

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид (eptifibatide).

Един флакон от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 75 mg ептифибатид.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 172 mg (7,5 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ептифибатид Accord е предназначен за приложение с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

Ептифибатид Accord е показан за профилактика на ранен миокарден инфаркт при възрастни с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван в рамките на последните 24 часа и при които има промени в електрокардиограмата (ЕКГ) и/или повишени стойности на сърдечните ензими.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с Ептифибатид Accord да бъде от полза, са тези с висок риск за развитие на инфаркт на миокарда в рамките на първите 3-4 дни след поява на симптомите на остра стенокардия, включително тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри коронарни синдроми.

Ептифибатид Accord инфузионен разтвор трябва да се прилага заедно с Ептифибатид Accord инжекционен разтвор.

Препоръчва се едновременно приложение с хепарин, освен в случаите, когато съществува противопоказание за това, по причини като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин (вж. „Приложение на хепарин”, т. 4.4). Ептифибатид Accord също така е предназначен да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина, освен в случаите, когато това е противопоказано, тъй като е част от стандартното лечение на пациенти с остър коронарен синдром.

Дозировка

Възрастни (≥ 18 години) с нестабилна стенокардия (unstable angina, UA) или миокарден инфаркт без Q-зъбец (non-Q-wave myocardial infarction, NQMI)

Препоръчителната доза е интравенозен болус 180 микрограма/kg, приложена възможно най-бързо след поставяне на диагнозата, последвана от продължителна инфузия на 2 микрограма/kg/min до 72 часа, до започване на операция за поставяне на коронарно-артериален байпас (coronary artery bypass graft, CABG), или до изписване от болницата (което се случи първо). Ако по време на лечението с епителифбатид се проведе перкутанна коронарна интервенция (Percutaneous Coronary Intervention, PCI), инфузията трябва да продължи за 20-24 часа след PCI при обща максимална продължителност на терапията от 96 часа.

Спешност или полуелективна операция

Ако пациентът се нуждае от спешна или незабавна кардиологична операция по време на курса на лечение с епителифбатид, инфузията трябва да се прекрати незабавно. В случай че пациентът се нуждае от полуелективна операция, инфузията с епителифбатид трябва да се прекъсне в подходящо време, за да може да се възстанови нормалната тромбоцитна функция.

Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е много ограничен. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, при които може да е нарушена коагулацията (вж. точка 4.3, протромбиново време). Противопоказано е приложението при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 - <50 ml/min) трябва да се приложи интравенозен болус 180 микрограма/kg, последван от продължителна инфузия на доза 1,0 микрограма/kg/min за продължителността на терапията. Тази препоръка се основава на фармакодинамични и фармакокинетични данни. Наличните клинични данни обаче, не могат да потвърдят, че тази промяна на дозата води до запазване на ползата (вж. точка 5.1). Употребата при пациенти с по-тежка степен на бъбречно увреждане е противопоказана (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на епителифбатид при деца на възраст под 18 години не са установени, поради липса на данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Епителифбатид Accord не трябва да се използва за лечение на пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- данни за кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, тежък кръвоизлив от урогениталния тракт или друго активно абнормно кървене в рамките на 30 дни преди лечението;
- анамнеза за инсулт през последните 30 дни или анамнеза за хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие;
- известна анамнеза за вътречерепно заболяване (неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма);
- голяма хирургична интервенция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици;

- анамнеза за хеморагична диатеза;
- тромбоцитопения ($< 100\,000$ клетки/ mm^3);
- протромбиново време $> 1,2$ пъти контролата или Международно нормализирано отношение (International Normalized Ratio, INR) $\geq 2,0$;
- тежка хипертония (систолично кръвно налягане > 200 mm Hg или диастолично кръвно налягане > 110 mm Hg при пациенти на антихипертензивна терапия);
- тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или зависимост от бъбречна диализа;
- клинично значимо чернодробно увреждане;
- съпътстващо или планирано прилагане на друг парентерален инхибитор на гликопротеин (GP) IIb/IIIa.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

Ептифибатид Accord е антитромботично средство, което действа чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите, поради тази причина пациентът трябва да се проследява внимателно за симптоми на кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при жени, пациенти в старческа възраст, пациенти с ниско телесно тегло или с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $> 30 - < 50$ ml/min). Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за наличие на кръвоизлив.

Повишен риск от кървене може да се наблюдава и при пациенти, при които приложението на ептифибатид е започнато от рано (напр. при поставяне на диагнозата), в сравнение с приложението му непосредствено преди PCI, както се вижда от изпитването Early ACS. За разлика от одобрената дозировка в ЕС, на всички пациенти в това изпитване е прилагана двойна болус доза преди инфузията (вж. точка 5.1).

Кървенето е най-често на мястото на артериален достъп при пациенти, подложени на перкутанни артериални процедури. Всички места, потенциални за кървене (като например места за въвеждане на катетър; места на артериален и венозен достъп, и места на убождане при инжектиране; срезове; гастроинтестинален и урогенитален тракт) трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Други потенциални за кървене места като централна и периферна нервна система и ретроперитонеум също трябва да се наблюдават с повишено внимание.

Тъй като Ептифибатид Accord инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва да се подхожда с повишено внимание когато се използва в комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, включително тиклопидин, клопидогрел, тромболитици, перорални антикоагуланти, декстранови разтвори, аденозин, сулфинпиразон, простациклин, нестероидни противовъзпалителни средства или дипиридамол (вж. точка 4.5).

Няма опит в приложението на ептифибатид с нискомолекулни хепарини.

Съществува ограничен терапевтичен опит с ептифибатид при пациенти, за които като цяло е показана тромболитична терапия (напр. остър трансмурален инфаркт на миокарда с нови патологични Q-зъбци или елевация на ST-сегментите или ляв бедрен блок на ЕКГ). Поради тази причина, употребата на Ептифибатид Accord не се препоръчва при тези случаи (вж. точка 4.5).

Инфузията на Ептифибатид Accord трябва да се прекъсне незабавно, ако възникнат състояния, при които е необходима тромболитична терапия или пациентът трябва да се подложи на CABG операция по спешност, или се наложи поставянето на интрааортна балонна помпа.

При поява на масивно кървене, което не може да се овладее с притискане, инфузията на Ептифибатид Accord и прилаганият едновременно с това нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне незабавно.

Артериални процедури

По време на лечение с епitifибатид съществува значително повишаване на честотата на кървене, по-специално от областта на феморалната артерия, където се въвежда катетъра. Трябва да е сигурно, че е прободена само предната стена на феморалната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална (напр. когато активираното време на съсирване (activated clotting time, АСТ) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на лечението с хепарин). След премахване на катетъра, трябва да се проведе строго наблюдение, за да е сигурно наличието на хемостазата.

Тромбоцитопения и имуногенност, свързани с GP IIb/IIIa инхибитори

Епitifибатид Асcord инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда не повлиява жизнеспособността им. Данните от клинични изпитвания показват, че броят на случаи с тромбоцитопения е нисък и сходен при пациенти на лечение с епitifибатид или плацебо. Тромбоцитопения, включително остра тежка тромбоцитопения, е наблюдавана при постмаркетингово приложение на епitifибатид (вж. точка 4.8).

Механизмът, по който епitifибатид може да индуцира тромбоцитопения, независимо дали е имунно- и/или неимунно-медиран, не е напълно ясен. Все пак, лечението с епitifибатид се свързва с антитела, които разпознават свързаните с епitifибатид GPIIb/IIIa, което предполага имунно-медиран механизъм. Тромбоцитопенията, появяваща се след първа експозиция на GPIIb/IIIa инхибитор, може да бъде обяснена с факта, че при някои здрави индивиди, са налични естествени антитела.

Тъй като както повторната експозиция, на което и да е GP IIb/IIIa лиганд-миметично средство (като абциксимаб или епitifибатид), така и експозицията за първи път на GP IIb/IIIa инхибитор, може да са свързани с имунно-медиранни тромбоцитопенични отговори, е необходимо проследяване, т.е. броят на тромбоцитите трябва да бъде отчетен преди лечение, до 6 часа след приложението и след това най-малко един път дневно по време на лечението, както и веднага при клинични признаци за внезапна тенденция към кървене.

Ако има доказано намаляване на броя на тромбоцитите до $< 100\,000/\text{mm}^3$ или е наблюдавана тежка остра тромбоцитопения, трябва веднага да се обмисли прекратяването на всяко лечение, при което е известно или се предполага наличието на тромбоцитопенични ефекти, включително епitifибатид, хепарин и клопидогрел. Решението за трансфузия на тромбоцитна маса трябва да се основава на клинична оценка според индивидуалния случай.

Няма данни за приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от други парентерални GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения. Следователно, не се препоръчва приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения, включително епitifибатид.

Приложение на хепарин

Приложението на хепарин се препоръчва, освен в случаите когато съществува противопоказание за това (като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин).

Нестабилна стенокардия (UA)/Миокарден инфаркт без Q-зъбец (NQMI): За пациенти с телесно тегло $\geq 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза 5 000 единици, последвана от непрекъсната интравенозна инфузия 1 000 единици/час. При пациенти с телесно тегло $< 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза 60 единици/kg, последвана от инфузия от 12 единици/kg/час. Трябва да се проследява активираното парциално тромбопластиново време (activated partial thromboplastin time, aPTT), за да се поддържат стойности между 50 и 70 секунди, тъй като над 70 секунди може да съществува повишен риск от кървене.

Ако при условия на UA/NQMI трябва да се проведе PCI, трябва да се проследи активираното време на съсирване (ACT), за да се поддържат стойности между 300 и 350 секунди. В случай че

стойностите на АСТ надвишат 300 секунди, приложението на хепарин трябва да се спре и да не се прилага отново, докато АСТ не падне под 300 секунди.

Мониториране на лабораторните показатели

Преди инфузия с Ептифибатид Accord се препоръчват следните лабораторни тестове, за да се установи наличието на предшестващи хемостатични аномалии: протромбиново време (prothrombin time, PT) и aPTT, серумен креатинин, брой на тромбоцитите, хемоглобин и нива на хематокрита. Хемоглобинът, хематокритът и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват в рамките на 6 часа след започване на лечението и най-малко веднъж дневно след това, докато продължава терапията (или по-често, ако има данни за отчетено понижение). При понижаване на броя на тромбоцитите под $100\,000/\text{mm}^3$, се изисква допълнително преброяване, за да се изключи псевдотромбоцитопения. Приложението на нефракциониран хепарин трябва да се преустанови. При пациенти, подложени на PCI, трябва да се измерва и АСТ.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 172 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 8,6% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин и дипиридамо

Ептифибатид не показва повишен риск от масивно или незначително кървене, свързан със съпътстващата употреба на варфарин и дипиридамо. При пациенти на лечение с ептифибатид и протромбиново време (PT) > 14,5 секунди, приемащи едновременно варфарин, рискът от кървене не е бил повишен.

Ептифибатид и тромболитици

Данните за приложение на ептифибатид при пациенти, приемащи тромболитици, са ограничени. Не са получени утвърдителни доказателства, че ептифибатид повишава риска от масивно или незначително кървене, свързано с тъканния плазминогенен активатор, при проучване както за PCI, така и за остър миокарден инфаркт. Ептифибатид е повишил риска от кървене при приложение със стрептокиназа в проучване за остър миокарден инфаркт. Комбинацията от редуцирана доза тенектеплазе и ептифибатид в сравнение с плацебо и ептифибатид значително повишава риска както от масивно, така и от незначително кървене, когато се прилагат едновременно в проучване за остър миокарден инфаркт с повишен ST-сегмент.

При проучване за остър миокарден инфаркт, включващо 181 пациенти, ептифибатид (със схема на дозиране болус инжекция 180 микрограма/kg, последвана от инфузия до 2 микрограма/kg/min до 72 часа) е приложен едновременно със стрептокиназа (1,5 милиона единици за 60 минути). При най-високата проучена скорост на инфузия (1,3 микрограма/kg/min и 2,0 микрограма/kg/min) ептифибатид е свързан с повишена честота на случаи на кървене и трансфузии в сравнение със самостоятелно приложение на стрептокиназа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ептифибатид при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Ептифибатид Accord не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали ептифибатид се екскретира в кърмата. Препоръчва се прекъсване на кърменето за периода на лечение.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на лекарственото вещество ептифибатид върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо, тъй като Ептифибатид Accord е показан за употреба само при хоспитализирани пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на лечение с ептифибатид, са били свързани главно с кървене или реакции от страна на сърдечносъдовата система, които се срещат често при тази група пациенти.

Клинични изпитвания

Източниците на данни, използвани за определяне на категориите по честота на нежеланите реакции, са две клинични изпитвания фаза III (PURSUIT и ESPRIT). Тези клинични изпитвания са описани накратко по-долу.

PURSUIT: Това е рандомизирано, двойносляпо оценяване на ефикасността и безопасността на ептифибатид спрямо плацебо за намаляване на смъртността и миокардните инфаркти (повторна поява на миокарден инфаркт) при пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец.

ESPRIT: Това е двойносляпо, многоцентрово, рандомизирано, паралелно-групово, плацебо - контролирано изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на лечението с ептифибатид при пациенти с насрочена, но не спешна перкутанна коронарна интервенция (PCI) с имплантация на стент.

При PURSUIT данни за събития на кървене и други несвързани с кървене събития са били събирани от момента на изписване от болницата до прегледа на 30-я ден. При ESPRIT събития на кървене са съобщавани до 48-я час, а останалите нежелани събития до 30-я ден. Критерият за кървене Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI за класифициране на случаите на масивно и незначително кървене е използван и при двете изпитвания PURSUIT и ESPRIT, но данните при PURSUIT са събирани в рамките на 30 дни, докато при ESPRIT данните са ограничени до събития, станали в рамките на 48 часа или до изписване от болницата, в зависимост от това кое се е случило първо.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органни класове и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Това са абсолютните съобщени честоти, без да се вземат предвид честотите при плацебо. При наличие на данни и от PURSUIT, и от ESPRIT за дадена нежелана реакция, за определяне на честотата на тази нежелана реакция е използвана по-високата съобщена честота от двете изпитвания.

Да се обърне внимание, че не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Кръвоизлив (голям и малък кръвоизлив, включително достъп до феморалната артерия, свързан с CABG, гастроинтестинален, урогенитален, ретроперитонеален, интракраниален, хематемеза, хематурия, орален/орофарингеален, понижаване на хемоглобин/хематокрит и други).
Нечести	Тромбоцитопения.
Нарушения на нервната система	
Нечести	Мозъчна исхемия.
Сърдечни нарушения	
Чести	Сърдечен блок, камерно мъждене, камерна тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност, предсърдно-камерен блок, предсърдно мъждене.
Съдови нарушения	
Чести	Шок, хипотония, флебит.

Сърдечният блок, застойната сърдечна недостатъчност, предсърдното мъждене, хипотонията и шокът, които са често съобщавани събития в изпитването PURSUIT, са били събития, свързани с основното заболяване.

Приложението на ептифибатид е свързано с повишаване на случаите на масивно и незначително кървене според класификацията по критериите на TIMI в проучваната група. При препоръчителната терапевтична доза, която е била прилагана в изпитването PURSUIT, включващо почти 11 000 пациенти, кървенето е било най-често срещаното усложнение по време на лечение с ептифибатид. Най-честите усложнения с кървене са били свързани със сърдечни инвазивни процедури (поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или на мястото на достъп към феморалната артерия).

Незначително кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като спонтанна тежка хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба с понижаване на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или с повече от 4 g/dl при липса на видимо кървене. По време на лечението с ептифибатид в това изпитване, незначителното кървене е било много често усложнение (> 1/10 или 13,1 % при ептифибатид спрямо 7,6 % при плацебо). Случаите на кървене са били по-чести при повишаване на АСТ над 350 секунди при пациенти, приемащи едновременно хепарин, докато са били подложени на PCI (вж. точка 4.4, употреба на хепарин).

Масивно кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като вътречерепен кръвоизлив или понижаване на концентрацията на хемоглобина с повече от 5 g/dl. Масивното кървене също е било много често в изпитването PURSUIT и е съобщавано по-често с ептифибатид, отколкото с плацебо ($\geq 1/10$ или 10,8 % спрямо 9,3 %), но не е било често при по-голяма част от пациентите, които не са били подложени на CABG в рамките на 30 дни от включване в изпитването. При пациенти, подложени на CABG, честотата на кървене не се е повишавала при лечение с ептифибатид в сравнение с плацебо. В подгрупата на пациенти, подложени на PCI, често е наблюдавано масивно кървене, като за пациентите на лечение с ептифибатид е било 9,7 % спрямо 4,6 % за пациентите на лечение с плацебо.

Честотата на случаи на тежко или животозастрашаващо кървене при приложение на ептифибатид е била 1,9 % спрямо 1,1 % с плацебо. Лечението с ептифибатид е повишило умерено необходимостта от кръвопреливане (11,8 % спрямо 9,3 % за плацебо).

Промените по време на лечение с ептифибатид са резултат от известното му фармакологично действие, т.е. инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Поради тази причина промените в лабораторните показатели, свързани с кървене (напр. време на кървене) са чести и очаквани. Не са наблюдавани явни разлики между пациентите, лекувани с ептифибатид, и групата на плацебо по отношение на показателите за чернодробна функция (SGOT/AST, SGPT/ALT, билирубин, алкална фосфатаза) и за бъбречна функция (серумен креатинин, азот от урея в кръвта).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Летален кръвоизлив (по-голяма част от случаите са включвали нарушения на централната и периферната нервни системи: мозъчни или вътречерепни кръвоизливи); белодробен кръвоизлив; остра тежка тромбоцитопения; хематом.
Нарушения на имунната система	
Много редки	Анафилактични реакции.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Обрив, нарушения на мястото на приложение като уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на ептифибатид при хора е изключително ограничен. Няма данни за тежки нежелани реакции, свързани със случайното приложение на високи болус дози, бърза инфузия, съобщавана като предозиране, или големи кумулативни дози. В изпитването PURSUIT 9 пациенти са получили болусни и/или инфузионни дози повече от два пъти по-високи от препоръчителната доза, или са определени от изследователя като получили по-високи дози. При никой от тези пациенти не е наблюдавано прекомерно кървене, въпреки че при един от пациентите, подложен на CABG операция, е съобщавано умерено кървене. По-специално, при никой от пациентите не е наблюдавано интракраниално кървене.

Потенциално предозирането на ептифибатид може да причини кървене. Поради краткия му полуживот и бързия клирънс, действието на ептифибатид може бързо да бъде прекратено чрез спиране на инфузията. Поради това, въпреки че ептифибатид може да бъде диализиран, е малко вероятно да се наложи провеждането на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботично средство (инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин), АТС код: B01AC16

Механизъм на действие

Ептифибатид, синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионилов (дезаминоцистеинил) остатък, е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите и принадлежи към класа на RGD (аргинин-глицин-аспартат) миметиците.

Ептифибатид инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите чрез възпрепятстване на свързването на фибриноген, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към гликопротеиновите (GP) IIb/IIIa рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Епителифбатид инхибира агрегацията на тромбоцитите по зависим от дозата и концентрацията механизъм, което е показано при *ex vivo* агрегация на тромбоцитите с използването на аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за индуциране на тромбоцитната агрегация. Ефектът на епителифбатид се наблюдава незабавно след приложението на 180 микрограма/kg интравенозен болус. При продължаване на тази схема с продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min резултатът е > 80 % инхибиране на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите *ex vivo*, при физиологични концентрации на калций, при повече от 80 % от пациентите.

Инхибирането на тромбоцитите е било лесно обратимо с възстановяване на функцията на тромбоцитите към изходното ниво (> 50 % агрегацията на тромбоцитите) 4 часа след прекъсване на продължителната инфузия на 2,0 микрограма/kg/min. Измерването на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация *ex vivo* при физиологични калциеви концентрации (с антикоагулант D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметил кетон) при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец, са показали зависимо от концентрацията инхибиране с IC₅₀ (50 % инхибиторна концентрация) приблизително 550 ng/ml и с IC₈₀ (80 % инхибиторна концентрация) приблизително 1 100 ng/ml.

Има ограничени данни за инхибиране на тромбоцитите при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, (креатининов клирънс 30 – 50 ml/min) до 24 часа след приложение на 2 микрограма/kg/min е постигнато 100 % инхибиране. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), на които е приложен 1 микрограм/kg/min, до 24 часа е постигнато 80 % инхибиране, при повече от 80 % от пациентите .

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване PURSUIT

Основното клинично изпитване за нестабилна стенокардия (UA)/миокарден инфаркт без Q-зъбец (NQMI) е PURSUIT. Това изпитване е проведено в 726 центъра, 27 държави, и е било двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, включващо 10 948 пациенти с UA и NQMI. Пациентите са били включвани само след преживяването на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 минути) в рамките на последните 24 часа и са имали:

- или промени в ST-сегмента: ST депресия > 0,5 mm за по-малко от 30 минути или трайна ST елевация > 0,5 mm, които не са налагали реперфузионна терапия или приложение на тромболитични средства, инверсия на T-вълната (> 1 mm),
- или повишени СК-МВ.

Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо, или епителифбатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 2,0 микрограма/kg/min (180/2,0), или епителифбатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 1,3 микрограма/kg/min (180/1,3).

Инфузията е продължена до изписване от болницата, до времето за поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или до 72 часа, което настъпи първо. При провеждане на PCI инфузията с епителифбатид е продължена за 24 часа след процедурата, което е осигурило продължителност на инфузията до 96 часа.

Рамото на 180/1,3 е спряно при междинен анализ, както е посочено предварително в протокола, когато е установено, че при двете рамена на активно лечение има сходен брой на случаи на кръвене.

Пациентите са лекувани според обичайните стандарти на изследователския център. Поради това, честотата на провеждане на ангиография, PCI и CABG се различават в голяма степен в зависимост от мястото и от държавата. От пациентите в PURSUIT, 13 % са овладяни с PCI по време на инфузия с епителифбатид, като приблизително на 50 % от тях са поставени коронарни стентове; 87 % са овладяни медикаментозно (без PCI по време на инфузия с епителифбатид).

По-голяма част от пациентите са получавали ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно).

По преценка на лекаря е прилаган и нефракциониран хепарин интравенозно или подкожно, най-често под формата на интравенозен болус от 5 000 единици, последван от продължителна инфузия от 1 000 U/h. Препоръчана е целева стойност на aPTT от 50-70 секунди. Общо 1 250 пациенти са били подложени на PCI в рамките на 72 часа след рандомизацията, като при тях е приложен интравенозно нефракциониран хепарин за поддържане на активираното време на съсирване (ACT) в границите от 300-350 секунди.

Първичната крайна точка на изпитването е настъпване на случаи с летален изход, независимо от причината, или нов миокарден инфаркт (оценен от Clinical Events Committee) в рамките на 30 дни след рандомизацията. Компонентният MI може да бъде определен като асимптоматичен с повишаване на ензимите СК-МВ или поява на нов Q-зъбец.

В сравнение с плацебо, ептифибатид, приложен по схемата 180/2,0, значително намалява броя на случаи от първичната крайна точка (таблица 1): това представлява около 15 избегнати случая с летален изход на 1 000 лекувани пациенти:

Таблица 1: Честота на случаите с летален изход/СЕС-оценен MI (Популация «лекувани според рандомизацията»)

Време	Плацебо	Ептифибатид	p-стойност
30 дни	743/4,697 (15,8 %)	667/4,680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: метод хи-квадрат на Pearson за разлика между плацебо и ептифибатид

Резултатите за първичната крайна точка се дължат главно на развитието на миокарден инфаркт. Намаляване на честотата на случаите с летален изход при пациенти, приемащи ептифибатид, е наблюдавано рано по време на лечението (в рамките на първите 72-96 часа) и това намаляване е задържано за 6 месеца без значителен ефект върху смъртността.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с ептифибатид да бъде от полза, са тези с висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след появата на остра стенокардия.

Според епидемиологичните данни по-високата честота на кардиоваскуларните проблеми е свързана с някои показатели като например:

- възраст
- повишена сърдечна честота или кръвно налягане
- персистираща или рецидивираща исхемична сърдечна болка
- изразени ЕКГ промени (главно патологични промени в ST-сегмента)
- повишени сърдечни ензими или маркери (напр. СК-МВ, тропонини) и
- сърдечна недостатъчност

Изпитването PURSUIT е проведено в период, когато установените стандартни грижи за лечение на остри коронарни синдроми са били различни от настоящите, по отношение на употребата на антагонисти на тромбоцитния ADP рецептор (P2Y₁₂) и рутинната употреба на интракоронарни стентове.

Изпитване ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Ептифибатид Therapy – Засилено подтискане на тромбоцитния рецептор IIb/IIIa при лечение с ептифибатид) е двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (n= 2 064) при неспешна PCI с интракоронарен стент.

Всички пациенти са получавали установените стандартни грижи и са били рандомизирани да приемат плацебо или епителибатид (2 болус дози от 180 микрограма/kg и продължителна инфузия до изписване от болницата или за максимум 18-24 часа).

Първият болус и инфузията са започнати едновременно и непосредствено преди PCI и са последвани от втори болус 10 минути след първия. Скоростта на инфузия е била 2,0 микрограма/kg/min за пациенти със серумен креатинин $\leq$ 175 микромола/l или 1,0 микрограма/kg/min за серумен креатинин $>$ 175 до 350 микромола/l.

В групата на епителибатид в проучването почти всички пациенти са приемали аспирин (99,7 %), и 98,1 % са приемали тиенопирин, (клопидогрел при 95,4 % и тиклопидин при 2,7 %). В деня на PCI, преди катетеризацията, 53,2 % са приели тиенопирин (клопидогрел 52,7 %; тиклопидин 0,5 %) – главно под формата на натоварваща доза (300 mg или повече). Групата с плацебо е сравнима (аспирин 99,7 %, клопидогрел 95,9 %, тиклопидин 2,6 %).

При изпитването ESPRIT се прилага опростена схема на приложение на хепарин по време на PCI, който включва начален болус от 60 единици/kg, с целева стойност на АСТ от 200 - 300 секунди. Първичната крайна точка на изпитването е смъртен случай, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваascularизация и остра анти тромботична животоспасяваща терапия с инхибитор на GP IIb/IIIa в рамките на 48 часа след рандомизацията.

МИ е идентифициран по основните СК-МВ лабораторни критерии. За поставяне на тази диагноза 24 часа след индексна PCI процедура трябва да се отчетат най-малко два пъти стойности на СК-МВ $\geq$ 3 x над горната граница на нормата; така не се изисква потвърждаване от СЕС. МИ може да се докладва и след решение на СЕС на базата на доклад на изследователя.

Анализът на първичната крайна точка [четворна комбинация от смърт, МИ, спешна целева съдова реваascularизация и анти тромботична животоспасяваща терапия до 48-мия час] е показал 37 % относително и 3,9 % абсолютно намаление в групата на епителибатид (6,6 % случая спрямо 10,5 %, $p = 0,0015$). Резултатите от първичната крайна точка се дължат главно на намаляване честотата на ензимен миокарден инфаркт, идентифициран като случаи на ранно покачване на сърдечните ензими след PCI (80 от 92 МИ в плацебо групата спрямо 47 от 56 МИ в групата на епителибатид). Клиничната значимост на такива ензимни МИ все още е спорна.

Подобни резултати са получени и за двете вторични крайни точки, оценени на 30-тия ден: смърт, МИ, и спешна целева съдова реваascularизация, както и за по-устойчивата комбинация от смърт и МИ.

Намаляването на смъртността при пациенти, приемащи епителибатид, е наблюдавано рано по време на лечението. След това, до края на първата година, не е наблюдавано повишаване на ползите от лечението.

Удължаване на времето на кървене

Приложението на епителибатид чрез интравенозен болус и инфузия води до 5-кратно увеличаване на времето на кървене. Това повишаване е лесно обратимо при прекъсване на инфузията, като времето на кървене се връща към стойностите на изходно ниво за приблизително 6 (2-8) часа. При самостоятелно приложение епителибатид не проявява измерим ефект върху протромбиновото време (РТ) или активираното парциално тромбопластиново време (aPTT).

Изпитване EARLY-ACS

EARLY ACS (Ранно инхибиране на гликопротеин IIb/IIIa при остър коронарен синдром без повишен ST-сегмент) е изпитване на ранно и рутинно приложение на епителибатид спрямо плацебо (с отложено приложение по условие на епителибатид в катетеризационната лаборатория), в комбинация с анти тромботично лечение (ASA, UFH, бивалирудин, фондапаринукс или ниско молекулен хепарин) при лица с висок риск от остър коронарен

синдром без повишен ST-сегмент (NSTEMI ACS). Пациентите е трябвало да бъдат подложени на инвазивна процедура за по-нататъшно лечение 12 до 96 часа след получаване на изпитваното лекарство. Пациентите е можело да бъдат лекувани медикаментозно, да бъдат подложени на коронарно-артериален байпас (CABG) или да претърпят перкутанна коронарна интервенция (PCI). За разлика от одобрената дозировка в ЕС, в изпитването е използвана двойна болус доза от изпитваното лекарство (с интервал на прилагане 10 минути между двете) преди инфузията.

Ранното рутинно приложение на епителифбатид в тази оптимално лекувана популация с висок риск от NSTEMI-ACS, която е била овладяна с инвазивна стратегия, не е довело до статистически значимо намаление на съставната първична крайна точка на честота на смъртност, МИ, RI-UR и ТВО до 96 часа в сравнение със схемата с отложено приложение по условие на епителифбатид (9,3 % при пациенти с ранно приложение на епителифбатид спрямо 10,0 % при пациенти с отложено приложение по условие епителифбатид, съотношение на шансовете = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). Тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е било нечесто и е било сравнимо в двете групи на лечение (0,8 %). Умерено или тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е настъпвало значително по-често при ранното и рутинно приложение на епителифбатид (7,4 % спрямо 5,0 % в групата с отложено приложение по условие на епителифбатид; $p < 0,001$). Подобни разлики са наблюдавани и за масивен кръвоизлив по TIMI (118 [2,5 %] при ранна и рутинна употреба на епителифбатид спрямо 83 [1,8 %] при отложено приложение по условие; $p = 0,016$).

Не е доказана статистически значима полза от стратегията с ранно и рутинно приложение на епителифбатид в подгрупата на пациентите, лекувани медикаментозно, или в периодите на медикаментозно лечение преди PCI или CABG,

При *post hoc* анализ на изпитването EARLY ACS, съотношението полза/риск от намаляване на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане е неубедително. Честотата на събитията на първичната крайна точка е 11,9 % при пациенти, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 11,2 % при пациентите, които са приемали стандартната доза (2 микрограма/kg/min), когато епителифбатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,81$). При временно отложено приложение на епителифбатид, честотата на събитие е 10 %, спрямо 11,5 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,61$). Масивно кървене по TIMI е настъпило при 2,7 % от пациентите, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 4,2 % от пациентите, които са приемали стандартна доза (2 микрограма/kg/min), когато епителифбатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,36$). При временно отложено приложение на епителифбатид, сериозните събития по TIMI са 1,4 %, спрямо 2,0 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,54$). Не е наблюдавана значима разлика в честотата на тежко кървене по GUSTO.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на епителифбатид е линейна и пропорционална на дозата за болус дози в рамките на 90 до 250 микрограма/kg и скорост на инфузията 0,5 до 3,0 микрограма/kg/min.

Разпределение

За инфузия от 2,0 микрограма/kg/min средната стационарна плазмена концентрация на епителифбатид варира от 1,5 до 2,2 микрограма/ml при пациенти със заболяване на коронарните артерии. Плазмените концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предшества от болус от 180 микрограма/kg.

Биотрансформация

Степента на свързване на епителифбатид с плазмените протеини е около 25 %. В същата група пациенти, плазменият елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа, плазменият клирънс - 55 до 80 ml/kg/h и обемът на разпределение е приблизително 185 до 260 ml/kg.

Елиминиране

При здрави доброволци бъбречната екскреция представлява около 50 % от общия телесен клирънс, като приблизително 50 % от елиминираното вещество се екскретира непроменено. При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), клирънсът на ептифибатид е намалял с приблизително 50 % и стационарните плазмени нива са почти удвоени.

Не са проведени специални изпитвания за взаимодействия на фармакокинетично ниво. Въпреки това, в популационно фармакокинетично проучване, не са получени данни за фармакокинетично взаимодействие между ептифибатид и следните едновременно прилагани лекарствени продукти: амлодипин, атенолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин и варфарин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени с ептифибатид, включват проучвания с единични дози и многократно прилагане при плъхове, зайци и маймуни, репродуктивни проучвания при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* проучвания за генетична токсичност и проучвания за раздразнителност, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за средство с такъв фармакологичен профил и находките са били предсказуеми от клиничния опит, като основното нежелано събитие е било кръвенето. Не е наблюдаван генотоксичен ефект при приложение на ептифибатид.

Проучвания за тератогенност са проведени при продължителна интравенозна инфузия на ептифибатид при бременни плъхове в обща дневна доза до 72 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза до 36 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност). Тези проучвания не са дали данни за нарушения на фертилитета или увреждане на фетуса от ептифибатид.

Няма проведени проучвания на репродуктивността при животински видове, при които ептифибатид показва сходна фармакологична активност с тази при хора. Поради тази причина, наличните проучвания не са подходящи за определяне на токсичността на ептифибатид върху репродуктивната функция (вж. точка 4.6).

Канцерогенният потенциал на ептифибатид не е оценен в дългосрочни проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, монохидрат
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ептифибатид Accord не е съвместим с фуросемид.

При липса на проучвания за несъвместимости, Ептифибатид Accord не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.б.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Един флакон от 100 ml от стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума, запечатан с отчупваща се алуминиева обкатка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тестовите за физична и химична съвместимост показват, че Ептифибатид Accord може да се прилага през една интравенозна система с атропинов сулфат, добутамин, хепарин, лидокаин, меперидин, метопролол, мидазолам, морфин, нитроглицерин, тъканен плазминогенен активатор или верапамил. Ептифибатид Accord е химически и физически съвместим с 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид и с декстроза 5 % в Normosol R, със или без калиев хлорид до 92 часа, когато е съхраняван при температура от 20-25°C. Моля погледнете Кратка характеристика на продукта на Normosol R за подробности относно състава му.

Преди употреба съдържанието на флакона трябва да се прегледа. Да не се използва при наличието на видими частици или промяна на цвета. По време на приложение не е необходимо предпазване на разтвора на Ептифибатид Accord от светлина.

Неизползваните количества от лекарствения продукт трябва да се изхвърлят след отваряне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1065/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 януари 2016 г.

Дата на последно подновяване: 30 септември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ептифибатид Accord 2 mg/ml, инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 2 mg ептифибатид (eptifibatide).

Един флакон от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg ептифибатид.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 34,5 mg (1,5 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ептифибатид Accord е предназначен за приложение с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

Ептифибатид Accord е показан за профилактика на ранен миокарден инфаркт при възрастни с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван в рамките на последните 24 часа и при които има промени в електрокардиограмата (ЕКГ) и/или повишени стойности на сърдечните ензими.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с Ептифибатид Accord да бъде от полза, са тези с висок риск за развитие на инфаркт на миокарда в рамките на първите 3-4 дни след поява на симптомите на остра стенокардия, включително тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри коронарни синдроми.

Ептифибатид Accord инжекционен разтвор трябва да се прилага заедно с Ептифибатид Accord инфузионен разтвор.

Препоръчва се едновременно приложение с хепарин, освен в случаите, когато съществува противопоказание за това, по причини като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин (вж. „Приложение на хепарин”, т. 4.4). Ептифибатид Accord също така е предназначен да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина, освен в случаите, когато това е противопоказано, тъй като е част от стандартното лечение на пациенти с остър коронарен синдром.

Дозировка

Възрастни (≥ 18 години) с нестабилна стенокардия (unstable angina, UA) или миокарден инфаркт без Q-зъбец (non-Q-wave myocardial infarction, NQMI)

Препоръчителната доза е интравенозен болус 180 микрограма/kg, приложена възможно най-бързо след поставяне на диагнозата, последвана от продължителна инфузия на 2 микрограма/kg/min до 72 часа, до започване на операция за поставяне на коронарно-артериален байпас (coronary artery bypass graft, CABG), или до изписване от болницата (което се случи първо). Ако по време на лечението с епителифбатид се проведе перкутанна коронарна интервенция (Percutaneous Coronary Intervention, PCI), инфузията трябва да продължи за 20-24 часа след PCI при обща максимална продължителност на терапията от 96 часа.

Спешност или полуелективна операция

Ако пациентът се нуждае от спешна или незабавна кардиологична операция по време на курса на лечение с епителифбатид, инфузията трябва да се прекрати незабавно. В случай че пациентът се нуждае от полуелективна операция, инфузията с епителифбатид трябва да се прекъсне в подходящо време, за да може да се възстанови нормалната тромбоцитна функция.

Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е много ограничен. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, при които може да е нарушена коагулацията (вж. точка 4.3, протромбиново време). Противопоказано е приложението при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 - < 50 ml/min) трябва да се приложи интравенозен болус от 180 микрограма/kg, последван от продължителна инфузия на доза 1,0 микрограма/kg/min за продължителността на терапията. Тази препоръка се основава на фармакодинамични и фармакокинетични данни. Наличните клинични данни обаче, не могат да потвърдят, че тази промяна на дозата води до запазване на ползата (вж. точка 5.1). Употребата при пациенти с по-тежка степен на бъбречно увреждане е противопоказана (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на епителифбатид при деца на възраст под 18 години не са установени, поради липса на данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Епителифбатид Accord не трябва да се използва за лечение на пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- данни за кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, тежък кръвоизлив от урогениталния тракт или друго активно абнормно кървене в рамките на 30 дни преди лечението;
- анамнеза за инсулт през последните 30 дни или анамнеза за хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие;
- известна анамнеза за вътречерепно заболяване (неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма);
- голяма хирургична интервенция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици;

- анамнеза за хеморагична диатеза;
- тромбоцитопения ($< 100\,000$ клетки/ mm^3);
- протромбиново време $> 1,2$ пъти контролата или Международно нормализирано отношение (International Normalized Ratio, INR) $\geq 2,0$;
- тежка хипертония (систолично кръвно налягане > 200 mm Hg или диастолично кръвно налягане > 110 mm Hg при пациенти на антихипертензивна терапия);
- тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или зависимост от бъбречна диализа;
- клинично значимо чернодробно увреждане;
- съпътстващо или планирано прилагане на друг паренетерален инхибитор на гликопротеин (GP) IIb/IIIa.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

Ептифибатид Accord е антитромботично средство, което действа чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите, поради тази причина пациентът трябва да се проследява внимателно за симптоми на кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при жени, пациенти в старческа възраст, пациенти с ниско телесно тегло или с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $> 30 - < 50$ ml/min). Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за наличие на кръвоизлив.

Повишен риск от кървене може да се наблюдава и при пациенти, при които приложението на ептифибатид е започнато от рано (напр. при поставяне на диагнозата), в сравнение с приложението му непосредствено преди PCI, както се вижда от изпитването Early ACS. За разлика от одобрената дозировка в ЕС, на всички пациенти в това изпитване е прилагана двойна болус доза преди инфузията (вж. точка 5.1).

Кървенето е най-често на мястото на артериален достъп при пациенти, подложени на перкутанни артериални процедури. Всички места, потенциални за кървене, (като например места за въвеждане на катетър; места на артериален и венозен достъп, и места на убождане при инжектиране; срезове; гастроинтестинален и урогенитален тракт) трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Други потенциални за кървене места като централна и периферна нервна система и ретроперитонеум също трябва да се наблюдават с повишено внимание.

Тъй като Ептифибатид Accord инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва да се подхожда с повишено внимание когато се използва в комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, включително тиклопидин, клопидогрел, тромболитици, перорални антикоагуланти, декстранови разтвори, аденозин, сулфинпиразон, простациклин, нестероидни противовъзпалителни средства или дипиридамол (вж. точка 4.5).

Няма опит в приложението на ептифибатид с нискомолекулни хепарини.

Съществува ограничен терапевтичен опит с ептифибатид при пациенти, за които като цяло е показана тромболитична терапия (напр. остър трансмурален инфаркт на миокарда с нови патологични Q-зъбци или елевация на ST-сегментите или ляв бедрен блок на ЕКГ). Поради тази причина, употребата на Ептифибатид Accord не се препоръчва при тези случаи (вж. точка 4.5).

Инфузията на Ептифибатид Accord трябва да се прекъсне незабавно, ако възникнат състояния, при които е необходима тромболитична терапия или пациентът трябва да се подложи на CABG операция по спешност, или се наложи поставянето на интрааортна балонна помпа.

При поява на масивно кървене, което не може да се овладее с притискане, инфузията на Ептифибатид Accord и прилаганият едновременно с това нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне незабавно.

Артериални процедури

По време на лечение с епitifибатид съществува значително повишаване на честотата на кървене, по-специално от областта на феморалната артерия, където се въвежда катетъра. Трябва да е сигурно, че е прободена само предната стена на феморалната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална (напр. когато активираното време на съсирване (activated clotting time, АСТ) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на лечението с хепарин). След премахване на катетъра, трябва да се проведе строго наблюдение, за да е сигурно наличието на хемостаза.

Тромбоцитопения и имуногенност, свързани с GP IIb/IIIa инхибитори

Епitifибатид Асcord инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда не повлиява жизнеспособността им. Данните от клинични изпитвания показват, че броят на случаи с тромбоцитопения е нисък и сходен при пациенти на лечение с епitifибатид или плацебо. Тромбоцитопения, включително остра тежка тромбоцитопения, е наблюдавана при постмаркетингово приложение на епitifибатид (вж. точка 4.8).

Механизмът, по който епitifибатид може да индуцира тромбоцитопения, независимо дали е имунно- и/или неимунно-медиран, не е напълно ясен. Все пак, лечението с епitifибатид се свързва с антитела, които разпознават свързаните с епitifибатид GPIIb/IIIa, което предполага имунно-медиран механизъм. Тромбоцитопенията, появяваща се след първа експозиция на GPIIb/IIIa инхибитор, може да бъде обяснена с факта, че при някои здрави индивиди, са налични естествени антитела.

Тъй като както повторната експозиция, на което и да е GP IIb/IIIa лиганд-миметично средство (като абциксимаб или епitifибатид), така и експозицията за първи път на GP IIb/IIIa инхибитор, може да са свързани с имунно-медиранни тромбоцитопенични отговори, е необходимо проследяване, т.е. броят на тромбоцитите трябва да бъде отчетен преди лечение, до 6 часа след приложението и след това най-малко един път дневно по време на лечението, както и веднага при клинични признаци за внезапна тенденция към кървене.

Ако има доказано намаляване на броя на тромбоцитите до $< 100\,000/\text{mm}^3$ или е наблюдавана тежка остра тромбоцитопения, трябва веднага да се обмисли прекратяването на всяко лечение, при което е известно или се предполага наличието на тромбоцитопенични ефекти, включително епitifибатид, хепарин и клопидогрел. Решението за трансфузия на тромбоцитна маса трябва да се основава на клинична оценка според индивидуалния случай.

Няма данни за приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от други парентерални GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения. Следователно, не се препоръчва приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения, включително епitifибатид.

Приложение на хепарин

Приложението на хепарин се препоръчва, освен в случаите когато съществува противопоказание за това (като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин).

Нестабилна стенокардия (UA)/Миокарден инфаркт без Q-зъбец (NQMI): За пациенти с телесно тегло $\geq 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза 5 000 единици, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия от 1 000 единици/час. При пациенти с телесно тегло $< 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза 60 единици/kg, последвана от инфузия от 12 единици/kg/час. Трябва да се проследява активираното парциално тромбопластиново време (activated partial thromboplastin time, aPTT), за да се поддържат стойности между 50 и 70 секунди, тъй като над 70 секунди може да съществува повишен риск от кървене.

Ако при условия на UA/NQMI трябва да се проведе PCI, трябва да се проследи активираното време на съсирване (ACT), за да се поддържат стойности между 300 и 350 секунди. В случай че

стойностите на АСТ надвишат 300 секунди, приложението на хепарин трябва да се спре и да не се прилага отново, докато АСТ не падне под 300 секунди.

Мониториране на лабораторните показатели

Преди инфузия с Ептифибатид Accord се препоръчват следните лабораторни тестове, за да се установи наличието на предшестващи хемостатични аномалии: протромбиново време (prothrombin time, PT) и aPTT, серумен креатинин, брой на тромбоцитите, хемоглобин и нива на хематокрита. Хемоглобинът, хематокритът и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват в рамките на 6 часа след започване на лечението и най-малко веднъж дневно след това, докато продължава терапията (или по-често, ако има данни за отчетено понижаване). При понижаване на броя на тромбоцитите под $100\,000/\text{mm}^3$, се изисква допълнително преброяване, за да се изключи псевдотромбоцитопения. Приложението на нефракциониран хепарин трябва да се преустанови. При пациенти, подложени на PCI, трябва да се измерва и АСТ.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 34,5 mg (2,52 mmol) натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,7% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин и дипиридамо

Ептифибатид не показва повишен риск от масивно или незначително кървене, свързан със съпътстващата употреба на варфарин и дипиридамо. При пациенти на лечение с ептифибатид и протромбиново време (PT) > 14,5 секунди, приемащи едновременно варфарин, рискът от кървене не е бил повишен.

Ептифибатид и тромболитици

Данните за приложение на ептифибатид при пациенти, приемащи тромболитици, са ограничени. Не са получени утвърдителни доказателства, че ептифибатид повишава риска от масивно или незначително кървене, свързано с тъканния плазминогенен активатор, при проучване както за PCI, така и за остър миокарден инфаркт. Ептифибатид е повишил риска от кървене при приложение със стрептокиназа в проучване за остър миокарден инфаркт. Комбинацията от редуцирана доза тенектеплазе и ептифибатид в сравнение с плацебо и ептифибатид значително повишава риска както от масивно, така и от незначително кървене, когато се прилагат едновременно в проучване за остър миокарден инфаркт с повишен ST-сегмент.

При проучване за остър миокарден инфаркт, включващо 181 пациенти, ептифибатид (със схема на дозиране болус инжекция 180 микрограма/kg, последвана от инфузия до 2 микрограма/kg/min до 72 часа) е приложен едновременно със стрептокиназа (1,5 милиона единици за 60 минути). При най-високата проучена скорост на инфузия (1,3 микрограма/kg/min и 2,0 микрограма/kg/min) ептифибатид е свързан с повишена честота на случаи на кървене и трансфузии в сравнение със самостоятелно приложение на стрептокиназа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ептифибатид при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Ептифибатид Accord не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали ептифибатид се екскретира в кърмата. Препоръчва се прекъсване на кърменето за периода на лечение.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на лекарственото вещество ептифибатид върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо, тъй като Ептифибатид Accord е показан за употреба само при хоспитализирани пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на лечение с ептифибатид, са били свързани главно с кървене или реакции от страна на сърдечносъдовата система, които се срещат често при тази група пациенти.

Клинични изпитвания

Източниците на данни, използвани за определяне на категориите по честота на нежеланите лекарствени реакции, са две клинични изпитвания фаза III (PURSUIT и ESPRIT). Тези клинични изпитвания са описани накратко по-долу.

PURSUIT: Това е рандомизирано, двойносляпо оценяване на ефикасността и безопасността на ептифибатид спрямо плацебо за намаляване на смъртността и миокардните инфаркти (повторна поява на миокарден инфаркт) при пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец.

ESPRIT: Това е двойносляпо, многоцентрово, рандомизирано, паралелно-групово, плацебо-контролирано изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на лечението с ептифибатид при пациенти с насрочена, но не спешна перкутанна коронарна интервенция (PCI) с имплантация на стент.

При PURSUIT данни за събития на кървене и други несвързани с кървене събития са били събирани от момента на изписване от болницата до прегледа на 30-я ден. При ESPRIT събития на кървене са съобщавани до 48-я час, а останалите нежелани събития до 30-я ден. Критерият за кървене Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI за класифициране на случаите на масивно и незначително кървене е използван и при двете изпитвания PURSUIT и ESPRIT, но данните при PURSUIT са събирани в рамките на 30 дни, докато при ESPRIT данните са ограничени до събития, станали в рамките на 48 часа или до изписване от болницата, в зависимост от това кое се е случило първо.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органни класове и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Това са абсолютните съобщени честоти, без да се вземат предвид честотите при плацебо. При наличие на данни и от PURSUIT, и от ESPRIT за дадена нежелана реакция, за определяне на честотата на тази нежелана реакция е използвана по-високата съобщена честота от двете изпитвания.

Да се обърне внимание, че не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Кръвоизлив (голям и малък кръвоизлив, включително достъп до феморалната артерия, свързан с CABG, гастроинтестинален, урогенитален, ретроперитонеален, интракраниален, хематемеза, хематурия, орален/орофарингеален, понижаване на хемоглобин/хематокрит и други).
Нечести	Тромбоцитопения.
Нарушения на нервната система	
Нечести	Мозъчна исхемия.
Сърдечни нарушения	
Чести	Сърдечен блок, камерно мъждене, камерна тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност, предсърдно-камерен блок, предсърдно мъждене.
Съдови нарушения	
Чести	Шок, хипотония, флебит.

Сърдечният блок, застойната сърдечна недостатъчност, предсърдното мъждене, хипотонията и шокът, които са често съобщавани събития в изпитването PURSUIT, са били събития, свързани с основното заболяване.

Приложението на ептифибатид е свързано с повишаване на случаите на масивно и незначително кървене според класификацията по критериите на TIMI в проучваната група. При препоръчителната терапевтична доза, която е била прилагана в изпитването PURSUIT, включващо почти 11 000 пациенти, кървенето е било най-често срещаното усложнение по време на лечение с ептифибатид. Най-честите усложнения с кървене са били свързани със сърдечни инвазивни процедури (поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или на мястото на достъп към феморалната артерия).

Незначително кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като спонтанна тежка хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба с понижаване на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или с повече от 4 g/dl при липса на видимо кървене. По време на лечението с ептифибатид в това изпитване, незначителното кървене е било много често усложнение (> 1/10 или 13,1 % при ептифибатид спрямо 7,6 % при плацебо). Случаите на кървене са били по-чести при повишаване на АСТ над 350 секунди при пациенти, приемащи едновременно хепарин, докато са били подложени на PCI (вж. точка 4.4, употреба на хепарин).

