

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusionestettä liuosta varten sisältää 0,75 mg eptifibatidia.

Yksi 100 millilitran infuusionestepullo sisältää 75 mg eptifibatidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi infuusiopullo sisältää 172 mg (7,5 mmol) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eptifibatide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylisalisylihapon ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

Eptifibatide Accord on tarkoitettu käytettäväksi estämään varhaista sydäninfarktia aikuisilla, joilla on epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, kun viimeisin rintakipuepisodi on ollut 24 tunnin sisällä ja siihen liittyy elektrokardiogrammi- eli EKG muutoksia ja/tai sydänentsyymien kohoaminen.

Eptifibatide Accord -hoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana akuuttien rintakipuoireiden alkamisesta. Tähän ryhmään kuuluvat esimerkiksi ne potilaat, joille todennäköisesti tehdään välitön perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastia (PTCA) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Valmiste on tarkoitettu vain akuuttien sydämen oireyhtymien hoitoon erikoistuneiden lääkäreiden käyttöön sairaalassa.

Eptifibatide Accord -infuusionestettä käytetään yhdessä Eptifibatide Accord -injektionesteen kanssa.

Samanaikainen hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole vasta-aiheita kuten hepariinin käyttöön aiemmin liittynyt trombosytopenia (ks. ”Hepariinin anto”, kohta 4.4). Eptifibatide Accord on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti myös asetyylisalisylihapon kanssa, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista, sillä se on osa tavanomaista hoitoa potilaille, joilla on akuutti koronaaarisyndrooma.

Annostus

Aikuispotilaat (≥ 18 vuotta), joilla on epästabili angina pectoris (UA) tai non-Q-aaltoinfarkti (NQMI)
Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg laskimoon bolusinjektiona mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen sekä sen jälkeen jatkuvana infuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min enintään 72 tunnin

ajan tai sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) aloittamiseen asti tai sairaalasta lähtöön saakka (mikä tahansa tapahtuu ensimmäisenä). Jos eptifibatidihoidon aikana suoritetaan perkutaaninen koronaari-interventio (PCI), infuusiota tulee jatkaa 20–24 tuntia tämän toimenpiteen jälkeen, jolloin hoidon enimmäiskesto on 96 tuntia.

Päivystysluonteinen tai ei-kiireellinen leikkaus

Jos potilas tarvitsee päivystysluonteisen sydänleikkauksen eptifibatidihoidon aikana, tulee infuusion anto lopettaa välittömästi. Jos potilas tarvitsee ei-kiireellisen leikkauksen, eptifibatidi-infuusion anto tulee lopettaa sopivana ajankohtana, jotta verihitalemuodostus ehtii palautua normaaliksi.

Heikentynyt maksan toiminta

Kokemukset potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäiset. Annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ja joilla voi olla veren hyytymisen häiriöitä (ks. kohta 4.3, protrombiiniaika). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä maksan vajaatoiminta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min) tulee antaa 180 mikrog/kg:n annos boluksena laskimoon. Tämä jälkeen annetaan 1,0 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona hoidon ajan. Tämä suositus perustuu farmakodynaamiseen ja -kineettiseen tietoon. Käytettävissä olevalla kliinisellä näytöllä ei voida kuitenkaan taata, että tämä annoksen muutos johtaisi pysyvään hyötyyn (ks. kohta 5.1). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla munuaisten toiminta on vakavammin heikentynyt, (ks. kohta 4.3).

Lapsipotilaat

Eptifibatidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Eptifibatide Accordia ei tule antaa potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- viimeisten 30 päivän aikana ollut merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta tai makroskooppista hematuriaa tai muuta epänormaalia verenvuotoa;
- halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai aikaisempi halvauksen aiheuttanut vuoto;
- tiedossa oleva kallonsisäinen sairaus (kasvain, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma);
- suurehko leikkaus tai vakava tapaturma viimeisten 6 viikon aikana;
- verenvuototaipumus;
- trombosytopenia ($< 100\ 000$ solua/mm³);
- protrombiiniaika $> 1,2$ kertaa viitearvo tai INR (International Normalized Ratio) $\geq 2,0$;
- vaikea hypertensio (systolinen verenpaine > 200 mmHg tai diastolinen paine > 110 mmHg verenpainelääkityksen aikana);
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidosta riippuvaisia;
- kliinisesti merkittävä maksan toiminnan heikkeneminen;
- samanaikainen tai suunniteltu toisen parenteraalisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -inhibiittorin anto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Eptifibatide Accord on veren hyytymistä estävä aine, joka vaikuttaa estämällä verihituleiden aggregaatiota. Tämän vuoksi mahdollisia merkkejä verenvuodosta tulee hoidon aikana tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.8). Naisilla, vanhuksilla, potilailla, joiden paino on alhainen tai joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 30 – < 50 ml/min), saattaa verenvuotoriski olla kohonnut. Näitä potilaita tulee seurata huolellisesti verenvuodon havaitsemiseksi.

EARLY-ACS -tutkimuksessa voitiin havaita myös kohonnutta verenvuotoriskiä potilailla, joille annettiin varhaisessa vaiheessa eptifibatidia (esim. heti diagnoosin jälkeen) verrattuna potilaisiin, jotka saivat sitä välittömästi ennen PCI-toimenpidettä. Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, kaikille tutkimuspotilaille annettiin kaksoisbolus ennen infuusiota (ks. kohta 5.1).

Verenvuoto on yleisintä valtimopistokohdissa potilailla, joille tehdään perkutaaninen valtimotoimenpide. Kaikkia mahdollisia vuotokohtia (kuten katetrin sisäänvientikohtia, muita punktiokohtia, leikkauskohtia ja muita mahdollisia vuotoja gastrointestinaali- ja urogenitaalialueella) tulee tarkkailla huolellisesti. Muutkin mahdolliset vuotokohdat kuten keskus- ja ääreishermosto sekä retroperitoneaalialueet tulee tarkoin ottaa huomioon.

Koska Eptifibatide Accord estää verisolujen aggregaatiota, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa sitä samanaikaisesti muiden hemostaasiin vaikuttavien aineiden, kuten tiklopidiin, klopidoogreelin, trombolyyttien, oraalisten antikoagulanttien, dekstraaniliuosten, adenosiin, sulfiinipyratsonin, prostasyklinin, non-steroidaalisten anti-inflammatoristen aineiden tai dipyridamolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Eptifibatidin käytöstä pienimolekyylisten hepariinien kanssa ei ole kokemusta.

On vain vähän hoitokokemuksia eptifibatidin käytöstä potilailla, joille trombolyyssihoito on yleisesti indikoitu (esim. akuutti transmuraalinen sydäninfarkti, johon liittyy uusia patologisia Q-aaltoja tai ST-segmenttien kohoamisia tai vasemman puolen haarakatkos EKG:ssä). Eptifibatide Accordin käyttö näissä tilanteissa ei siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Eptifibatide Accord -infuusio tulee lopettaa välittömästi, jos potilaan tila vaatii trombolyyssihoitoa tai jos joudutaan suorittamaan päivystysluontoinen ohitusleikkaus tai tarvitaan aortansisäistä pallopumppua.

Jos ilmenee vakava verenvuoto, jota ei puristuksella saada hallintaan, Eptifibatide Accord -infuusio ja samanaikaisesti annettava fraktioimaton hepariini-infuusio tulee lopettaa välittömästi.

Valtimotoimenpiteet

Eptifibatidihoidon aikana verenvuodon määrässä tapahtuu huomattavaa lisääntymistä, erityisesti reisivaltimon alueella katetrin sisäänvientikohdassa. On varmistuttava siitä, että punktiossa lävistetään vain reisivaltimon etuseinä. Valtimoholkki voidaan poistaa, kun hyytyminen on ennallaan, ts. kun aktivoitu hyytymisaika (ACT) on alle 180 sekuntia (yleensä 2–6 tuntia hepariinin lopettamisen jälkeen). Kun valtimoholkki on poistettu, perusteellinen verenvuodon tyrehtyminen tulee varmistaa tarkalla seurannalla.

Trombosytopenia ja GP IIb/IIIa -estäjiin liittyvä immunogeenisuus

Eptifibatide Accord estää verihituleiden aggregaatiota, mutta sillä ei näyttäisi olevan vaikutusta verihituleiden elinkelpoisuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että trombosytopenian ilmaantuvuus oli pieni ja se oli sama eptifibatidia saaneilla potilailla ja plasebo-ryhmässä. Trombosytopeniaa, mukaan lukien akuutti, syvä trombosytopenia, on havaittu kliinisessä käytössä eptifibatidin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Joko immuunivälitteistä ja/tai ei-immuunivälitteistä mekanisme, jolla eptifibatidi voi aiheuttaa trombosytopeniaa, ei täysin ymmärretä. Eptifibatidihoidon liittyy vasta-aineita, jotka tunnistavat eptifibatidia sisältävän GP IIb/IIIa:n, mikä viittaa immuunivälitteiseen mekanismiin.

