

40

УНІГРІЛІН 75
Розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення
№ UA/18356/02/02

від 25.09.2020

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

**засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника**

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Ептіфібатид для ін'єкцій IP**УНІГРІЛІН (UNIGRILIN)**флакони по 20 мг/
75 мг (тільки для
внутрішньовенного
введення)МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTEC
Невідкладна допомога за новим стандартом**СКЛАД****УНІГРІЛІН 20 (UNIGRILIN 20)**

Кожен флакон містить

Ептіфібатид IP 20 мг

Вода для ін'єкцій IP в достатній кількості

УНІГРІЛІН 75 (UNIGRILIN 75)

Кожен флакон містить

Ептіфібатид IP 75 мг

Вода для ін'єкцій IP в достатній кількості

ОПИС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ептіфібатид - циклічний гептапептид, що містить шість амінокислот та один залишок меркаптопропіонілу (des-amino cysteinyl). Міжланцюговий дисульфідний міст утворюється між амідом цистеїну та меркаптопропіонільними фрагментами. Хімічно це N 6 - (аміноімінометил)-N 2-(3-меркапто-1-оксипропіл-L-лізілгліцил-L-α-аспартил-L-триптофіл-L-пролін-L-цистеїнамід, циклічний (1@6)-дисульфід. Ептіфібатид зв'язується з глікопротеїновим рецептором тромбоцитів (GP) IIb/IIIa тромбоцитів людини та інгібує агрегацію тромбоцитів.

УНІГРІЛІН (Ептіфібатид) для ін'єкцій - це стерильний непірогенний розчин для внутрішньовенного (IV) застосування.

КЛІНІЧНІ І ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**Механізм дії**

Ептіфібатид зворотно пригнічує агрегацію тромбоцитів, запобігаючи взаємодії фібриногену, фактор фон Віллібрандта, та інших адгезивних лігандів до GP IIb/IIIa. При внутрішньовенному введенні Ептіфібатид інгібує агрегацію тромбоцитів ex vivo, ступінь якого залежить від дози та концентрації препарату. Пригнічення агрегації тромбоцитів є зворотним після припинення інфузії Ептіфібатиду; це вважається результатом дисоціації Ептіфібатиду з тромбоцитів.

Фармакокінетика

Фармакокінетика Ептіфібатиду лінійна і пропорційна дозі для болюсних доз від 90 до 250 мкг/кг та швидкості інфузії від 0,5 до 3,0 мкг/кг/хв. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 2,5 години. Введення одного болюсу 180 мкг/кг у поєднанні з інфузією призводить до раннього рівня максимальної концентрації з подальшим невеликим зниженням до досягнення сталого стану (протягом 4-6 годин). Цьому спаду можна запобігти, ввівши другий болюс на 180 мкг/кг через десять хвилин після першого. Ступінь зв'язування Ептіфібатиду з білком плазми людини становить близько 25%. Кліренс у пацієнтів з ішемічною хворобою серця становить близько 55-58 мл/кг/год. У здорових суб'єктів на кліренс через нирки припадає приблизно 50% загального кліренсу в організмі, при цьому більшість препаратів виводиться з сечею як Ептіфібатид, дезамідований Ептіфібатид та інші, більш полярні метаболіти. Основних метаболітів у плазмі людини не виявлено. У пацієнтів із середньою та вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <50 мл/хв за допомогою рівняння Cockcroft-Gault) кліренс Ептіфібатиду знижується приблизно на 50%, а рівні концентрації плазми в стійкому стані приблизно вдвічі.

ПОКАЗАННЯ

Гострий коронарний синдром (ГКС) - для лікування хворих на ГКС (нестабільна стенокардія [UA]/інфаркт міокарда без підвищення рівня ST) [NSTEMI], в тому числі пацієнтів, яких слід лікувати медикаментозно, та пацієнтів, які перенесли через-шкірне коронарне втручання (ЧКВ). У цих умовах Ептіфібатид знижував швидкість комбінованої кінцевої точки смерті або нового інфаркту міокарда (MI).

