначался одновременно со стрептокиназой (1,5 млн ЕД более 60 мин.). В случае максимальной скорости инфузии (1,3 мкг/кг/мин и 2,0 мкг/кг/мин) применение эптифибатида ассоциировалось с повышением частоты случаев кровотечения и потребности в трансфузиях по сравнению с монотерапией стрептокиназой. В клиническом исследовании у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST совместное применение комбинации сниженных доз тенектеплазы и эптифибатида приводило к значимому увеличению риска развития массивных и легких кровотечений (по сравнению с плацебо и применением эптифибатида без тенектоплазы).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эптифибатид не совместим с фуросемидом.

В клинических исследованиях 95 % пациентов, которым проводилось неэкстренное ЧКВ с интракоронарным стентированием, назначался клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой до или в течение 48 часов после ЧКВ и ежедневно после ЧКВ.

Специальных исследований по изучению фармакокинетического взаимодействия эптифибатида с другими препаратами не проводилось. При проведении клинических исследований не было выявлено фармакокинетического взаимодействия между эптифибатидом и такими часто применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями препаратами, как: амлодипин, атенолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенгидрамин, эналаприл, фентанил, фуросемид, гепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитраты, нифедипин, варфарин.

Особые указания

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата КОРОМАКС с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза: тромболитиками, пероральными антикоагулянтами, растворами декстрана, аденозином, нестероидными противовоспалительными препаратами, включая сульфинпиразон, препаратами, содержащими простациклин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрел.

Риск возникновения кровотечений при одновременном назначении препарата КОРОМАКС и стрептокиназы, используемой для лечения острого инфаркта миокарда, увеличивается.

Совместное применение препарата КОРОМАКС и гепарина рекомендуется во всех случаях, при отсутствии противопоказаний к использованию гепарина, например, тромбоцитопении, ассоциированной с приемом гепарина, в анамнезе.

В связи с отсутствием клинического опыта применять препарат КОРОМАКС одновременно с низкомолекулярным гепарином необходимо с осторожностью.

Препарат КОРОМАКС предназначен для использования только в условиях стационара.

Кровотечения

Препарат КОРОМАКС является антитромботическим средством, подавляющим агрегацию тромбоцитов; поэтому в процессе лечения препаратом КОРОМАКС все пациенты должны быть тщательно обследованы для выявления возможных кровотечений, особенно женщины, пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина >30 – <50 мл/мин), а также пациенты с низкой массой тела, как имеющие наибольший риск кровотечений (см. раздел 4.8). При возникновении серьезного кровотечения, которое не удается остановить путем наложения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

давящей повязки, следует немедленно прекратить инфузию препарата и любого сопутствующего гепарина.

Риск кровотечения у пациентов, которым проводится ЧТКА, наиболее велик в месте артериального доступа. Необходимо тщательно контролировать места возможного кровотечения, например, место ввода катетера, место артериопункции, венопункции или игольной пункции, место венесекции, следует иметь в виду возможность кровотечения из желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей, забрюшинных кровотечений. Также возможны кровотечения в центральной и периферической нервной системе.

Опыт применения препарата КОРОМАКС у пациентов, получающих тромболитические препараты, ограничен. В этой связи применение препарата у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

В случае появления обстоятельств, требующих проведения тромболитической терапии, экстренного аортокоронарного шунтирования или внутриаортальной баллонной контрпульсации, инфузию препарата КОРОМАКС следует немедленно прекратить.

При развитии серьезного кровотечения, которое не удается остановить наложением давящей повязки, следует немедленно прекратить введение препарата КОРОМАКС, а также введение любого нефракционированного гепарина при их одновременном применении.

Контроль над доступом к бедренной артерии

При применении препарата КОРОМАКС риск кровотечения наиболее велик в месте введения катетера в бедренную артерию при проведении ЧТКА. Следует соблюдать осторожность и убедиться в том, что пунктирована только передняя стенка бедренной артерии. Интродьюсер из бедренной артерии можно удалить после восстановления коагуляционной функции до нормы: активированное время свертывания крови – менее 180 с (обычно через 2–6 часов после отмены гепарина). После удаления интродьюсера следует осуществить гемостаз с последующим тщательным наблюдением до выписки из стационара.

Тромбоцитопения и иммуногенность, связанные с применением ингибиторов IIb/IIIa рецепторов

Препарат КОРОМАКС подавляет агрегацию тромбоцитов, но не влияет на их жизнеспособность. Частота развития тромбоцитопении была низкой и схожей с таковой у пациентов, получавших плацебо, что наблюдалось как в ходе клинических исследований, так и в редких сообщениях о случаях развития иммунной тромбоцитопении при проведении пострегистрационных наблюдений. Наличие в плазме переносимых факторов, которые могут связываться с эптифибатидом и гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами означает, что может развиться иммунный тромбоцитопенический ответ при первом применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов или у пациентов, повторно получающих эптифибатид.

Механизм (иммунный и/или не иммунный) влияния эптифибатида на развитие тромбоцитопении полностью не изучен. В связи с тем, что повторное воздействие любого ингибитора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (абциксимаба или эптифибатида и др.) или первичное воздействие ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, может сопровождаться тромбоцитопеническим иммунноопосредованным ответом, следует проявлять осторожность и контролировать возможные случаи тромбоцитопении, сопровождающиеся артериальной гипотензией и/или другими симптомами гиперчувствительности.