Масивно кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като вътречерепен кръвоизлив или понижаване на концентрацията на хемоглобина с повече от 5 g/dl. Масивното кървене също е било много често в изпитването PURSUIT и е съобщавано по-често с ептифибатид, отколкото с плацебо ($\geq 1/10$ или 10,8 % спрямо 9,3 %), но не е било често при по-голяма част от пациентите, които не са били подложени на CABG в рамките на 30 дни от включване в изпитването. При пациенти, подложени на CABG, честотата на кървене не се е повишавала при лечение с ептифибатид в сравнение с плацебо. В подгрупата на пациенти, подложени на PCI, често е наблюдавано масивно кървене, като за пациентите на лечение с ептифибатид е било 9,7 % спрямо 4,6 % за пациентите на лечение с плацебо.

Честотата на случаи на тежко или животозастрашаващо кървене при приложение на ептифибатид е била 1,9 % спрямо 1,1 % с плацебо. Лечението с ептифибатид е повишило умерено необходимостта от кръвопреливане (11,8 % спрямо 9,3 % за плацебо).

Промените по време на лечение с ептифибатид са резултат от известното му фармакологично действие, т.е. инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Поради тази причина промените в лабораторните показатели, свързани с кървене (напр. време на кървене) са чести и очаквани. Не са наблюдавани явни разлики между пациентите, лекувани с ептифибатид и групата на плацебо по отношение на показателите за чернодробна функция (SGOT/AST, SGPT/ALT, билирубин, алкална фосфатаза) и за бъбречна функция (серумен креатинин, азот от урея в кръвта).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Летален кръвоизлив (по-голяма част от случаите са включвали нарушения на централната и периферната нервни системи: мозъчни или вътречерепни кръвоизливи); белодробен кръвоизлив; остра тежка тромбоцитопения; хематом.
Нарушения на имунната система	
Много редки	Анафилактични реакции.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Обрив, нарушения на мястото на приложение като уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на ептифибатид при хора е изключително ограничен. Няма данни за тежки нежелани реакции, свързани със случайното приложение на високи болус дози, бърза инфузия, съобщавана като предозиране, или големи кумулативни дози. В изпитването PURSUIT 9 пациенти са получили болусни и/или инфузионни дози повече от два пъти по-високи от препоръчителната доза, или са определени от изследователя като получили по-високи дози. При никой от тези пациенти не е наблюдавано прекомерно кървене, въпреки че при един от пациентите, подложен на CABG операция, е съобщавано умерено кървене. По-специално, при никой от пациентите не е наблюдавано интракраниално кървене.

Потенциално предозирането на ептифибатид може да причини кървене. Поради краткия му полуживот и бързия клирънс, действието на ептифибатид може бързо да бъде прекратено чрез спиране на инфузията. Поради това, въпреки че ептифибатид може да бъде диализиран, е малко вероятно да се наложи провеждането на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботично средство (инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин), АТС код: B01AC16

Механизъм на действие

Ептифибатид, синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионилов (дезаминоцистеинил) остатък, е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите и принадлежи към класа на RGD (аргинин-глицин-аспартат) миметиците.

Ептифибатид инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите чрез възпрепятстване на свързването на фибриноген, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към гликопротеиновите (GP) IIb/IIIa рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Епителифбатид инхибира агрегацията на тромбоцитите по зависим от дозата и концентрацията механизъм, което е показано при *ex vivo* агрегация на тромбоцитите с използването на аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за индуциране на тромбоцитната агрегация. Ефектът на епителифбатид се наблюдава незабавно след приложението на 180 микрограма/kg интравенозен болус. При продължаване на тази схема с продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min резултатът е > 80 % инхибиране на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите *ex vivo*, при физиологични концентрации на калций, при повече от 80 % от пациентите.

Инхибирането на тромбоцитите е било лесно обратимо с възстановяване на функцията на тромбоцитите към изходното ниво (> 50 % агрегацията на тромбоцитите) 4 часа след прекъсване на продължителната инфузия на 2,0 микрограма/kg/min. Измерването на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация *ex vivo* при физиологични калциеви концентрации (с антикоагулант D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметил кетон) при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец, са показали зависимо от концентрацията инхибиране с IC₅₀ (50 % инхибиторна концентрация) приблизително 550 ng/ml и с IC₈₀ (80 % инхибиторна концентрация) приблизително 1 100 ng/ml.

Има ограничени данни за инхибиране на тромбоцитите при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, (креатининов клирънс 30 – 50 ml/min) до 24 часа след приложение на 2 микрограма/kg/min е постигнато 100 % инхибиране. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), на които е приложен 1 микрограм/kg/min, до 24 часа е постигнато 80 % инхибиране, при повече от 80 % от пациентите.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване PURSUIT

Основното клинично изпитване за нестабилна стенокардия (UA)/миокарден инфаркт без Q-зъбец (NQMI) е PURSUIT. Това изпитване е проведено в 726 центъра, 27 държави, и е било двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, включващо 10 948 пациенти с UA и NQMI. Пациентите са били включвани само след преживяването на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 минути) в рамките на последните 24 часа и са имали:

- или промени в ST-сегмента: ST депресия > 0,5 mm за по-малко от 30 минути или трайна ST елевация > 0,5 mm, които не са налагали реперфузионна терапия или приложение на тромболитични средства, инверсия на T-вълната (> 1 mm),
- или повишени СК-МВ.

Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо, или епителифбатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 2,0 микрограма/kg/min (180/2,0), или епителифбатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 1,3 микрограма/kg/min (180/1,3).

Инфузията е продължена до изписване от болницата, до времето за поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или до 72 часа, което настъпи първо. При провеждане на PCI инфузията с епителифбатид е продължена за 24 часа след процедурата, което е осигурило продължителност на инфузията до 96 часа.

Рамото на 180/1,3 е спряно при междинен анализ, както е посочено предварително в протокола, когато е установено, че при двете рамена на активно лечение има сходен брой на случаи на кръвене.

Пациентите са лекувани според обичайните стандарти на изследователския център. Поради това, честотата на провеждане на ангиография, PCI и CABG се различават в голяма степен в зависимост от мястото и от държавата. От пациентите в PURSUIT, 13 % са овладяни с PCI по време на инфузия с епителифбатид, като приблизително на 50 % от тях са поставени коронарни стентове; 87 % са овладяни медикаментозно (без PCI по време на инфузия с епителифбатид).

По-голяма част от пациентите са получавали ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно).

По преценка на лекаря е прилаган и нефракциониран хепарин интравенозно или подкожно, най-често под формата на интравенозен болус от 5 000 единици, последван от продължителна инфузия от 1 000 U/h. Препоръчана е целева стойност на aPTT от 50-70 секунди. Общо 1 250 пациенти са били подложени на PCI в рамките на 72 часа след рандомизацията, като при тях е приложен интравенозно нефракциониран хепарин за поддържане на активираното време на съсирване (ACT) в границите от 300-350 секунди.

Първичната крайна точка на изпитването е настъпване на случаи с летален изход, независимо от причината, или нов миокарден инфаркт (оценен от Clinical Events Committee) в рамките на 30 дни след рандомизацията. Компонентният MI може да бъде определен като асимптоматичен с повишаване на ензимите СК-МВ или поява на нов Q-зъбец.

В сравнение с плацебо, ептифибатид, приложен по схемата 180/2,0, значително намалява броя на случаи от първичната крайна точка (таблица 1): това представлява около 15 избегнати случая с летален изход на 1 000 лекувани пациенти:

Таблица 1: Честота на случаите с летален изход/СЕС-оценен MI (Популация «лекувани според рандомизацията»)

Време	Плацебо	Ептифибатид	p-стойност
30 дни	743/4,697 (15,8 %)	667/4,680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: метод хи квадрат на Pearson за разлика между плацебо и ептифибатид.

Резултатите за първичната крайна точка се дължат главно на развитието на миокарден инфаркт. Намаляване на честотата на случаите с летален изход при пациенти, приемащи ептифибатид, е наблюдавано рано по време на лечението (в рамките на първите 72-96 часа) и това намаляване е задържано за 6 месеца без значителен ефект върху смъртността.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с ептифибатид да бъде от полза, са тези с висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след появата на остра стенокардия.

Според епидемиологичните данни по-високата честота на кардиоваскуларните проблеми е свързана с някои показатели като например:

- възраст
- повишена сърдечна честота или кръвно налягане
- персистираща или рецидивираща исхемична сърдечна болка
- изразени ЕКГ промени (главно патологични промени в ST-сегмента)
- повишени сърдечни ензими или маркери (напр. СК-МВ, тропонини) и
- сърдечна недостатъчност

Изпитването PURSUIT е проведено в период, когато установените стандартни грижи за лечение на остри коронарни синдроми са били различни от настоящите, по отношение на употребата на антагонисти на тромбоцитния ADP рецептор (P2Y₁₂) и рутинната употреба на интракоронарни стентове.

Изпитване ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Ептифибатид Therapy – Засилено подтискане на тромбоцитния рецептор IIb/IIIa при лечение с ептифибатид) е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (n= 2 064) при неспешна PCI с интракоронарен стент.

Всички пациенти са получавали установените стандартни грижи и са били рандомизирани да приемат плацебо или епителифбатид (2 болус дози от 180 микрограма/kg и продължителна инфузия до изписване от болницата или за максимум 18-24 часа).

Първият болус и инфузията са започнати едновременно и непосредствено преди PCI и са последвани от втори болус 10 минути след първия. Скоростта на инфузия е била 2,0 микрограма/kg/min за пациенти със серумен креатинин $\leq$ 175 микромола/l или 1,0 микрограма/kg/min за серумен креатинин $>$ 175 до 350 микромола/l.

В групата на епителифбатид в проучването почти всички пациенти са приемали аспирин (99,7 %), и 98,1 % са приемали тиенопирин, (клопидогрел при 95,4 % и тиклопидин при 2,7 %). В деня на PCI, преди катетеризацията, 53,2 % са приели тиенопирин (клопидогрел 52,7 %; тиклопидин 0,5 %) – главно под формата на натоварваща доза (300 mg или повече). Групата с плацебо е сравнима (аспирин 99,7 %, клопидогрел 95,9 %, тиклопидин 2,6 %).

При изпитването ESPRIT се прилага опростена схема на приложение на хепарин по време на PCI, който включва начален болус от 60 единици/kg, с целева стойност на АСТ от 200 - 300 секунди. Първичната крайна точка на изпитването е смъртен случай, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваascularизация и остра анти тромботична животоспасяваща терапия с инхибитор на GP IIb/IIIa в рамките на 48 часа след рандомизацията.