Перкутанне Коронарне Втручання (ПКВ) - для лікування пацієнтів з ЧКВ, в тому числі тих, хто проходить лікування методом внутрішньокоронарного стентування. У цих умовах Ептіфібатид знижував коефіцієнт комбінованої кінцевої точки смерті, нового MI або необхідності термінового втручання.

СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**Дозування:**

Безпечність та ефективність Ептіфібатиду була встановлена в клінічних дослідженнях, в яких застосовувались одночасно гепарин та аспірин.



Гострий Коронарний Синдром: Рекомендоване дозування Ептифібатиду для дорослих у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та нормальною функцією нирок – це введення внутрішньовенно болюсу 180 мкг/кг якнайшвидше після встановлення діагнозу з подальшим постійним вливанням 2,0 мкг/кг/хв до моменту виписки з лікарні або початку хірургічної терапії АКШ, до 72 годин. Якщо пацієнт повинен пройти черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) під час прийому Ептифібатиду, інфузію слід продовжувати до виписки з лікарні або до 18-24 годин після процедури, залежно від того, що настане першим; дозволяється до 96 годин терапії.

Перкутанне Коронарне Втручання (ПКВ): Рекомендоване дозування Ептифібатиду для дорослих у пацієнтів із нормальною функцією нирок – це перший болюс 180 мкг/кг, що вводиться внутрішньовенно безпосередньо перед початком ЧКВ з подальшим постійним вливанням 2,0 мкг/кг/хв., та другий болюс 180 мкг/кг, що вводиться через 10 хвилин після першого болюсу. Інфузія має продовжуватися до виписки з лікарні або протягом 18 - 24 годин, залежно від того, що відбудеться раніше. Рекомендується мінімум 12 годин інфузії.

Рекомендації щодо дозування Аспірину та Гепарину

Рекомендовані дози аспірину та гепарину, які слід використовувати:

Гострий коронарний синдром - Аспірин: 160-325 мг спочатку та щоденно після цього, **Гепарин:** цільовий АЧТЧ 50–70 секунд під час медичного лікування за таких умов:

- якщо вага ≥ 70 кг, болюс 5000 ОД з подальшим вливанням 1000 ОД /год.
- якщо вага < 70 кг, болюс 60 ОД/кг з подальшим вливанням 12 ОД/кг/год.

Цільовий активований час згортання крові 200-300 секунд під час ЧКВ за таких умов:

- Якщо гепарин розпочато до проведення ЧКВ, додаткові болюси під час проведення ЧКВ для підтримання цільового АЧЗ 200-300 секунд.
- Інфузія гепарину після ЧКВ не рекомендується.

Черезшкірне коронарне втручання - Аспірин: 160-325 мг за 1-24 години до проведення ЧКВ і щоденно після цього, **гепарин:** цільовий АЧТЧ 50–70 секунд за таких умов:

- болюс 60 ОД/кг спочатку у пацієнтів, які не отримували гепарин за 6 годин до проведення ЧКВ.
- Додаткові болюси під час ЧКВ для підтримки АЧЗК в запланованих межах.
- Інфузія гепарину після ЧКВ категорично не рекомендується. Пацієнтам, які потребують тромболітичної терапії, слід припинити введення Ептифібатиду.

Застосування – ЕПТИФБАТІД слід вводити одночасно з Гепарином та Аспірином.

Дозування ЕПТИФБАТИДУ відповідно до ваги пацієнта наведено нижче

ВАГА ПАЦІЄНТА (кг)	180-мкг/кг об'єм болюса	2.0 мкг/кг/хв. об'єм інфузії	1.0 мкг/кг/хв. об'єм інфузії
	(флакон 2мг/мл)	(0,75мг/мл флакон 100мл)	(0,75мг/мл флакон 100мл)
37-41	3.4 мл	6.0 мл/год	3.0 мл/год
42-46	4.0 мл	7.0 мл/год	3.5 мл/год
47-53	4.5 мл	8.0 мл/год	4.0 мл/год
54-59	5.0 мл	9.0 мл/год	4.5 мл/год
60-65	5.6 мл	10.0 мл/год	5.0 мл/год
66-71	6.2 мл	11.0 мл/год	5.5 мл/год
72-78	6.8 мл	12.0 мл/год	6.0 мл/год
79-84	7.3 мл	13.0 мл/год	6.5 мл/год
85-90	7.9 мл	14.0 мл/год	7.0 мл/год
91-96	8.5 мл	15.0 мл/год	7.5 мл/год
97-103	9.0 мл	16.0 мл/год	8.0 мл/год
104-109	9.5 мл	17.0 мл/год	8.5 мл/год
110-115	10.2 мл	18.0 мл/год	9.0 мл/год
116-121	10.7 мл	19.0 мл/год	9.5 мл/год
>121	11.3 мл	20.0 мл/год	10.0 мл/год



Болюс: болюсну(-и) дозу(-и) Ептифібатида слід забрати з флакона 10 мл у шприц та ввести шляхом внутрішньовенно струменем.

Безперервна інфузія: Одразу після прийому болюсної дози слід починати безперервну інфузію Ептифібатида. При використанні насоса для внутрішньовенних інфузій слід застосовувати Ептифібатид нерозведеним безпосередньо з флакона 100 мл.

Припинення терапії: Пацієнтам, які перенесли операцію АКШ або потребують тромболітичної терапії, інфузію Ептифібатида слід припинити до операції.

Особливі категорії НАСЕЛЕННЯ

Пацієнти з порушенням функції нирок:

Гострий коронарний синдром - кліренс креатиніну менше 50 мл/хв: болюс 180 мкг/кг внутрішньовенно якнайшвидше після встановлення діагнозу, з подальшою постійною інфузією 1 мкг/кг/хв.

Черезшкірне коронарне втручання - кліренс креатиніну менше 50 мл/хв: хв: болюс 180 мкг/кг внутрішньовенно безпосередньо перед початком процедури, з подальшою постійною інфузією 1 мкг/кг/хв та другий болюс 180 мкг/кг, що вводиться через 10 хвилин після першого.

* За допомогою рівняння Cockcroft-Gault кліренс креатиніну обчислюється наступним чином:

Чоловіки:
$$\frac{(140 - \text{вік}) (\text{маса тіла в кг})}{72 (\text{креатинін сироватки крові})}$$

Жінки:
$$\frac{(140 - \text{вік}) (\text{маса тіла в кг}) (0,85)}{72 (\text{креатинін сироватки крові})}$$

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Лікування Ептифібатидом протипоказано пацієнтам:
- які мали діатез з кровотечею в анамнезі або активні аномальні кровотечі протягом попередніх 30 днів.
- з вираженою гіпертонією (сistolічний артеріальний тиск > 200 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 110 мм рт. ст.), що не контролюється адекватно за допомогою антигіпертензивної терапії.
- в яких була полосна операція протягом попередніх 6 тижнів.
- з нападом протягом 30 днів або геморагічним інсультом в анамнезі.
- які приймають зараз або в яких буде планове введення іншого парентерального інгібітора GP IIb/IIIa.
- які залежні від ниркового діалізу.
- які мають гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ - входить до складу розділу щодо запобіжних заходів.

ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Кровотеча: Кровотеча - найпоширеніше ускладнення, яке виникає під час терапії Ептифібатидом. Більшість великих кровотеч, пов'язаних з Ептифібатидом, було в артеріальному доступі для катетеризації серця або з шлунково-кишкового або сечостатевого тракту. Слід слідкувати за місцем доступу стегнової артерії у пацієнтів, які проходять черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). У пацієнтів, які перенесли ЧКВ, лікування Ептифібатидом пов'язане із збільшенням великих та незначних кровотеч у місці розміщення артеріальної канюлі. Після ЧКВ інфузію Ептифібатида слід продовжувати протягом 20-24 годин. Канюлю стегнової артерії можна видалити під час лікування Ептифібатидом, але лише після припинення прийому гепарину та після того, як його дія значною мірою закінчилася. Перед видаленням канюлі рекомендується не приймати гепарин протягом останніх 3-4 годин і зафіксувати АЧТЧ < 45 секунд. У будь-якому випадку, введення гепарину та Ептифібатида слід припинити, а гемостаз повинен бути досягнутий стандартними методами компресії не менше ніж за 4 години до виписки з лікарні. Системну тромболітичну терапію слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримували Ептифібатид. Слід мінімізувати травми судин та інші травми. Артеріальні та венозні пункції, внутрішньом'язові ін'єкції та використання сечових катетерів, назотрахеальної інтубації та назогастральних труб мають бути зведені до мінімуму. При внутрішньовенному доступі слід уникати нестиснених ділянок (наприклад, підключичних або яремних вен).

Тромбоцитопенія: Повідомлялося про гостру, глибоку тромбоцитопенію (імунномедіаторну та неімунномедіаторну) із застосуванням ептифібатида. Не було клінічного досвіду застосування ептифібатида у пацієнтів із початковою кількістю тромбоцитів < 100 000/мм³. Якщо пацієнт з низькою кількістю тромбоцитів отримує ептифібатид, їх кількість слід ретельно контролювати.

Лабораторні тести: Перед введенням Ептифібатида слід провести такі лабораторні тести для виявлення наявних гемостатичних порушень: рівень гематокриту або гемоглобіну, кількість тромбоцитів, креатинін у сироватці крові та ТЧ/аЧТЧ. У пацієнтів, які перенесли ЧКВ, також слід вимірювати активований час згортання (АЧЗ).

Пацієнтам літнього віку: Не було очевидної різниці в ефективності між пацієнтами старшого та молодшого віку, які отримували ептифібатид. Приріст ризику виникнення пов'язаних з ептифібатидом кровотеч був більшим у літніх пацієнтів. Коригування дози не потрібно для пацієнтів літнього віку, але пацієнти старше 75 років повинні важити не менше 50 кг через підвищений ризик кровотечі в цій підгрупі.



Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності: Не проводилися тривалі дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу ептіфібатида. Ептіфібатид не був генотоксичним під час тесту Еймса, тесту прямої мутації клітини мишачої лімфоми (L 5178Y, ТК +/-), тесту на аберацію хромосом в лімфоцитах людини або тесту на мікронуклеуси миші. При загальних добових дозах до 72 мг/кг/добу (приблизно в 4 рази більше рекомендованої максимальної добової дози для людини на основі площі поверхні тіла) ептіфібатид не впливав на фертильність та репродуктивні показники щурів-самців та щурів-самок.

Застосування у період вагітності: Вагітність категорії В. Тератологічні дослідження проводилися на моделях тварин. Ці дослідження не виявили доказів несприятливого впливу на розвиток плода через ептіфібатид. Однак адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних з ептіфібатидом відсутні. Оскільки дослідження репродуктивної функції тварин не завжди прогнозують реакцію людини, ептіфібатид слід застосовувати під час вагітності лише за явної потреби.

Застосування у період годування груддю: Невідомо, чи потрапляє ептіфібатид в грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів потрапляють в грудне молоко, слід з обережністю застосовувати ептіфібатид в період годування груддю.

Застосування для дітей: Безпека та ефективність ептіфібатида у педіатричних пацієнтів не вивчалися.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Внутрішньочерепний крововилив та інсульт: Внутрішньочерепні крововиливи були рідкісними в клінічних дослідженнях. Загальна частота інсульту становила 0,5% у пацієнтів, які отримували ептіфібатид 180/1,3, 0,7% - у пацієнтів, які отримували ептіфібатид 180/2,0, та 0,8% - у пацієнтів, які приймали плацебо.

Тромбоцитопенія: Частота тромбоцитопенії (<100 000/мм³ або ≥50% зменшення від початкової лінії) та частота трансфузії тромбоцитів були подібними між пацієнтами, які отримували ептіфібатид та плацебо.

Інші побічні реакції: Більшість серйозних побічних реакцій, які не пов'язані з кровотечею у пацієнтів, які отримували плацебо та ептіфібатид, були серцево-судинними реакціями.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Використання тромболітиків, антикоагулянтів та інших антиагрегантів

Одночасне застосування антиагрегантів, тромболітиків, гепарину, аспірину та НПЗП для хронічних випадків збільшує ризик виникнення кровотечі. Слід уникати одночасного лікування з іншими інгібіторами рецепторів тромбоцитів GP IIb/IIIa.

ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ

- Як і інші парентеральні лікарські засоби, розчини УНІГРІЛІН (UNIGRILIN) потрібно перевіряти візуально на предмет наявності твердих часток та знебарвлення перед введенням, якщо розчин і контейнер дозволяють це зробити.
- УНІГРІЛІН можна вводити в ту ж саму ж внутрішньовенну лінію, що і Альтеплазу, Атропін, Добутамін, Гепарин, Лідокаїн, Меперидин, Метопролол, Мідазолам, Морфін, Нітрогліцерин або Верапаміл. УНІГРІЛІН не слід вводити через ту ж внутрішньовенну лінію, що й Фуросемід.
- УНІГРІЛІН можна вводити в одну внутрішньовенну лінію з 0,9% NaCl або 0,9% NaCl/5% декстрозою. З будь-яким носієм інфузії також може містити до 60 мЕкв/л хлориду калію. Не спостерігалось несумісності з наборами для внутрішньовенного введення. Жодних досліджень сумісності з мішками з ПВХ не проводилось.
- Болюсну дозу УНІГРІЛІН слід взяти з 10-мл-флакона в шприц. Болюсну дозу слід вводити шляхом внутрішньовенного введення струменем протягом 1-2 хвилин.
- Відразу після прийому болюсної дози слід починати безперервну інфузію УНІГРІЛІНОМ. У разі використання помпи для внутрішньовенної інфузії УНІГРІЛІН слід вводити нерозведеним безпосередньо із 100-мл флакона. Флакон на 100 мл слід з'єднати з системою для інфузії. Слід обережно розмістити голку в центрі кола пробки.

ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в холодильнику при температурі 2 - 8°C (36-46°F). Не заморожувати. Зберігати в захищеному від світла місці до моменту застосування.

ФОРМА ВИПУСКУ

УНІГРІЛІН 20 (UNIGRILIN 20): кожен флакон по 10 мл містить 20 мг Ептіфібатида.

УНІГРІЛІН 75 (UNIGRILIN 75): кожен флакон по 100 мл містить 75 мг Ептіфібатида (флакон для інфузії).

Вироблено в Індії:

ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД
Багбанія, Бадді-Налагарх роад,
округ Солан (ХП) -174 101

Логотип виробника
МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом



DDa-01

32

УНІГРІЛІН 75
Розчин для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення
№ UA/18356/02/02

Від 25.09.2020

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,
засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.**

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



ЗІДНО 3 ОПІТІАТОМ

220x142

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory

Eptifibatide Injection IP UNIGRILIN 20mg/75mg Vial (For I.V. use only)



COMPOSITION

UNIGRILIN 20	
Eptifibatide IP	20mg
Water for Injection IP	qs.
UNIGRILIN 75	
Eptifibatide IP	75mg
Water for Injection IP	qs.

DRUG DESCRIPTION

Eptifibatide is a cyclic heptapeptide containing six amino acids and one mercaptopropionyl (des-amino cysteinyl) residue. An interchain disulfide bridge is formed between the cysteine amide and the mercaptopropionyl moieties. Chemically it is N 6-(4-aminomethyl)-N 2-(3-mercaptopropionyl)-L-(5S)-D-glutamic acid-L-tyrosine-L-phenyl-L-cysteineamide, cyclic (18S)-disulfide. Eptifibatide binds to the platelet receptor glycoprotein (GP) IIb/IIIa of human platelets and inhibits platelet aggregation.

UNIGRILIN (eptifibatide) injections are a sterile, non-pyrogenic solution for intravenous (IV) use.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Eptifibatide reversibly inhibits platelet aggregation by preventing the binding of fibrinogen, von Willebrand factor, and other adhesive ligands to GP IIb/IIIa. When administered intravenously, eptifibatide inhibits ex vivo platelet aggregation in a dose- and concentration-dependent manner. Platelet aggregation inhibition is reversible following cessation of the eptifibatide infusion; this is thought to result from dissociation of eptifibatide from the platelet.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of eptifibatide are linear and dose-proportional for bolus doses ranging from 90 to 250 µg/kg and infusion rates from 0.5 to 3.0 µg/kg/min. Plasma elimination half-life is approximately 2.5 hours. Administration of a single 180 µg/kg bolus combined with an infusion produces an early peak level, followed by a small decline prior to attaining steady state (within 4-6 hours). This decline can be prevented by administering a second 180 µg/kg bolus ten minutes after the first. The extent of eptifibatide binding to human plasma protein is about 25%. Clearance in patients with coronary artery disease is about 55-58 mL/kg/h. In healthy subjects, renal clearance accounts for approximately 50% of total body clearance, with the majority of the drug excreted in the urine as eptifibatide, deamidated eptifibatide, and other, more polar metabolites. No major metabolites have been detected in human plasma. In patients with moderate to severe renal insufficiency (creatinine clearance <50 mL/min using the Cockcroft-Gault equation), the clearance of eptifibatide is reduced by approximately 50% and steady-state plasma levels are approximately doubled.