При подтверждении уменьшения количества тромбоцитов до <100 000/мм^3 или острой глубокой тромбоцитопении следует немедленно рассмотреть прекращение лечения любыми лекарственными препаратами, которые могут обладать тромбоцитопеническим действием, в том числе эптифибатидом, гепарином и клопидогрелом. Необходимо начать поддерживающую терапию, а также проводить мониторинг количества тромбоцитов для коррекции лечения и установления этиологии. Если тромбоцитопения не связана с применением эптифибатида, терапия им может быть возобновлена после нормализации количества тромбоцитов.

Увеличение времени кровотечения

Время кровотечения при применении препарата КОРОМАКС внутривенно в виде болюса и инфузии увеличивается до 5 раз. Это увеличение является быстро обратимым после прекращения инфузии, и показатель возвращается к исходному уровню в течение 2–6 ч.

При применении в виде монотерапии препарат КОРОМАКС не оказывает значимого влияния на протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Применение гепарина

Совместное применение препарата КОРОМАКС и гепарина рекомендуется во всех случаях, при отсутствии противопоказаний к использованию гепарина, например, тромбоцитопении, ассоциированной с приемом гепарина, в анамнезе.

Пациенты с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q

Для пациентов с массой тела 70 кг и более рекомендованная болюсная доза составляет 5000 ЕД, последующая постоянная инфузия 1000 ЕД/ч. Для пациентов с массой тела менее 70 кг болюсная доза составляет 60 ЕД/кг, последующая инфузия 12 ЕД/кг/ч. Следует проводить мониторинг показателя АЧТВ для поддержания значений в диапазоне 50–70 с.

Коронарная ангиопластика

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При проведении ЧТКА у пациентов необходимо контролировать АВС (активированное время свертывания), его значения должны быть в пределах 300–350 с. При превышении значения активированного времени свертывания крови 300 с, применение гепарина нужно прекратить и не возобновлять до снижения значения менее 300 с.

Неэкстренное ЧТКА с интракоронарным стентированием

Для пациентов, которым не вводился гепарин в течение 6 ч перед вмешательством, рекомендуется начальное болюсное введение гепарина в дозе 60 ЕД/кг. Целевой показатель АВС во время процедуры составляет 200–300 с. В ходе процедуры ЧТКА можно дополнительно болюсно вводить гепарин для поддержания показателя АВС в этом диапазоне.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Опыт применения эптифибатида у пациентов с печеночной недостаточностью крайне ограничен (см. раздел 4.3). При печеночной недостаточности препарат следует применять с осторожностью, так как у таких пациентов препарат может повлиять на свертываемость крови.

Пациенты с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности легкой степени тяжести (КК ≥ 50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) препарат КОРОМАКС может безопасно применяться в стандартной дозировке. При почечной недостаточности умеренной или тяжелой степени (КК < 50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) клиренс эптифибатида снижен приблизительно на 50 %, а равновесные концентрации в плазме увеличены приблизительно в два раза. У пациентов с почечной недостаточностью, умеренной или тяжелой степени, которым проводятся обычные инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин, повышен риск кровотечений. Поэтому у таких пациентов дозу при проведении инфузии следует снизить до 1 мкг/кг/мин (см. раздел 4.2). Клинических исследований с участием пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

Мониторирование лабораторных показателей

Изменение лабораторных показателей в процессе лечения эптифибатидом является следствием известных фармакологических свойств препарата, например, ингибирования агрегации тромбоцитов. Таким образом, изменения лабораторных показателей, характеризующих кровотечение (например, времени кровотечения), наблюдаются часто и являются ожидаемыми. При применении эптифибатида и при применении плацебо не наблюдалось очевидных различий в таких показателях, как гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов, показатели функции печени (концентрация аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, щелочной фосфатазы) и функции почек (концентрация сывороточного креатинина, азота мочевины крови).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Перед проведением инфузии препарата КОРОМАКС рекомендуется проведение следующих лабораторных исследований для выявления уже имеющихся нарушений гемостаза: определение протромбинового времени (ПТВ) и АЧТВ, концентрации сывороточного креатинина, числа тромбоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Гемоглобин, гематокрит и число тромбоцитов также необходимо контролировать в течение 6 часов после начала терапии и не менее одного раза в сутки далее во время проведения терапии (или более часто при наличии признаков выраженного снижения величины показателя). При снижении числа тромбоцитов ниже 100 000/мм^3 требуется дополнительное определение числа тромбоцитов для исключения псевдотромбоцитопении. Введение нефракционированного гепарина следует прекратить. У пациентов, которым запланировано проведение ЧКВ, также определяют АВС.

Вспомогательные вещества

Препарат КОРОМАКС, 0,75 мг/мл, содержит 161 мг натрия на 100 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Препарат КОРОМАКС, 2 мг/мл, содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 10 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата КОРОМАКС у детей не установлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Эптифибатид предназначается для применения в условиях стационара. Нет данных о применении эптифибатида у амбулаторных пациентов.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,75 мг/мл:

По 100 мл во флакон прозрачного стекла (USP тип 1), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Раствор для внутривенного введения 2,0 мг/мл:

По 10 мл во флакон прозрачного стекла (USP тип 1), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Срок годности

3 года.

Не рекомендуется применение препарата по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Маркук (М), Сиддипет (Дистрикт), Телангана, 502 279, Индия

Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

140200, Россия, Московская область, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45, литера М, офис 4.

Телефон: (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru