

## EPTIFIBATIDE

Penyakit kardiovaskular secara luas di dunia khususnya penyakit jantung merupakan salah satu faktor tunggal penyebab kematian terbanyak di dunia, dimana 7 juta orang (12,8%) di dunia meninggal akibat penyakit jantung.<sup>1</sup> Hal ini juga didukung oleh data *World Health Organization* (WHO), penyakit jantung secara global merupakan penyebab nomor satu kematian di dunia dengan angka kematian mencapai 17,3 juta pada tahun 2008 (7,3 juta orang meninggal akibat penyakit jantung koroner dan 6,2 juta orang akibat stroke).<sup>2</sup> Infark miokard, baik dengan peningkatan segmen ST (STEMI) maupun tidak (NSTEMI) dengan risiko kematian lebih tinggi pada STEMI dibandingkan NSTEMI (7% vs 3-5%), namun rata-rata risiko kematian antara keduanya sama (12% vs 13%).<sup>3</sup> Tinggi rendahnya angka kematian ini juga dipengaruhi oleh manajemen terapinya, dimana prinsip terapi pada kondisi tersebut adalah dengan terapi reperfusi baik dengan terapi konservatif dengan obat maupun dengan PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*). Selain pilihan terapi tersebut juga terdapat antiplatelet termasuk di dalamnya golongan penghambat glikoprotein (GP) IIb/IIIa.<sup>2,3</sup>

Eptifibatide merupakan salah satu jenis obat antiplatelet golongan penghambat GP IIb/IIIa selain abxicimab dan tirofiban. Eptifibatide mendapat persetujuan izin edar dari FDA (*Food Drug Administration*) pada tahun 1998 di Amerika.<sup>4</sup> Obat ini mendapat izin edar di Eropa pada tahun 1999 dan diperbaharui lagi pada tahun 2004 dan 2009 terkait efek samping trombositopenia dan perubahan dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.<sup>5</sup> Eptifibatide di Indonesia baru mendapat izin edar dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada tahun 2009.<sup>6</sup>

### Eptifibatide

#### Mekanisme kerja

Eptifibatide merupakan antagonis siklik heptapeptide GP IIb/IIIa yang memiliki rangkaian KGD (*lysine-glycine-aspartic acid*) yang mirip dengan rangkaian KQAGDV yang terdapat pada fibrinogen sehingga bersifat

### Ringkasan

- ❖ Golongan penghambat GP IIb/IIIa merupakan salah satu antiplatelet tambahan yang dapat diberikan pada pasien *acute coronary syndrome* khususnya pada pasien yang menjalani *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) selain penggunaan aspirin dan klopidoqrel.
- ❖ Eptifibatide merupakan salah satu golongan penghambat GP IIb/IIIa yang selektif terhadap reseptor GP IIb/IIIa, namun memiliki afinitas yang rendah sehingga efeknya dapat cepat hilang dalam 4-8 jam setelah penghentian penggunaan.
- ❖ Eptifibatide memiliki efektivitas yang setara dengan abxicimab khususnya untuk pasien ACS dalam menurunkan angka kematian, kejadian infark maupun revaskularisasi, dengan risiko trombositopenia yang lebih rendah dibandingkan abxicimab.
- ❖ Dari segi keamanan, risiko pendarahan merupakan salah satu yang sering muncul dari penghambat GP IIb/IIIa termasuk eptifibatide.
- ❖ Dari segi biaya, eptifibatide relatif lebih murah dibandingkan abxicimab.

lebih spesifik terhadap reseptor GP IIb/IIIa jika dibandingkan dengan abciximab dan tirofiban yang memiliki rangkaian RGD (*arginine-glycine-aspartic acid*) yang juga terdapat pada reseptor lain seperti fibronektin dan vibronektin. Dengan kelebihan spesifisitas pada reseptor GP IIb/IIIa tersebut eptifibatide menghambat ikatan pada reseptor GP IIb/IIIa melalui kompetisi spesifik dengan fibrinogen dan faktor *Von Willebrand* yang berperan dalam aktivasi platelet sehingga menghambat pembentukan trombus (kelas terapi penghambat agregasi platelet), namun eptifibatide memiliki afinitas yang lemah terhadap reseptor GP IIb/IIIa sehingga efek hambatan agregasi plateletnya bersifat *reversible*.<sup>4,7</sup>

### Farmakokinetik

Eptifibatide memiliki profil farmakokinetik linier, dimana kadar puncak obat tercapai dalam 5 menit setelah injeksi IV dan kadar *steady state* dicapai dalam 4-6 jam.<sup>9,10</sup> Eptifibatide memiliki *onset of action* dan *duration of action* yang sangat cepat dengan hambatan agregasi platelet maksimum dalam 15 menit setelah pemberian dan bersifat *reversible* (efek hilang dalam waktu 4-8 jam setelah penghentian eptifibatide).<sup>8</sup> Eptifibatide terikat dengan plasma protein sebanyak 25%; 9 – 16% pada albumin. Volume distribusi eptifibatide pada pasien koroner antara 185 – 300 mL/kg.<sup>7,8</sup>

Eliminasi eptifibatide terutama melalui renal (98%).<sup>7</sup> Waktu paruh eliminasi rata-rata eptifibatide pada pasien koroner adalah 2,5 – 2,8 jam<sup>4,7,8</sup>, sedangkan pada individu sehat 0,83 – 2,4 jam.<sup>8</sup> Klirens eptifibatide pada pasien koroner antara 55-80mL/kg/jam dan dapat lebih tinggi hingga dua kali lipat pada individu yang sehat.<sup>8</sup>

### Indikasi

Eptifibatide merupakan golongan penghambat GP IIb/IIIa dengan indikasi terapi *acute coronary syndrome* terutama pasien yang akan menjalani PCI dimana penggunaannya juga bersama dengan heparin maupun aspirin.<sup>4,9</sup>

### Dosis dan aturan pakai

Eptifibatide tersedia di Indonesia dalam bentuk vial bolus dan infus. Aturan dosis untuk dapat dilihat pada Tabel 1.

### Perhatian dan kontraindikasi

Terapi dengan eptifibatide dikontra-indikasikan pada pasien dengan kondisi:<sup>4</sup>

- Riwayat cenderung mengalami pendarahan (*bleeding diathesis*) atau mengalami pendarahan dalam 30 hari terakhir
- Hipertensi yang tidak terkontrol obat dengan tekanan darah sistolik >200 mmHg atau diastolik >110 mmHg
- Riwayat operasi besar dalam 6 minggu terakhir

**Tabel 1. Pengaturan dosis eptifibatide<sup>4,8</sup>**

Indikasi	Dosis	Dosis Clcr <50mL/menit (Cockcroft-Gault)	Lama Penggunaan
<i>Acute coronary syndrome</i>	Bolus: 180 mcg/kg Dilanjutkan infus: 2mcg/kg/menit	Bolus: 180 mcg/kg Dilanjutkan infus: 1mcg/kg/menit	18-24 jam atau hingga keluar rumah sakit (pilih salah satu yang lebih dulu)
<i>Percutaneous coronary intervention</i>	Bolus: 2 x 180 mcg/kg dengan interval 10 menit Dilanjutkan infus: 2mcg/kg/menit	Bolus: 2 x 180 mcg/kg dengan interval 10 menit Dilanjutkan infus: 1mcg/kg/menit	

- Riwayat serangan stroke dalam 30 hari atau punya riwayat stroke pendarahan
- Sedang atau direncanakan menggunakan penghambat GP IIB/IIIA yang lain
- Riwayat dialisis ginjal (segi keamanan pada pasien dialisis belum ada)
- Memiliki reaksi hipersensitif pada eptifibatide termasuk reaksi alergi, urtikaria dan anafilaksis.<sup>4,8</sup>

Penggunaan eptifibatide sebagai antiplatelet sama dengan antiplatelet lain memiliki risiko terjadinya pendarahan terutama pada pasien geriatrik. Perhatian perlu diberikan apabila digunakan bersama dengan obat yang mempengaruhi homeostasis darah seperti trombolitik, oral antikoagulan, NSAID, dan dipiridamol. Hal ini termasuk perlunya monitor terhadap parameter hematologi seperti hemoglobin, hematokrit, jumlah platelet, kreatinin, serta AP/PTT. Sedangkan pada pasien yang menjalani PCI juga perlu diperiksa untuk ACT (*the activated clotting time*). Pada pasien yang menjalani PCI penggunaan eptifibatide memiliki risiko pendarahan baik mayor maupun minor terutama pada daerah pemberian di arteri femoral, dimana saat akan melepaskan alat pada arteri tersebut harus dipenuhi syarat nilai aPTT <45 detik atau ACT <150 detik dengan didahului oleh penghentian heparin 3-4 jam sebelumnya. Rute pemberian melalui jalur intravena yang *non-compressible* (seperti jalur *subclavian* atau *jugular*) sebaiknya dihindari.<sup>4,10</sup>

Eptifibatide pada kehamilan menurut klasifikasi FDA termasuk faktor risiko B<sub>M</sub> pada semua trimester, dimana pengujian pada hewan menunjukkan adanya risiko pada janin, namun belum didukung penelitian pada manusia. Risiko yang mungkin terjadi adalah pendarahan maternal selama pemberian eptifibatide.<sup>4,10,11</sup> Sedangkan menurut klasifikasi ADEC eptifibatide tergolong C, dimana penggunaan obat ini diduga dapat membahayakan janin namun bukan kejadian malformasi.<sup>10,11</sup> Berdasarkan data tersebut untuk penggunaannya pada kehamilan memerlukan pertimbangan klinis dari klinisi terkait dengan keuntungan dan risikonya baik pada ibu maupun janin. Data pada ibu menyusui belum ada sehingga disarankan sebaiknya tidak menyusui terlebih dahulu selama penggunaan eptifibatide.<sup>4,10,11</sup>

### Efektivitas

Data terkait beberapa hasil penelitian yang melibatkan penggunaan eptifibatide untuk pasien dengan ACS serta perbandingan dengan agen penghambat GP IIb/IIIa dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada satu meta-analisis 6 penelitian RCT termasuk di dalamnya 5 RCT terkait tirofiban dan 1 RCT serta 4 registri eptifibatide yang membandingkan dengan abciximab sebagai tambahan terapi pada pasien STEMI dengan PCI menunjukkan bahwa eptifibatide dan tirofiban tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan abciximab dalam angka kematian dan infark ulangan nonfatal dalam pengamatan hingga 30 hari (4,6% vs 4,5%; OR 0,99; 95%CI 0,78-1,27; P=0,95).<sup>20</sup> Pada salah satu sistematis review terkait penggunaan penghambat GP IIb/IIIa termasuk salah satunya studi tentang eptifibatide pada pasien selama PCI dapat mengurangi angka kematian dan infark miokard baik dalam 30 hari maupun 6 bulan.<sup>21</sup> Berdasarkan beberapa penelitian yang disebutkan diatas, penggunaan eptifibatide setara dengan abciximab, namun belum banyak penelitian besar yang membandingkan secara langsung efektivitas antarjenis penghambat GP IIb/IIIa dan juga keterbatasan pada lama waktu pengamatan.

### Keamanan

Pendarahan baik mayor (1,3-10,8%) maupun minor (3-174,2%) merupakan salah satu reaksi obat yang tidak dikehendaki yang banyak terjadi pada penggunaan eptifibatide. Pendarahan mayor seperti pendarahan intrakranial atau pendarahan lain yang dapat menyebabkan penurunan hemoglobin <5 g/dL terutama pada daerah tempat akses kateterisasi atau juga pendarahan pada gastrointestinal; sedangkan yang termasuk pendarahan minor hematuria atau hematemesis.<sup>10</sup> Risiko pendarahan juga terlihat pada IMPACT II walaupun hasilnya tidak signifikan pada penggunaan eptifibatide dengan parameter TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (4,8% vs 5,1% dan 5,2%).<sup>12</sup> Pada studi PURSUIT dengan menggunakan parameter TIMI dan GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*) menunjukkan risiko pendarahan banyak terjadi pada pasien yang menggunakan eptifibatide TIMI mayor (3

**Tabel 2. Studi lain penggunaan eptifibatide**

Studi/ Penulis (tahun)	Desain	Jumlah pasien; kondisi	Intervensi	Hasil
IMPACT II (1997) <sup>12</sup>	RCT	4010 pasien yang dijadwalkan PCI, 1328 pasien kelompok kontrol, 1328 kelompok eptifibatide bolus 135mcg/kg dan infus 0,5mcg/kg/menit, 1333 kelompok eptifibatide bolus 135mcg/kg dan infus 0,75 mcg/kg/menit	Plasebo vs eptifibatide bolus 135mcg/kg dan infus 0,5mcg/kg/menit vs eptifibatide bolus 135mcg/kg dan infus 0,75 mcg/kg/menit	Pengamatan <i>outcome</i> utama pada angka kematian, infark miokard, intervensi koroner baik <i>urgent</i> atau <i>emergency</i> , operasi <i>bypass</i> , atau pemasangan ring intrakoroner dalam 30 hari diperoleh hasil yang tidak signifikan antara plasebo terhadap pemberian eptifibatide 135mcg/kg dan infus 0,5mcg/kg/menit (9,2% vs 11,4%; OR 0,79; 95%CI 0,61 – 1,01; P=0,063) dan pada infus 0,75mcg/kg/menit (9,9% vs 11,4%; OR 0,86; 95%CI 0,67 – 1,07; P=0,22)
PURSUIT (1998) <sup>13</sup>	RCT	10.948 pasien UA/NSTEMI, 4.680 pasien pada kelompok eptifibatide, 4.697 pasien pada kelompok plasebo	Eptifibatide vs plasebo	Gabungan angka kematian dan kejadian infark miokard non fatal dalam 30 hari dengan penggunaan eptifibatide dibandingkan dengan plasebo (14.2% vs 15.7%; P=0,04)
ESPRIT (2001) <sup>14,15</sup>	RCT	2064 pasien yang akan menjalani <i>nonurgent</i> PCI untuk pemasangan ring intrakoroner	Eptifibatide bolus ganda (180mcg/kg) plus infus 2 mcg/kg/menit vs plasebo	Eptifibatide memiliki hasil signifikan terhadap gabungan angka kematian, infark miokard, revaskularisasi <i>urgent</i> , komplikasi trombotik dalam 48 jam (10,5% vs 6,6%; RR 0,629; 95%CI 0,491 -0,840; P=0,0015) maupun dalam 30 hari (11,7% vs 7,5%; RR 0,640; 95%CI 0,488-0,840; P=0,0011)  Pada lanjutan <i>follow up</i> penelitian ESPRIT, eptifibatide memberikan keuntungan dibandingkan plasebo pada 6 bulan terhadap angka kematian, infark miokard, atau revaskularisasi (18,5% vs 14,3%; HR 0,744 95%CI 0,599-0,924) dan pada pengamatan 1 tahun (22,1% vs 17,5%; HR 0,762; 95%CI 0,626-0,929; P= 0,0068) <sup>4,14</sup>
Midei dkk (2007) <sup>16</sup>	Registri (data berasal dari penelitian yang masih berjalan)	452 pasien STEMI yang menjalani PCI, 294 pasien pada eptifibatide, 158 pasien pada kelompok abxiciab	Eptifibatide bolus ganda (180mcg/kg) plus infus 2 mcg/kg/menit (kreatinin <2 mg/dL), infus 1 mg/dl (jika kreatinin 2-4 mg/dL) vs abxiciab dosis standar bolus 0,25 mg/kg dan infus 0,125 mcg/kg/menit.	Eptifibatide dan abxiciab tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap angka kematian, revaskularisasi, reinfark, pendarahan, kejadian serebrovaskular, gagal jantung kronik dan gagal ginjal selama di rumah sakit maupun <i>follow up</i> selama 6 bulan setelah PCI (6,5% vs 6,4%; HR 0,976; 95%CI 0,43 – 2,23; P=0,95).
EARLY-ACS (2009) <sup>17</sup>	RCT	9492 pasien, 4722 pasien dengan eptifibatide, 4684 pada plasebo	Eptifibatide bolus ganda (180mcg/kg) plus infus 2 mcg/kg/menit (kreatinin <2 mg/dL), infus 1 mg/dL (jika kreatinin 2-4 mg/dL) sebelum vs sesudah angiografi	Tidak diperoleh perbedaan yang signifikan dalam menurunkan gabungan angka kematian, infark miokard, iskemik ulangan yang membutuhkan revaskularisasi, <i>thrombotic bailout</i> (9,3% vs 10%; OR 0,92; 95%CI 0,80 – 1,06; P=0,23). Perbedaan yang tidak signifikan juga diperoleh dalam penurunan gabungan angka kematian setelah 30 hari (11,2% vs 12,3%; OR 0,89; 95%CI 0,89 – 1,01; P=0,08)
Akerblom, dkk (2010) <sup>18</sup>	Pengamatan retrospektif	11.479 pasien STEMI yang menjalani PCI, 9.124 pasien pada kelompok abxiciab, 2.355 pasien pada kelompok eptifibatide	Eptifibatide vs abxiciab	Eptifibatide dan abxiciab memiliki efektifitas yang setara terhadap angka kematian atau infark miokard pada <i>follow up</i> hingga 1 tahun (15% vs 15,7%; OR 0,95; 95%CI 0,84 – 1,09)
Zeymer, dkk EVA-AMI (2010) <sup>19</sup>	RCT	427 pasien STEMI yang menjalani PCI, 226 pasien kelompok eptifibatide, 201 pasien pasien kelompok abxiciab	Eptifibatide bolus ganda (180mcg/kg) plus infus 2 mcg/kg/menit selama 24 jam vs abxiciab dosis standar bolus 0,25 mg/kg dan infus 0,125 mcg/kg/menit selama 12 jam	Eptifibatide setara dengan abxiciab dalam resolusi > 70% ST dalam 60 menit setelah PCI (62,6% vs 56,3%; 95%CI 3,7%-17%) dan angka total kematian, nonfatal infark, revaskularisasi (10,6% vs 10,9%; P=0,9)

vs1,3%) dan TIMI minor (11,1 vs 4,7%), selain itu angka transfusi darah lebih sering pada kelompok eptifibatide (11,6% vs 9,2%; RR 1,3; 95%CI 1,1 – 1,4), namun kebanyakan pendarahan yang terjadi bersifat ringan dan sering terjadi pada akses femoral.<sup>13,22</sup> Pada penelitian lain (TITAN)-TIMI 34 terkait dengan risiko pendarahan penggunaan eptifibatide awal

saat di UGD terhadap pemberian setelah angiografi tak menunjukkan perbedaan yang signifikan baik pada TIMI mayor dan minor (6,9% vs 7,8%) demikian juga terkait risiko trombositopenia (trombosit <100.000/mm<sup>3</sup>) tak berbeda diantara keduanya.<sup>22,23</sup> Sedangkan pada studi ASSIST terkait risiko pendarahan antara penggunaan eptifibatide bersama dengan

heparin terhadap heparin tunggal diperoleh hasil nilai gabungan TIMI mayor dan minor pada kombinasi dengan eptifibatide lebih tinggi dibandingkan heparin tunggal (22,4% vs 14,6%; RR 1,69; 95%CI 1,01 – 2,83; P=0,04), namun TIMI mayor sendiri tidak berbeda bermakna demikian juga terkait dengan trombositopenia.<sup>22,24</sup>

## Biaya

Harga untuk vial bolus eptifibatide 2mg/ml (10mL) Rp. 700.000 sedangkan untuk vial infus 0,75 mg/mL (100mL) Rp 1.550.000 dengan lama penggunaan yang dapat bervariasi.<sup>25</sup> Perkiraan biaya perhari yang dikeluarkan dengan penggunaan eptifibatide dapat dilihat pada tabel 3.

Biaya yang dikeluarkan dengan penggunaan eptifibatide untuk di Indonesia sendiri tidak dapat dibandingkan dengan jenis penghambat GP IIb/IIIa yang lain karena tidak tersedianya jenis lain. Studi PRICE (*the Prairie ReoPro versus Integrilin Cost Evaluation*) menunjukkan biaya yang dikeluarkan dengan eptifibatide lebih rendah daripada abciximab saat di rumah sakit (US\$8.268 vs 7207; P=0,009).<sup>16</sup>

## Posisi eptifibatide dalam terapi ACS

Manajemen terapi pada penyakit koroner meliputi beberapa kelas jenis terapi tergantung tipe ACSnya seperti golongan trombolitik/fibrinolitik, antiiskemik, antikoagulan maupun antiplatelet. Khusus untuk antiplatelet yang biasa digunakan adalah aspirin serta klopidogrel, sedangkan penghambat GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, dan tirofiban) seringkali digunakan sebagai tambahan terapi antiplatelet selain aspirin dan klopidogrel pada pasien ACS khususnya yang akan menjalani PCI. Penghambat GP IIb/IIIa yang saat ini tersedia di Indonesia hanya eptifibatide. Perbedaan antara aspirin dan klopidogrel terhadap penghambat GP IIb/IIIa terletak pada proses mekanisme kerjanya dimana untuk aspirin dan klopidogrel menghambat proses yang terlibat dalam aktivasi reseptor GP IIb/IIIa, sedangkan untuk penghambat GP IIb/IIIa bekerja dengan menghambat ikatan dengan reseptor GP IIb/IIIa sebagai tahap akhir terbentuknya agregasi platelet.<sup>26</sup> Menurut beberapa pedoman terapi yang dikeluarkan oleh ESC (*European Society of Cardiology*) maupun AHA (*American Heart Association*) menyatakan penggunaan GP IIb/IIIa termasuk eptifibatide sebagai salah satu tambahan antiplatelet selain aspirin dan klopidogrel yang dapat diberikan pada pasien ACS (NSTEMI) khususnya pada pasien yang memiliki risiko tinggi ketika menjalani PCI dengan risiko pendarahan kecil. Mengingat adanya risiko pendarahan pada penggunaan penghambat GPIIb/IIIa maka penggunaannya disarankan setelah angiografi, dilanjutkan selama dan sesudah PCI.<sup>3,27</sup> Hal yang sama juga diperoleh pada pedoman terapi PCI yang dikeluarkan oleh AHA dikatakan penambahan penghambat GP IIb/IIIa dapat dipertimbangkan pada pasien STEMI<sup>11,28</sup> dan NSTEMI yang akan menjalani PCI.<sup>26,29</sup>

## Kesimpulan

Eptifibatide termasuk salah satu golongan penghambat GP IIb/IIIa yang bekerja dengan menghambat faktor yang berperan dalam agregasi platelet sehingga dapat mencegah pembentukan trombus. Dalam terapi pasien ACS khususnya dengan PCI seringkali eptifibatide digunakan sebagai tambahan terapi disamping terapi antiplatelet lain dan antikoagulan; dimana dilihat dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan hingga sekarang dapat menurunkan angka kejadian kematian kardiovaskular walaupun penelitian khusus untuk eptifibatide sendiri masih belum banyak. Dilihat dari segi keamanan penggunaan eptifibatide terutama pada risiko pendarahan disamping risiko trombositopenia sehingga penggunaannya harus hati-hati pada pasien yang memiliki risiko tinggi pendarahan. Sedangkan dari segi biaya eptifibatide lebih murah dibandingkan dengan abciximab.