INDICATIONS

Acute Coronary Syndrome (ACS): For treatment of patients with ACS (unstable angina (UA)/non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), including patients who are to be managed medically and those undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). In this setting, eptifibatide decreased the rate of a combined endpoint of death or new myocardial infarction (MI).

Percutaneous Coronary Intervention (PCI): For treatment of patients with PCI including those undergoing infarctomy stenting. In this setting, eptifibatide decreased the rate of a combined endpoint of death, new MI, or need for urgent intervention.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage:

The safety and efficacy of eptifibatide has been established in clinical studies that employed concomitant use of heparin and aspirin.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of eptifibatide. Eptifibatide was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell (L 5178Y, TK+/-) forward mutation test, the human lymphocyte chromosome aberration test, or the mouse micronucleus test. At total daily doses up to 72 mg/kg/day (about 4 times the recommended maximum daily human dose on a body surface area basis), eptifibatide had no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

Pregnancy: Pregnancy Category B. Toxicology studies have been performed on animal models. These studies revealed no evidence of harm to the fetus due to eptifibatide. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women with eptifibatide. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, eptifibatide should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers: It is not known whether eptifibatide is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when eptifibatide is administered to a nursing mother.

ADVERSE EFFECTS

Intracranial Hemorrhage and Stroke: Intracranial hemorrhage was rare in clinical studies. The overall incidence of stroke was 0.5% in patients receiving eptifibatide 180/1.3, 0.7% in patients receiving eptifibatide 180/2.0, and 0.8% in placebo patients.

Thrombocytopenia: The incidence of thrombocytopenia (<100,000/mm³ or ≥50% reduction from baseline) and the incidence of platelet transfusions were similar between patients treated with eptifibatide and placebo.

Other Adverse Reactions: The incidence of serious nonbleeding adverse reactions was similar in patients receiving placebo or eptifibatide. Most of the serious nonbleeding adverse reactions consisted of cardiovascular reactions.

DRUG INTERACTIONS

Use of Thrombolytics, Anticoagulants, and Other Antiplatelet Agents

Concomitant administration of antiplatelet agents, thrombolytics, heparin, aspirin, and chronic NSAID use increases the risk of bleeding. Concomitant treatment with other inhibitors of platelet receptor GP IIb/IIIa should be avoided.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

Like other parenteral drug products, UNIGRILIN solutions should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

UNIGRILIN may be administered in the same intravenous line as alteplase, atropine, dobutamine, heparin, lidocaine, meperidine, metoprolol, midazolam, morphine, nitroglycerin, or verapamil. UNIGRILIN should not be administered through the same intravenous line as fluorescein.

UNIGRILIN may be administered in the same IV line with 0.9% NaCl or 2.9% NaCl 5% dextrose. With either vehicle, the infusion may also contain up to 60 mEq/L of potassium chloride. No incompatibilities have been observed with intravenous administration tests. No compatibility studies have been performed with P/C bags.

The bolus dose of UNIGRILIN should be withdrawn from the 10-mL vial into a syringe. The bolus dose should be administered by IV push over 1-2 minutes.

Immediately following the bolus dose administration, a continuous infusion of UNIGRILIN should be initiated. When using an intravenous infusion pump, UNIGRILIN should be administered undiluted directly from the 100-mL vial. The 100-mL vial should be spiked with a vented infusion set. Care should be taken to center the spike within the circle on the stopper top.

STORAGE

Store in a refrigerator at 2-8°C (36-46°F). Do not freeze. Store protected from light until administration.

