ЛП-№(008303)-(РГ-RU) от 26.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОРОМАКС, 0,75 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

КОРОМАКС, 2,0 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эптифибатид.

КОРОМАКС, 0,75 мг/мл, раствор для внутривенного введения

Каждый мл раствора содержит 0,75 мг эптифибатида.

Каждый флакон 100 мл содержит 75 мг эптифибатиба.

КОРОМАКС, 2,0 мг/мл, раствор для внутривенного введения

Каждый мл раствора содержит 2,0 мг эптифибатида.

Каждый флакон 10 мл содержит 20 мг эптифибатиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный, бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат КОРОМАКС предназначен для использования только в условиях стационара.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) и необходимости проведения гемодиализа применение препарата КОРОМАКС противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Противопоказан пациентам с клинически значимой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3). 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 4.4).

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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.
- Наличие в анамнезе внутричерепного заболевания (новообразование, артериовенозная мальформация, аневризма).
- «Большое» хирургическое вмешательство в течение последних 6 недель.
- Геморрагический диатез в анамнезе.
- Тромбоцитопения (<100 000 клеток/мм^3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Протромбиновое время (ПВ) более 1,2 от ПВ контрольной плазмы или международное нормализованное отношение (МНО) >2,0.
- Выраженная 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 необходимость проведения гемодиализа.
- Одновременное или запланированное применение другого ингибитора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов.
- Детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Коронарная ангиопластика

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, щелочной фосфатазы) и функции почек (концентрация сывороточного креатинина, азота мочевины крови).

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Исследований, посвященных влиянию эптифибатида на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами, не проводилось.

Фармакологические свойства эптифибатида свидетельствуют об отсутствии какого-либо негативного влияния на деятельность такого рода. Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль нежелательных реакций эптифибатида.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Большинство нежелательных реакций при применении препарата КОРОМАКС 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При применении в рекомендуемых терапевтических дозах, которые использовали в исследовании PURSUIT (с участием около 11 000 пациентов), кровотечение являлось наиболее распространенным осложнением терапии эптифибатидом. Инвазивные 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 4.4, 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).

Резюме нежелательных реакций

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, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

основании имеющихся данных оценить невозможно). 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Очень редко: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550-99-03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC16.

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

Эптифибатид вызывает зависимое от дозы и концентрации подавление агрегации тромбоцитов, что было продемонстрировано ex vivo с использованием 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 2,0 мкг/кг/мин функция тромбоцитов более 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 ИК50 (концентрация, ингибирующая агрегацию на 50 %), составляющей 557 нг/мл, и ИК80 (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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PURSUIT

Исследование PURSUIT представляло собой базовое клиническое исследование при нестабильной стенокардии (НС) / инфаркте миокарда без зубца Q (не-QИМ). Это было двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, проводимое в 726 центрах в 27 странах с участием 10 948 пациентов с НС или не-QИМ. Пациенты могли быть включены в исследование только в случае наличия ишемии миокарда в покое (≥ 10 минут) в течение предшествующих 24 часов, а также при наличии:

– изменений сегмента ST: депрессия сегмента ST > 0,5 мм в течение менее 30 минут или стойкий подъем сегмента ST > 0,5 мм, не требующий реперфузии или применения тромболитических средств, инверсия зубца T (> 1 мм);
– или повышения уровня фракции КФК-МВ.

Пациенты были рандомизированы на получение плацебо, болюсное введение эптифибатида в дозе 180 мкг/кг с последующей инфузией в дозе 2,0 мкг/кг/мин (180/2,0) или болюсное введение эптифибатида в дозе 180 мкг/кг с последующей инфузией в дозе 1,3 мкг/кг/мин (180/1,3).

Инфузию продолжали до выписки из стационара, до проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) или в течение периода продолжительностью до 72 часов, в зависимости от того, что происходило раньше. В случае выполнения ЧКВ инфузию эптифибатида продолжали в течение 24 часов после процедуры, вследствие чего продолжительность инфузии могла составлять до 96 часов.