Trombosytopeniaa, jota ilmenee ensimmäisen altistumisen jälkeen GP IIb/IIIa -estäjille, voidaan selittää tosiasialla, että vasta-aineita on luonnollisesti olemassa joillain normaaliyksilöillä.

Koska joko toistuvaan altistumiseen mille tahansa GP IIb/IIIa -ligandimimeettiselle aineelle (kuten absiksimabi tai eptifibatidi) tai ensimmäiseen altistumiseen GP IIb/IIIa -estäjälle voi liittyä immuunivälitteistä trombosytopeenista vastetta, tarvitaan seuranta. Trombosyyttien määrää tulee seurata ennen hoitoa, kuuden tunnin sisällä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vähintään kerran päivässä koko hoidon ajan sekä heti mikäli ilmenee kliinisiä merkkejä odottamattomasta vuototaipumuksesta.

Jos havaitaan joko trombosyyttien vähenemistä $< 100\,000/\text{mm}^3$ tai akuuttia vaikeaa trombosytopeniaa, on harkittava välittömästi lääkehoidon lopettamista, jolla tiedetään olevan tai epäillään olevan trombosytopeenisia vaikutuksia (kuten eptifibatidi, hepariini ja klopidoogreeli). Päätös trombosyyttien siirrosta tulee tehdä potilaskohtaisesti kliiniseen näyttöön perustuen.

Eptifibatidin käytöstä ei ole tietoa potilaille, joilla muut parenteraaliset GP IIb/IIIa -estäjät ovat aiheuttaneet immuunivälitteistä trombosytopeniaa. Siksi eptifibatidin antoa ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet immuunivälitteisen trombosytopenian aiemmin GP IIb/IIIa -estäjien kuten eptifibatidin käytön yhteydessä.

Hepariinin anto

Hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole kontraindikaatiota (kuten aiemmin hepariinin käyttöön liittynyt trombosytopenia).

Epästabiili angina pectoris/non-Q-aaltoinfarkti (UA/NQMI): Potilaalle, jonka paino on ≥ 70 kg, suositellaan annettavan 5.000 yksikön annos boluksena, sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1.000 yksikköä/tunti. Jos potilaan paino on < 70 kg, on suositeltavaa antaa 60 yksikköä/kg bolusannoksena ja sen jälkeen 12 yksikköä/kg/tunti infuusiona. Aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT) tulee seurata, jotta arvo pysyisi välillä 50–70 sekuntia. Arvon ollessa yli 70 sekuntia, verenvuodon riski saattaa olla suurempi.

Jos suoritetaan perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) UA/NQMI-olosuhteissa, aktivoitua hyytymisaikaa (ACT) tulee seurata, jotta sen arvo pysyy välillä 300–350 sekuntia. Hepariinin anto lopetetaan, jos ACT nousee yli 300 sekunnin eikä sitä tule aloittaa uudelleen, ennen kuin ACT laskee alle 300 sekunnin.

Laboratorioarvojen seuranta

Ennen Eptifibatide Accord -infuusion antamista on suositeltavaa suorittaa seuraavat laboratoriotutkimukset, jotta tunnistetaan olemassa olevat veren hyytymishäiriöt: protrombiiniaika (PT) sekä aPTT, seerumin kreatiniini, trombosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti. Hemoglobiini, hematokriitti ja trombosyytit tulee määrittää 6 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta sekä sen jälkeen vähintään kerran päivässä hoidon aikana (tai useammin, jos on merkkejä selvästä alenemisesta). Jos trombosyyttiarvo laskee alle $100\,000/\text{mm}^3$, trombosyyttien seuranta tulee lisätä, jotta voitaisiin sulkea pois pseudotrombosytopenian mahdollisuus. Fraktioimattoman hepariinin anto tulee keskeyttää. Potilailta, joille tehdään perkutaaninen koronaaritoimenpide, tulee mitata myös ACT.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 172 mg natriumia per infuusiopullo, joka vastaa 8,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varfariini ja dipyridamoli

Eptifibatidin ei todettu lisäävän samanaikaisen varfariinin ja dipyridamolien käytön yhteydessä esiintyvien suurten ja pienten verenvuotojen vaaraa. Eptifibatidia saavilla potilaille, joiden protrombiiniaika (PT) on yli 14,5 sekuntia ja jotka saavat samanaikaisesti varfariinia, ei verenvuodon riskin todettu kohonneen.

Eptifibatidi ja trombolyttiset aineet

Eptifibatidin käytöstä trombolyttisiä aineita saavilla potilailla on vain vähän tietoa. Eptifibatidi ei selvästi lisännyt merkittävien tai vähäisten verenvuotojen riskiä hoidettaessa samanaikaisesti kudospasminogeeniaktivaattorin kanssa joko perkutaanista koronaaritoimenpidettä tai akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa. Eptifibatidi näytti lisäävän vuotoriskiä, kun sitä annettiin yhdessä streptokinaasin kanssa akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa.

Lumelääkkeeseen verrattuna eptifibatidi lisäsi merkitsevästi sekä suurten että pienten verenvuotojen riskiä kun se annettiin yhdessä pienen tenekteplaasiannoksen kanssa akuuttia ST-nousuinfarktia selvittävässä tutkimuksessa

Akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa, jossa oli mukana 181 potilasta, eptifibatidia (bolusannoksena enintään 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen enintään 2 mikrogrammaa/kg/min infuusiona 72 tunnin ajan) annettiin samanaikaisesti streptokinaasin kanssa (1,5 miljoonaa yksikköä 60 minuutissa). Suurimmilla käytetyillä infuusionopeuksilla (1,3 mikrogrammaa/kg/min ja 2,0 mikrogrammaa/kg/min) eptifibatidin todettiin lisäävän verenvuotojen ilmaantuvuutta ja verensiirtojen tarvetta verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin ainoastaan streptokinaasia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja eptifibatidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta koskevia vaikutuksia, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä tai postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eptifibatide Accordia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eptifibatidi äidinmaitoon. On suositeltavaa keskeyttää imetys hoitojakson ajaksi.

Hedelmällisyys

Lääkeaine eptifibatidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei relevantti, sillä Eptifibatide Accord on tarkoitettu vain sairaalassa oleville potilaille.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa eptifibatidilla hoidetuilla potilailla todetuista haittavaikutuksista liittyi yleensä verenvuotoon tai kardiovaskulaarisiin tapahtumiin, joita esiintyy tässä potilasryhmässä usein.

Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuuden määrittämiseen käytettiin kahdesta faasi III:n kliinisestä tutkimuksesta (PURSUIT ja ESPRIT) saatuja tietoja. Nämä tutkimukset esitetään lyhyesti alla.

PURSUIT: Tämä oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin eptifibatidin tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen. Tutkimuksessa arvioitiin kuolemien ja sydäninfarktien uusimisten vähenemistä potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointinfarkti.

ESPRIT: Tämä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimus, jossa eptifibatidihoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin potilailla, joille oli tarkoitus tehdä ei-kiireellinen perkutaaninen koronaari-interventio (PCI) stentti-implaantaatiolla.

PURSUIT-tutkimuksessa verenvuotoon ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat kerättiin sairaalasta lähdöstä 30 päivän käyntiin asti. ESPRIT-tutkimuksessa verenvuotoon liittyviä tapahtumia kerättiin 48 tuntia ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat raportoitiin 30 päivän ajalta. ”Trombolyysi sydäninfarktissa” (TIMI) -kriteereitä käytettiin merkittävien ja vähemmän merkittävien verenvuotoon liittyvien tapahtumien ilmaantuvuuden luokitteluun sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa. Tiedot PURSUIT-tutkimuksesta kerättiin 30 päivän ajalta ja tiedot ESPRIT-tutkimuksesta rajoitettiin tapahtumiin 48 tunnin sisällä tai sairaalasta lähtöön saakka sen mukaan, kumpi vaihtoehtoista tapahtui ensin.

Haittavaikutukset luetaan elinjärjestelmäluokan ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Nämä ovat absoluuttisia raportoituja ilmaantuvuuksia huomioimatta lumelääkkeen ilmaantuvuuksia.

Jos sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa saatiin tietoa tietyistä haittavaikutuksesta, korkeinta raportoitua ilmaantuvuutta käytettiin määrittämään haittavaikutuksen yleisyys.

On huomattava, että kaikkien haittavaikutusten syy-yhteyttä ei ole määritetty.