Materi disusun oleh:  
Bobby Presley, M. Farm-Klin., Apt.

## Kepustakaan

1. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
2. World Health Organization. Cardiovascular disease (CVDs) [Internet]. 2012 [updated 2012 Sept; cited 2012 Nov 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
4. Food Drug and Administration. Integrilin (eptifibatide) Injection For Intravenous Administration [Internet]. 2012 [cited 2012 October 22]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020718s034bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020718s034bl.pdf).
5. European Medicines Agency. Integrilin: eptifibatide EPAR summary for the public [Internet]. 2009 [cited 2012 November 11]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000230/WC500034071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/EPAR_Summary_for_the_public/human/000230/WC500034071.pdf).
6. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Eptifibatide [Internet]. 2009 [cited 2012 October 21]. Available from: <http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/01/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/eptifibatide>.
7. Hashemzadeh M, Furukawa M, Goldsberry S, Movahed MR. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: A review. *Exp Clin Cardiol* 2008;13(4):192-197.
8. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS drug information 2011. Bethesda, Maryland, United States of America: American Society of Health System Pharmacists; 2011.
9. Food Drug and Administration. Eptifibatide approval letter [Internet]. 1998 [cited 2012 Oktober 21]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/98/20718\\_INTEGRILIN\\_APPROV.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20718_INTEGRILIN_APPROV.PDF).
10. Micromedex. Eptifibatide [Internet]. [cited 2012 Oct 22]. Updated periodically.

11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drug in pregnancy and lactation. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer Business; 2008.
12. The IMPACT II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349:1422-28.
13. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *New Engl J Med* 1998;339:436-43.
14. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: The ESPRIT trial. *JAMA* 2001; 285:2468-2473.
15. Tricoci P, Newby LK, Kandzari DE, Harrington A. Present and evolving role of eptifibatide in the treatment of acute coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(3):401-412.
16. Midei MG, Coombs VJ, Lowry DR, Drossner MN, Prewitt KC, Wang JC, et al. Clinical Outcomes Comparing Eptifibatide and Abciximab in ST Elevation Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Cardiology*. 2007;107(3):172-7.
17. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360(21):2176-90.
18. Åkerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenstrand U, Svennblad B, et al. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 3;56(6):470-5.
19. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, et al. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 3;56(6):463-9.
20. Ottani F, La Vecchia L, De Vita M, Catapano O, Tarantino F, Galvani M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 15;106(2):167-174.e1.
21. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD002130.
22. Saab F, Ionescu C, Schweiger MJ. Bleeding risk and safety profile related to the use of eptifibatide: a current review. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Mar;11(2):315-24.
23. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, Rohrbek S, Menon V, Lins J, et al. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J*. 2006 Oct;152(4):668-75.
24. Le May MR, Wells GA, Glover CA, et al. Primary percutaneous coronary angioplasty with and without eptifibatide in ST-segment elevation myocardial infarction: a safety and efficacy study of integrilin-facilitated versus primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (ASSIST). *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(4):330-8.
25. Santoso A, Puspongoro AD, Sani A, Rani HA, Lelo A, Azwar A et al. MIMS edisi bahasa Indonesia. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer; 2011.
26. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and dale's pharmacology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
27. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):e426-579.
28. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, King III SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2271-306.
29. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2574-609.

Tabel 3. Perkiraan biaya penggunaan eptifibatide<sup>24</sup>

Nama Obat	Dosis	Biaya per hari	Total per hari
Eptifibatide tanpa PCI	180 mcg/kg (bolus)	Rp. 350.000,00	Rp. 3.450.000,00
	2 mcg/kg/menit (infus)	Rp. 3.100.000,00	
Eptifibatide PCI	180 mcg/kg (bolus) 2x	Rp. 700.000,00	Rp. 3.800.000,00
	2 mcg/kg/menit (infus)	Rp. 3.100.000,00	

Keterangan: harga yang tercantum adalah harga produk inovator.