Лечение в группе 180/1,3 прекращали после проведения промежуточного анализа как указано в протоколе, когда в двух группах лечения активным препаратом наблюдали сходную частоту развития кровотечений.

Пациенты получали лечение в соответствии с обычными стандартами исследовательского центра; поэтому частота проведения ангиографии, ЧКВ и АКШ существенно отличалась в зависимости от центра и страны. Среди пациентов в исследовании PURSUIT у 13 % проводили ЧКВ во время инфузии эптифибатида, из них примерно 50 % устанавливали внутрисосудистые коронарные стенты; 87 % пациентов получали медикаментозное лечение (без проведения ЧКВ во время инфузии эптифибатида).

Подавляющее большинство пациентов получало ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг один раз в сутки).

Нефракционированный гепарин вводили внутривенно или подкожно по усмотрению врача; чаще всего внутривенно струйно в дозе 5000 ЕД с последующей непрерывной инфузией со скоростью 1000 ЕД/час. Был рекомендован целевой показатель АЧТВ в диапазоне 50–70

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

секунд. Всего 1250 пациентов перенесли ЧКВ в течение 72 часов после рандомизации, при этом им вводили нефракционированный гепарин внутривенно для поддержания показателя активированного времени свертывания (АВС) в диапазоне 300–350 секунд.

Первичной конечной точкой исследования был смертельный исход по любой причине или новый случай инфаркта миокарда (ИМ) (согласно слепой оценке Комитетом по оценке клинических явлений (СЕС)) в течение 30 дней после рандомизации. ИМ мог быть определен как бессимптомный при наличии повышения уровня КФК-МВ или нового зубца Q.

По сравнению с плацебо эптифибатид при введении по схеме 180/2,0 значимо снижал частоту развития явлений первичной конечной точки (таблица 1): это составляет около 15 явлений, которых удалось избежать, на 1000 пациентов, получавших лечение.

Таблица 1. Частота случаев смерти/ИМ, определенного СЕС (популяция, получившая лечение согласно рандомизации).

Время	Плацебо	Эптифибатид	Зничение p
30 дней	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034[a]

[a] — критерий хи-квадрат Пирсона для разницы между плацебо и эптифибатидом

Результаты первичной конечной точки были, главным образом, связаны с возникновением инфаркта миокарда.

Снижение частоты развития явлений конечной точки у пациентов, получавших эптифибатид, наблюдали на ранних этапах лечения (в течение первых 72–96 часов), и это снижение сохранялось в течение 6 месяцев без значимого влияния на смертность.

Наибольшая польза применения эптифибатида ожидается у пациентов с высоким риском развития инфаркта миокарда в течение первых 3–4 дней после появления симптомов острой стенокардии.

По данным эпидемиологических исследований, более высокая частота развития сердечно-сосудистых явлений была связана с некоторыми показателями, например:

- возраст;
- повышение частоты сердечных сокращений или повышение артериального давления;
- постоянная или периодическая боль в сердце ишемического характера;
- выраженные изменения на ЭКГ (в частности, отклонения сегмента ST от нормы);
- повышение уровня кардиоспецифических ферментов или маркеров (например, КФК-МВ, тропонинов);
- сердечная недостаточность.

Исследование PURSUIT было проведено в тот момент, когда стандарт терапии острых коронарных синдромов отличался от современного с точки зрения применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тиенопиридина и обычного использования внутрисосудистых коронарных стентов.

Исследование ESPRIT

ESPRIT (Усиленное подавление тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa при проведении терапии эптифибатидом) представляло собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование (n = 2064) с проведением планового ЧКВ с интракоронарным стентированием.

Все пациенты получали стандартную терапию и были рандомизированы на получение плацебо или эптифибатида (болюсное введение 2 доз 180 мкг/кг и непрерывная инфузия до выписки из стационара или максимум в течение 18–24 часов).