МИ е идентифициран по основните СК-МВ лабораторни критерии. За поставяне на тази диагноза 24 часа след индексна PCI процедура трябва да се отчетат най-малко два пъти стойности на СК-МВ $\geq$ 3 x над горната граница на нормата; така не се изисква потвърждаване от СЕС. МИ може да се докладва и след решение на СЕС на базата на доклад на изследователя.

Анализът на първичната крайна точка [четворна комбинация от смърт, МИ, спешна целева съдова реваascularизация и анти тромботична животоспасяваща терапия до 48-мия час] е показал 37 % относително и 3,9 % абсолютно намаление в групата на епителифбатид (6,6 % случая спрямо 10,5 %, $p = 0,0015$). Резултатите от първичната крайна точка се дължат главно на намаляване честотата на ензимен миокарден инфаркт, идентифициран като случаи на ранно покачване на сърдечните ензими след PCI (80 от 92 МИ в плацебо групата спрямо 47 от 56 МИ в групата на епителифбатид). Клиничната значимост на такива ензимни МИ все още е спорна.

Подобни резултати са получени и за двете вторични крайни точки, оценени на 30-тия ден: смърт, МИ, и спешна целева съдова реваascularизация, както и за по-устойчивата комбинация от смърт и МИ.

Намаляването на смъртността при пациенти, приемащи епителифбатид, е наблюдавано рано по време на лечението. След това, до края на първата година, не е наблюдавано повишаване на ползите от лечението.

Удължаване на времето на кървене

Приложението на епителифбатид чрез интравенозен болус и инфузия води до 5-кратно увеличаване на времето на кървене. Това повишаване е лесно обратимо при прекъсване на инфузията, като времето на кървене се връща към стойностите на изходно ниво за приблизително 6 (2-8) часа. При самостоятелно приложение епителифбатид не проявява измерим ефект върху протромбиновото време (РТ) или активираното парциално тромбопластиново време (aPTT).

Изпитване EARLY-ACS

EARLY ACS (Ранно инхибиране на гликопротеин IIb/IIIa при остър коронарен синдром без повишен ST-сегмент) е изпитване на ранно и рутинно приложение на епителифбатид спрямо плацебо (с отложено приложение по условие на епителифбатид в катетеризационната лаборатория), в комбинация с анти тромботично лечение (ASA, UFH, бивалирудин, фондапаринукс или ниско молекулен хепарин) при лица с висок риск от остър коронарен

синдром без повишен ST-сегмент (NSTEMI/ACS). Пациентите е трябвало да бъдат подложени на инвазивна процедура за по-нататъшно лечение 12 до 96 часа след получаване на изпитваното лекарство. Пациентите е можело да бъдат лекувани медикаментозно, да бъдат подложени на коронарно-артериален байпас (CABG) или да претърпят перкутанна коронарна интервенция (PCI). За разлика от одобрената дозировка в ЕС, в изпитването е използвана двойна болус доза от изпитваното лекарство (с интервал на прилагане 10 минути между двете) преди инфузията.

Ранното рутинно приложение на епitifибатид в тази оптимално лекувана популация с висок риск от NSTEMI/ACS, която е била овладяна с инвазивна стратегия, не е довело до статистически значимо намаление на съставната първична крайна точка на честота на смъртност, МИ, RI-UR и ТВО до 96 часа в сравнение със схемата с отложено приложение по условие на епitifибатид (9,3 % при пациенти с ранно приложение на епitifибатид спрямо 10,0 % при пациенти с отложено приложение по условие епitifибатид, съотношение на шансовете = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). Тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е било нечесто и е било сравнимо в двете групи на лечение (0,8 %). Умерено или тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е настъпвало значително по-често при ранното и рутинно приложение на епitifибатид (7,4 % спрямо 5,0 % в групата с отложено приложение по условие на епitifибатид; $p < 0,001$). Подобни разлики са наблюдавани и за масивен кръвоизлив по TIMI (118 [2,5 %] при ранна и рутинна употреба на епitifибатид спрямо 83 [1,8 %] при отложено приложение по условие; $p = 0,016$).

Не е доказана статистически значима полза от стратегията с ранно и рутинно приложение на епitifибатид в подгрупата на пациентите, лекувани медикаментозно, или в периодите на медикаментозно лечение преди PCI или CABG,

При *post hoc* анализ на изпитването EARLY ACS, съотношението полза/риск от намаляване на дозата при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане е неубедително. Честотата на събитията на първичната крайна точка е 11,9 % при пациенти, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 11,2 % при пациентите, които са приемали стандартната доза (2 микрограма/kg/min), когато епitifибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,81$). При временно отложено приложение на епitifибатид, честотата на събитие е 10 %, спрямо 11,5 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,61$). Масивно кървене по TIMI е настъпило при 2,7 % от пациентите, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 4,2 % от пациентите, които са приемали стандартна доза (2 микрограма/kg/min), когато епitifибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,36$). При временно отложено приложение на епitifибатид, сериозните събития по TIMI са 1,4 %, спрямо 2,0 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,54$). Не е наблюдавана значима разлика в честотата на тежко кървене по GUSTO.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на епitifибатид е линейна и пропорционална на дозата за болус дози в рамките на 90 до 250 микрограма/kg и скорост на инфузията 0,5 до 3,0 микрограма/kg/min.

Разпределение

За инфузия от 2,0 микрограма/kg/min средната стационарна плазмена концентрация на епitifибатид варира от 1,5 до 2,2 микрограма/ml при пациенти със заболяване на коронарните артерии. Плазмените концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предшества от болус от 180 микрограма/kg.

Биотрансформация

Степента на свързване на епitifибатид с плазмените протеини е около 25 %. В същата група пациенти, плазменият елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа, плазменият клирънс - 55 до 80 ml/kg/час и обемът на разпределение е приблизително от 185 до 260 ml/kg.

Елиминиране

При здрави доброволци бъбречната екскреция представлява около 50 % от общия телесен клирънс, като приблизително 50 % от елиминираното вещество се екскретира непроменено. При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), клирънсът на ептифибатид е намалял с приблизително 50 % и стационарните плазмени нива са почти удвоени.

Не са проведени специални изпитвания за взаимодействия на фармакокинетично ниво. Въпреки това, в популационно фармакокинетично проучване, не са получени данни за фармакокинетично взаимодействие между ептифибатид и следните едновременно прилагани лекарствени продукти: амлодипин, атенолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин и варфарин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени с ептифибатид, включват проучвания с единични дози и многократно прилагане при плъхове, зайци и маймуни, репродуктивни проучвания при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* проучвания за генетична токсичност и проучвания за раздразнителност, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за средство с такъв фармакологичен профил и находките са били предсказуеми от клиничния опит, като основното нежелано събитие е било кръвенето. Не е наблюдаван генотоксичен ефект при приложение на ептифибатид.

Проучвания за тератогенност са проведени при продължителна интравенозна инфузия на ептифибатид при бременни плъхове в обща дневна доза до 72 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза до 36 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност). Тези проучвания не са дали данни за нарушения на фертилитета или увреждане на фетуса от ептифибатид.

Няма проведени проучвания на репродуктивността при животински видове, при които ептифибатид показва сходна фармакологична активност с тази при хора. Поради тази причина, наличните проучвания не са подходящи за определяне на токсичността на ептифибатид върху репродуктивната функция (вж. точка 4.6).

Канцерогенният потенциал на ептифибатид не е оценен в дългосрочни проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, монохидрат
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ептифибатид Accord не е съвместим с фуросемид.

При липса на проучвания за несъвместимости, Ептифибатид Accord не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.б.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Един флакон от 10 ml от стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с отчупваща алуминиева обкатка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тестовите за физична и химична съвместимост показват, че Ептифибатид Accord може да се прилага през една интравенозна система с атропин сулфат, добутамин, хепарин, лидокаин, меперидин метопролол, мидазолам, морфин, нитроглицерин, тъканен плазминогенен активатор или верапамил. Ептифибатид Accord е химически и физически съвместим с 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид и с декстроза 5 % в Normosol R, със или без калиев хлорид до 92 часа, когато е съхраняван при температура от 20-25°C. Моля погледнете Кратка характеристика на продукта на Normosol R за подробности относно състава му.

Преди употреба съдържанието на флакона трябва да се прегледа. Да не се използва при наличието на видими частици или промяна на цвета. По време на приложение не е необходимо предпазване на разтвора на Ептифибатид Accord от светлина.

Неизползваните количества от лекарствения продукт трябва да се изхвърлят след отваряне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1065/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 януари 2016 г.
Дата на последно подновяване: 30 септември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Полша

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml инфузионен разтвор
ептифибатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид.
Един флакон от 100 ml съдържа 75 mg ептифибатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина, монохидрат; натриев хидроксид; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 флакон от 100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1065/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНИТЕ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ за флакон от 100 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml инфузионен разтвор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 100 ml съдържа 75 mg ептифибатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина, монохидрат, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1065/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ептифибатид Accord 2 mg/ml инжекционен разтвор
ептифибатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 2 mg ептифибатид.

Един флакон от 10 ml съдържа 20 mg ептифибатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина, монохидрат; натриев хидроксид; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон от 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1065/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ за флакон от 10 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ептифибатид Accord 2 mg/ml инжекционен разтвор
ептифибатид

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml инфузионен разтвор ептифибатид (eptifibatide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ептифибатид Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ептифибатид Accord
3. Как да използвате Ептифибатид Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ептифибатид Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ептифибатид Accord и за какво се използва

Ептифибатид Accord е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите. Това означава, че той предпазва от образуване на кръвни съсиреци.

Използва се при възрастни с признаци на тежка коронарна недостатъчност, определена като спонтанна и скорошна гръдна болка с ЕКГ-промени или биологични промени. Обикновено се прилага с аспирин и нефракциониран хепарин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ептифибатид Accord

Не използвайте Ептифибатид Accord

- ако сте алергични към ептифибатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако скоро сте имали кървене от стомаха, червата, пикочния мехур или от други органи, например ако сте видели патологично наличие на кръв в изпражненията или урината (с изключение на менструално кървене) през последните 30 дни.
- ако сте имали инсулт в рамките на последните 30 дни или хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие (при всички случаи уведомете Вашия лекар, ако някога сте получавали инсулт).
- ако сте имали мозъчен тумор или състояние, което повлиява кръвоносните съдове в мозъка.
- ако сте имали голяма операция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици.
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кървене.
- ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването или нисък брой тромбоцити от кръвната картина.
- ако имате или сте имали тежка хипертония (високо кръвно налягане).
- ако имате или сте имали тежки бъбречни или чернодробни проблеми.
- ако сте лекувани с друго лекарство от групата на Ептифибатид Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали някое от тези състояния. Ако имате въпроси, обърнете се към Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.