AVAILABILITY

UNIGRILIN 20: Each 10mL Vial contains Eptifibatide 20mg.
UNIGRILIN 75: Each 100mL Vial contains Eptifibatide 75mg. (Infusion Vial)

Mfd in India by:

UNITED BIOTECH (P) LIMITED

Baghpara, Badli-Nalagah Road,

Dist. Solan (HP) - 174 101



DAa-01



ЗІДНО 3 ОПІТИАЛОМ

Acute Coronary Syndrome: The recommended adult dosage of eptifibatide in patients with acute coronary syndrome and normal renal function is an intravenous bolus of 180 µg/kg as soon as possible following diagnosis, followed by a continuous infusion of 2.0 µg/kg/min until hospital discharge or initiation of CABG surgery, up to 72 hours. If a patient is to undergo a percutaneous coronary intervention (PCI) while receiving eptifibatide, the infusion should be continued up to hospital discharge, or for up to 18-24 hours after the procedure, whichever comes first, allowing for up to 96 hours of therapy.

Percutaneous Coronary Intervention (PCI): The recommended adult dosage of eptifibatide in patients with normal renal function is an intravenous bolus of 180 µg/kg administered immediately before the initiation of PCI, followed by a continuous infusion of 2.0 µg/kg/min and a second 180 µg/kg bolus 10 minutes after the first bolus. Infusion should be continued until hospital discharge, or for up to 18 to 24 hours, whichever comes first. A minimum of 12 hours of infusion is recommended.

Aspirin and Heparin Dosing Recommendations

The recommended aspirin and heparin doses to be used are as follows:

Acute Coronary Syndrome - Aspirin: 160-325 mg initially and daily thereafter. **Heparin:** Target aPTT 50-70 seconds during medical management for the following:

- if weight ≥ 70 kg, 5000 U bolus followed by infusion of 1000 U/hr;
- if weight < 70 kg, 60 U/kg bolus followed by infusion of 12 U/kg/hr;
- **Target ACT 200-300 seconds during PCI for the following:**
 - If heparin is initiated prior to PCI, additional boluses during PCI to maintain an ACT target of 200-300 seconds;
 - Heparin infusion after the PCI is discouraged.

Percutaneous Coronary Intervention - Aspirin: 160-325 mg 1-24 hours prior to PCI and daily thereafter. **Heparin:** Target ACT 200-300 seconds for the following:

- 60 U/kg bolus initially in patients not treated with heparin within 6 hours prior to PCI;
- Additional boluses during PCI to maintain ACT within target;
- Heparin infusion after the PCI is strongly discouraged. Patients requiring thrombolytic therapy should have eptifibatide infusions stopped.

Administration - EPTIFIBATIDE should be administered concomitantly with Heparin and Aspirin.

Dosage of EPTIFIBATIDE as per patient's weight is given below

PATIENT WEIGHT (kg)	180-µg/kg Bolus Volume (2mg/mL vial)	2.0 µg/kg/min Infusion Volume (0.75mg/mL 100 mL vial)	1.0 µg/kg/min Infusion Volume (0.75mg/mL 100 mL vial)
37-41	3.4 mL	6.0 mL/h	3.0 mL/h
42-46	4.0 mL	7.0 mL/h	3.5 mL/h
47-53	4.5 mL	8.0 mL/h	4.0 mL/h
54-59	5.0 mL	9.0 mL/h	4.5 mL/h
60-65	5.6 mL	10.0 mL/h	5.0 mL/h
66-71	6.2 mL	11.0 mL/h	5.5 mL/h
72-78	6.8 mL	12.0 mL/h	6.0 mL/h
79-84	7.3 mL	13.0 mL/h	6.5 mL/h
85-90	7.9 mL	14.0 mL/h	7.0 mL/h
91-96	8.5 mL	15.0 mL/h	7.5 mL/h
97-103	9.0 mL	16.0 mL/h	8.0 mL/h
104-109	9.5 mL	17.0 mL/h	8.5 mL/h
110-115	10.2 mL	18.0 mL/h	9.0 mL/h
116-121	10.7 mL	19.0 mL/h	9.5 mL/h
> 121	11.3 mL	20.0 mL/h	10.0 mL/h

Bolus: The bolus dose(s) of eptifibatide should be withdrawn from 10 mL vial into a syringe and administered by IV push. **Continuous Infusion:** Immediately following the bolus dose administration, a continuous infusion of eptifibatide should be initiated. When using an IV infusion pump, eptifibatide should be used undiluted directly from 100 mL vial. **Discontinuation of Therapy:** In Patients who undergo CABG surgery or requiring thrombolytic therapy, eptifibatide infusion should be discontinued prior to surgery.