Введение первой болюсной дозы и инфузию начинали одновременно непосредственно перед процедурой ЧКВ, вторую болюсную дозу вводили через 10 минут после первой. Скорость инфузии составляла 2,0 мкг/кг/мин у пациентов с концентрацией сывороточного креатинина ≤ 175 мкмоль/л или 1,0 мкг/кг/мин у пациентов с концентрацией сывороточного креатинина от >175 до 350 мкмоль/л.

В группе эптифибатида практически все пациенты получали аспирин (99,7 %), и 98,1 % пациентов получали тиенопиридин (клопидогрел — 95,4 %, и тиклопидин — 2,7 %). В день проведения ЧКВ, перед катетеризацией, 53,2 % пациентов получали тиенопиридин (клопидогрел — 52,7 %; тиклопидин — 0,5 %) – в основном в нагрузочной дозе (300 мг или более). Группа плацебо была сопоставимой (аспирин — 99,7 %, клопидогрел — 95,9 %, тиклопидин — 2,6 %).

В исследовании ESPRIT использовали упрощенный режим применения гепарина во время ЧКВ, который включал начальное болюсное введение в дозе 60 ЕД/кг при целевом значении АВС 200–300 секунд. Первичная конечная точка исследования включала смертельный исход (С), ИМ, экстренную реваскуляризацию целевого сосуда (ЭРЦС) и неотложную терапию антитромботическим препаратом с терапией ингибитором ГП IIb/IIIa (НТ) в течение 48 часов после рандомизации.

ИМ определяли по основному лабораторному критерию, КФК-МВ. Для установления этого диагноза должно было быть определено как минимум два значения КФК-МВ ≥ 3 × верхней границы нормы в течение 24 часов после индексной процедуры ЧКВ, таким образом, оценка СЕС не требовалась. ИМ также мог быть зарегистрирован после оценки СЕС отчета исследователя.

В анализе первичной конечной точки [комбинированная конечная точка, включающая четыре компонента: смерть, ИМ, экстренная реваскуляризация целевого сосуда (ЭРЦС) и неотложная тромболитическая терапия (НТТ) через 48 часов] в группе эптифибатида было продемонстрировано относительное снижение на 37 % и абсолютное снижение на 3,9 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(6,6 % явлений по сравнению с 10,5 %, p = 0,0015). Результаты по первичной конечной точке были, главным образом, связаны с уменьшением частоты развития ИМ по уровню ферментов, определенному как появление раннего повышения уровней кардиоспецифических ферментов после ЧКВ (80 из 92 случаев ИМ в группе плацебо по сравнению с 47 из 56 случаев ИМ в группе плацебо). Клиническая значимость такого ИМ по уровню ферментов по-прежнему остается спорной.

Аналогичные результаты были также получены по 2 вторичным конечным точкам, которые оценивали через 30 дней: комбинированной конечной точке, включающей три компонента (смертельный исход, ИМ и ЭРЦС), и более надежной комбинированной точке, включающей смертельный исход и ИМ.

Снижение частоты развития явлений конечной точки у пациентов, получавших эптифибатид, было отмечено на ранних этапах терапии. В дальнейшем на протяжении до 1 года увеличения положительного эффекта отмечено не было.

Увеличение времени кровотечения

При внутривенной инфузии и внутривенном струйном введении эптифибатида происходит увеличение времени кровотечения до пяти раз. Это увеличение является быстро обратимым после прекращения инфузии, показатель времени кровотечения возвращается к исходному значению в течение примерно 6 (2–8) часов. При монотерапии эптифибатидом не отмечается определяемого влияния на протромбиновое время (ПТВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Исследование EARLY-ACS

EARLY ACS (Раннее ингибирование рецепторов гликопротеина IIb/IIIa при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST) представляло собой исследование со сравнением раннего рутинного применения эптифибатида и плацебо (с отсроченным предварительным применением эптифибатида в помещении для проведения катетеризации) в комбинации с антитромботической терапией (ацетилсалициловая кислота, нефракционированный гепарин, бивалирудин, фондапаринукс или низкомолекулярный гепарин) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) из группы высокого риска. Пациентам должно было быть проведено инвазивное вмешательство после получения исследуемого препарата в течение 12–96 часов. Пациенты могли получать лекарственную терапию перед проведением аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Несмотря на зарегистрированный в ЕС режим дозирования, в исследовании были введены две болюсные дозы исследуемого препарата (с интервалом в 10 минут) перед проведением инфузии.