Предупреждения и предпазни мерки

- Ептифибатид Accord се препоръчва за приложение само при възрастни, хоспитализирани пациенти в кардиологично отделение.
- Ептифибатид Accord не се препоръчва за приложение при деца или юноши на възраст под 18 години.
- Преди и по време на лечение с Ептифибатид Accord ще се изследват проби от Вашата кръв като мярка за безопасност за намаляване на възможността от неочаквано кървене.
- По време на приложението на Ептифибатид Accord ще бъдете изследвани внимателно за наличие на признаци за необичайно или неочаквано кървене.

Говорете с Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, преди приложението на Ептифибатид Accord.

Други лекарства и Ептифибатид Accord

За да се избегне възможността от взаимодействия с други лекарства, трябва да кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Особено:

- лекарства за разреждане на кръвта (перорални антикоагуланти) или
- лекарства, които предпазват от образуване на кръвни съсиреци, включително варфарин, дипиридамол, тиклопидин, аспирин (с изключение на тези, които може да получавате като част от лечението с Ептифибатид Accord).

Бременност, кърмене и фертилитет

Обикновено не се препоръчва употребата на Ептифибатид Accord по време на бременност. Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо риска за Вашето бебе при употреба на Ептифибатид Accord по време на бременност.

Ако кърмите, кърменето трябва да се прекъсне за периода на лечение.

Ептифибатид Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа 172 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 8,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Ептифибатид Accord

Ептифибатид Accord се прилага във вена чрез директно инжектиране, последвано от инфузия (капково вливане). Прилаганата доза се определя въз основа на Вашето тегло. Препоръчителната доза е 180 микрограма/kg, приложени под формата на болус (бърза интравенозна инжекция), последвани от инфузия (капков разтвор) от 2 микрограма/kg/минута до 72 часа. Ако имате бъбречно заболяване, дозата, предназначена за инфузия може да се намали до 1 микрограм/kg/минута.

При провеждане на перкутанна коронарна интервенция (PCI) по време на лечение с Ептифибатид Accord, интравенозният разтвор може да се прилага до 96 часа.

Също трябва да Ви се дават и дози аспирин и хепарин (ако не е противопоказан във Вашия случай).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат повече от 1 на 10 души

- незначително или силно кървене (например кръв в урината, кръв в изпражненията, кръв в повърнати материи или кървене при хирургични манипулации).
- анемия (намален брой на червените кръвни клетки).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на вена.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат до 1 на 100 души

- намаляване броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- намалено кръвоснабдяване на мозъка.

Много редки нежелани реакции

Може да засегнат до 1 на 10 000 души

- тежко кървене (например кървене в корема, в мозъка и в белите дробове).
- кървене, което може да доведе до смърт.
- тежко намаляване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- кожен обрив (наподобяващ уртикария).
- внезапна, тежка алергична реакция.

Незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра, ако забележите признаци на кървене. Много рядко кървенето може да е тежко и дори да доведе до смърт. Мерки за безопасност за предпазване от такова състояние са кръвни тестове и внимателен преглед от медицинския специалист, който се грижи за Вас.

Ако развиете тежка алергична реакция или уртикария, незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, изискващи този тип лечение, са свързаните със състоянието, което лекувате, като бърз и неправилен сърдечен ритъм, ниско кръвно налягане, шок или спиране на сърцето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ептифибатид Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“/, „EXP:“ . Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина. Въпреки това, не е необходимо предпазване на разтвора Ептифибатид Accord от светлина по време на приложение.

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да се провери.

Ептифибатид Accord не трябва да се прилага, ако се забележи наличие на видими частици или промяна на цвета.

Неизползваното количество лекарство след отваряне трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия болничен фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ептифибатид Accord

- Активно вещество: ептифибатид.
Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml: Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид. Един флакон от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 75 mg ептифибатид.
- Други съставки: лимонена киселина монохидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Ептифибатид Accord и какво съдържа опаковката

Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml инфузионен разтвор: флакон 100 ml, опаковка, съдържаща един флакон.

Ептифибатид Accord 0,75 mg/ml: Бистрият, безцветен разтвор се съдържа в стъклен флакон от 100 ml, който е затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с отчупваща се алуминиева обкатка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009,
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 74 88 821

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM / ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Ептифибатид Accord 2 mg/ml инжекционен разтвор ептифибатид (eptifibatide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ептифибатид Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ептифибатид Accord
3. Как да използвате Ептифибатид Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ептифибатид Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ептифибатид Accord и за какво се използва

Ептифибатид Accord е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите. Това означава, че той предпазва от образуване на кръвни съсиреци.

Използва се при възрастни с признаци на тежка коронарна недостатъчност, определена като спонтанна и скорошна гръдна болка с ЕКГ-промени или биологични промени. Обикновено се прилага с аспирин и нефракциониран хепарин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ептифибатид Accord

Не използвайте Ептифибатид Accord

- ако сте алергични към ептифибатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако скоро сте имали кървене от стомаха, червата, пикочния мехур или от други органи, например ако сте видели патологично наличие на кръв в изпражненията или урината (с изключение на менструално кървене) през последните 30 дни.
- ако сте имали инсулт в рамките на последните 30 дни или хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие (при всички случаи уведомете Вашия лекар, ако някога сте получавали инсулт).
- ако сте имали мозъчен тумор или състояние, което повлиява кръвоносните съдове в мозъка.
- ако сте имали голяма операция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици.
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кървене.
- ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването или нисък брой тромбоцити от кръвната картина.
- ако имате или сте имали тежка хипертония (високо кръвно налягане).
- ако имате или сте имали тежки бъбречни или чернодробни проблеми.
- ако сте лекувани с друго лекарство от групата на Ептифибатид Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали някое от тези състояния. Ако имате въпроси, обърнете се към Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра.

Предупреждения и предпазни мерки

- Ептифибатид Accord се препоръчва за приложение само при възрастни, хоспитализирани пациенти в кардиологично отделение.
- Ептифибатид Accord не се препоръчва за приложение при деца или юноши на възраст под 18 години.
- Преди и по време на лечение с Ептифибатид Accord ще се изследват проби от Вашата кръв като мярка за безопасност за намаляване на възможността от неочаквано кървене.
- По време на приложението на Ептифибатид Accord ще бъдете изследвани внимателно за наличие на признаци за необичайно или неочаквано кървене.

Говорете с Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, преди приложението на Ептифибатид Accord.

Други лекарства и Ептифибатид Accord

За да се избегне възможността от взаимодействия с други лекарства, трябва да кажете на Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Особено:

- лекарства за разреждане на кръвта (перорални антикоагуланти) или
- лекарства, които предпазват от образуване на кръвни съсиреци, включително варфарин, дипиридамол, тиклопидин, аспирин (с изключение на тези, които може да получавате като част от лечението с Ептифибатид Accord).

Бременност, кърмене и фертилитет

Обикновено не се препоръчва употребата на Ептифибатид Accord по време на бременност. Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо риска за Вашето бебе при употреба на Ептифибатид Accord по време на бременност.

Ако кърмите, кърменето трябва да се прекъсне за периода на лечение.

Ептифибатид Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа 34,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Ептифибатид Accord

Ептифибатид Accord се прилага във вената чрез директно инжектиране, последвано от инфузия (капково вливане). Прилаганата доза се определя въз основа на Вашето тегло. Препоръчителната доза е 180 микрограма/kg, приложени под формата на болус (бърза интравенозна инжекция), последвани от инфузия (капков разтвор) от 2 микрограма/kg/минута до 72 часа. Ако имате бъбречно заболяване, дозата, предназначена за инфузия може да се намали до 1 микрограм/kg/минута.

При провеждане на перкутанна коронарна интервенция (PCI) по време на лечение с Ептифибатид Accord, интравенозният разтвор може да се прилага до 96 часа.

Също трябва да Ви се дават и дози аспирин и хепарин (ако не е противопоказан във Вашия случай).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат повече от 1 на 10 души

- незначително или силно кървене (например кръв в урината, кръв в изпражненията, кръв в повърнати материи или кървене при хирургични манипулации).
- анемия (намален брой на червените кръвни клетки).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на вена.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат до 1 на 100 души

- намаляване броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- намалено кръвоснабдяване на мозъка.

Много редки нежелани реакции

Може да засегнат до 1 на 10 000 души

- тежко кървене (например кървене в корема, в мозъка и в белите дробове).
- кървене, което може да доведе до смърт.
- тежко намаляване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- кожен обрив (наподобяващ уртикария).
- внезапна, тежка алергична реакция.

Незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра, ако забележите признаци на кървене. Много рядко кървенето може да е тежко и дори да доведе до смърт. Мерки за безопасност за предпазване от такова състояние са кръвни тестове и внимателен преглед от медицинския специалист, който се грижи за Вас.

Ако развиете тежка алергична реакция или уртикария, незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, изискващи този тип лечение, са свързаните със състоянието, което лекувате, като бърз и неправилен сърдечен ритъм, ниско кръвно налягане, шок или спиране на сърцето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ептифибатид Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до: “/,„EXP:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина. Въпреки това, не е необходимо предпазване на разтвора Ептифибатид Accord от светлина по време на приложение.

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да се провери.

Ептифибатид Accord не трябва да се прилага, ако се забележи наличие на видими частици или промяна на цвета.

Неизползваното количество лекарство след отваряне трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия болничен фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ептифибатид Accord

- Активно вещество: ептифибатид.
Ептифибатид Accord 2 mg/ml: Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 2 mg ептифибатид. Един флакон от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg ептифибатид.
- Други съставки: лимонена киселина монохидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Ептифибатид Accord и какво съдържа опаковката

Ептифибатид Accord 2 mg/ml инжекционен разтвор: флакон 10 ml, опаковка, съдържаща един флакон.

Ептифибатид Accord 2 mg/ml: Бистрият, безцветен разтвор се съдържа в стъклен флакон от 10 ml, който е затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с отчупваща се алуминиева обкатка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009,
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 74 88 821

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>