SPECIAL POPULATIONS

Renal function impairment:

Acute Coronary syndrome: - Creatinine clearance less than 50 mL/min: 180mg/kg IV bolus as soon as possible following diagnosis, immediately followed by a continuous infusion of 1 mg/kg/min. **Percutaneous Coronary Intervention:** - Creatinine clearance less than 50 mL/min: 180mg/kg IV bolus administered immediately before the initiation of the procedure immediately followed by a continuous infusion of 1 mg/kg/min and a second 180mg/kg bolus administered 10 minutes after the first.

*Using the Cockcroft-Gault equation, creatinine clearance is calculated as:

Males: $\frac{(140 - \text{age}) (\text{body wt in kg})}{72 (\text{serum creatinine})}$

Females: $\frac{(140 - \text{age}) (\text{body wt in kg}) (0.85)}{72 (\text{serum creatinine})}$

CONTRAINDICATIONS

- Treatment with eptifibatide is contraindicated in patients with:
- A history of bleeding diathesis, or evidence of active abnormal bleeding within the previous 30 days.
- Severe hypertension (systolic blood pressure > 200 mm Hg or diastolic blood pressure > 110 mm Hg) not adequately controlled on antihypertensive therapy.
- Major surgery within the preceding 6 weeks.
- History of stroke within 30 days or any history of thrombotic stroke.
- Current or planned administration of another parenteral Gp IIb/IIIa inhibitor.
- Dependency on renal dialysis.
- Known hypersensitivity to any component of the product.

WARNINGS: Included as a part of precautions sections.

PRECAUTIONS

Bleeding: Bleeding is the most common complication encountered during eptifibatide therapy. Most major bleeding associated with eptifibatide has been at the arterial access site for cardiac catheterization or from the gastrointestinal or genitourinary tract. Care of the Femoral Artery Access Site in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI). In patients undergoing PCI, treatment with eptifibatide is associated with an increase in major and minor bleeding at the site of arterial sheath placement. After PCI, eptifibatide infusion should be continued for 20-24 hours. The femoral artery sheath may be removed during treatment with eptifibatide, but only after heparin has been discontinued and its effects largely reversed. Prior to removing the sheath, it was recommended that heparin be discontinued for 3-4 hours and that an aPTT of < 45 seconds be documented. In any case, both heparin and eptifibatide should be discontinued and systemic thrombolytic therapy should be achieved by standard compressive techniques at least 4 hours before hospital discharge. Vascular and Other Trauma: Arterial and venous punctures, intramuscular injections, and the use of urinary catheters, nasotracheal intubation, and nasogastric tubes should be minimized. When obtaining intravenous access, non-compressible sites (e.g., subclavian or jugular veins) should be avoided.

Thrombocytopenia: There have been reports of acute, profound thrombocytopenia (immune-mediated and non-immune mediated) with the use of eptifibatide. There has been no clinical experience with eptifibatide initiated in patients with a baseline platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$. If a patient with low platelet counts is receiving eptifibatide, their platelet count should be monitored closely.

Laboratory Tests: Before infusion of eptifibatide, the following laboratory tests should be performed to identify pre-existing hematologic abnormalities: hemoglobin or hemoglobin, platelet count, serum creatinine, and PTT/aPTT. In patients undergoing PCI, the activated clotting time (ACT) should also be measured.

Geriatric Use: There was no apparent difference in efficacy between older and younger patients treated with eptifibatide. The incremental risk of eptifibatide-associated bleeding was greater in the older patients. No dose adjustment was required for elderly patients, but patients over 75 years of age had to weight at least 50 kg because of concerns about increased risk of bleeding in this subgroup.