Раннее рутинное применение эптифибатида в данной получавшей оптимальную терапию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

группе пациентов с ОКСбпST, которым было проведено инвазивное вмешательство, не привело к статистически значимому снижению частоты комбинированной первичной конечной точки (включавшей смертельный исход, ИМ, рецидивирующую ишемию с экстренной реваскуляризацией и НТТ в течение 96 часов) по сравнению с режимом терапии с отсроченным предварительным применением эптифибатида (9,3 % пациентов в группе раннего применения эптифибатида по сравнению с 10,0 % пациентов в группе отсроченного предварительного применения эптифибатида; отношение шансов = 0,920; 95 % ДИ = 0,802–1,055; p = 0,234). Тяжелое / угрожающее жизни кровотечение согласно критериям GUSTO развивалось нечасто, частота его развития была сопоставимой в обеих группах терапии (0,8 %). Умеренное или тяжелое / угрожающее жизни кровотечение согласно критериям GUSTO возникало значимо более часто при раннем рутинном применении эптифибатида (7,4 % по сравнению с 5,0 % в группе отсроченного предварительного применения эптифибатида; p <0,001). Сходные различия были отмечены в отношении обширного кровотечения согласно критериям TIMI (118 [2,5 %] в группе раннего рутинного применения по сравнению с 83 [1,8 %] в группе отсроченного предварительного применения; p = 0,016).

Статистически значимая польза стратегии раннего рутинного применения эптифибатида не была продемонстрирована в подгруппе пациентов, получавших лекарственную терапию, а также при применении препарата во время периодов лекарственной терапии до ЧКВ или АКШ.

В апостериорном анализе данных исследования EARLY ACS вывод в отношении соотношения «польза-риск» при снижении дозы у пациентов с умеренным нарушением функции почек является неоднозначным. Частота развития явления первичной конечной точки при раннем рутинном применении эптифибатида составляла 11,9 % у пациентов, получавших препарат в пониженной дозе (1 мкг/кг/мин), и 11,2 % у пациентов, получавших препарат в стандартной дозе (2 мкг/кг/мин) (p = 0,81). Частота развития явлений при отсроченном предварительном применении эптифибатида составляла 10 % и 11,5 % у пациентов, получавших препарат в пониженной дозе, и у пациентов, получавших препарат в стандартной дозе, соответственно (p = 0,61). Обширное кровотечение согласно критериям TIMI возникло у 2,7 % пациентов, получавших препарат в пониженной дозе (1 мкг/кг/мин), по сравнению с 4,2 % пациентов, получавших препарат в стандартной дозе (2 мкг/кг/мин), при раннем рутинном применении эптифибатида (p = 0,36). Частота развития обширного кровотечения согласно критериям TIMI при отсроченном предварительном применении эптифибатида составляла 1,4 % и 2,0 % у пациентов, получавших препарат в пониженной дозе, и у пациентов, получавших препарат в стандартной дозе, соответственно (p = 0,54). Заметные различия в частоте возникновения тяжелого кровотечения согласно критериям

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

GUSTO отмечены не были.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 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 4.4, 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидроксида раствор 10 % для коррекции pH*

Вода для инъекций

* Натрия гидроксида раствор 10 % получают из натрия гидроксида и воды для инъекций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.2. Несовместимость

Препарат КОРОМАКС нельзя вводить в одной системе с фуросемидом.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 0,75 мг/мл:

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

На флакон наклеивают этикетку.

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

Дозировка 2,0 мг/мл:

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

На флакон наклеивают этикетку.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.12.2024 № 28612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

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

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

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

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата КОРОМАКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.