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	verenvuoto (merkittävät ja vähäiset vuodot kuten reisivaltimon pistoskohta, CABG:hen liittyvä, gastrointestinaalinen, urogenitaalinen, retroperitoneaalinen, kallonsisäinen, verioksennus, verivirtsaisuus, oraalinen/orofaryngenaalinen, hemoglobiini/hematokriitti -arvojen lasku ja muu)
Melko harvinainen	trombosytopenia
Hermosto	
Melko harvinainen	aivoiskemia
Sydän	
Yleinen	sydänpysähdys, kammiotakykardia, kammiovärinä, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä
Verisuonisto	
Yleinen	hypotensio, sokki, laskimotulehdus

PURSUIT-tutkimuksessa yleisinä raportoidut tapahtumat sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, hypotensio ja sokki liittyvät taustalla olevaan sairauteen.

TIMI-tutkimusryhmän luokittelun mukaan eptifibatidin antoon liitty merkittävän tai vähäisen verenvuodon lisääntyminen. Suositeltuina terapeuttisina annoksina, joita PURSUIT-tutkimuksessa annettiin lähes 11000 potilaalle, verenvuoto oli yleisin eptifibatidin käytön yhteydessä havaittu komplikaatio. Yleisimmät verenvuotokomplikaatiot liittyivät sydämen invasiivisiin toimenpiteisiin (ohitusleikkaukseen liittyvät (CABG) tai reisivaltimossa katetrin sisäänvientikohdassa).

Vähäinen vuoto määriteltiin PURSUIT-tutkimuksessa spontaanina paljain silmin nähtävänä hematuriana, spontaanina verioksenteluna, verenhukkana, joka huomataan hemoglobiinin alenemisena enemmän kuin 3 g/dl, tai enemmän kuin 4 g/dl, jos näkyvää vuotokohtaa ei ole. Vähäinen verenvuoto oli erittäin yleinen ($> 1/10$) komplikaatio eptifibatidia annettaessa (13,1 % eptifibatidiryhmässä vs. 7,6 % lumelääkeryhmässä). Verenvuotoja ilmeni useammin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti hepariinia PCI:n aikana, kun ACT oli yli 350 sekuntia (ks. kohta 4.4; hepariinin anto).

PURSUIT-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joko kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiiniarvon alenemiseksi enemmän kuin 5 g/dl. Merkittävä verenvuoto oli myös erittäin yleistä ($> 1/10$) ja sitä raportoitiin useammin eptifibatidia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (10,8 % vs. 9,3 % vastaavasti). Merkityksellinen verenvuoto oli harvinaista suurimmalla osalla niistä potilaista, joille ei tehty ohitusleikkausta 30 päivän aikana tutkimuksen aloittamisesta. Potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus, verenvuodot eivät lisääntyneet eptifibatidiryhmässä verrattuna lumelääkettä

saaneisiin potilaisiin. PCI-potilaiden alaryhmässä merkittävä verenvuoto oli yleinen havainto, 9,7 %:lla eptifibatidihoitoa saaneista ja 4,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vakavan tai hengenvaarallisen verenvuodon ilmaantuvuus oli 1,9 %:lla eptifibatidihoitoa saaneilla ja 1,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilailla. Eptifibatidihoito lisäsi hieman verensiirtojen tarvetta (11,8 % vs. 9,3 % lumelääkkeellä).

Eptifibatidihoidon aikana havaitut muutokset liittyvät sen tunnettuun farmakologiseen ominaisuuteen, ts. trombosyyttien aggregaation estoon. Siten verenvuotoon (esim. vuotoaikaan) liittyvät muutokset laboratorioarvoissa ovat tavallisia ja odotettavissa olevia. Mitään selvää eroa ei ollut havaittavissa eptifibatidia saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden ryhmissä mitattaessa maksan toimintarvoja (ASAT, ALAT, bilirubiini, alkaalinen fosfataasi) tai munuaisten toimintaa (seerumin kreatiniini, veren ureatyppi).

Tiedot kliinisestä käytöstä

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	kuolemaan johtaneet verenvuodot (suurin osa liittyen keskus- ja ääreishermoston häiriöihin: aivoverenvuodot ja kallonsisäiset verenvuodot), keuhkoverenvuoto, akuutti vaikea trombosytopenia, verenpurkauma
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	anafylaktiset reaktiot
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin harvinainen	ihottuma, annostuspaikan haitat kuten urtikaria.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset eptifibatidin yliannostuksesta ihmisillä ovat erittäin vähäisiä. Vahingossa annettujen ylisuurten bolusannosten, yliannoksiksi määritettyjen nopeiden infuusioiden tai suurten kumulatiivisten annosten yhteydessä ei ole havaittu merkkejä vakavista haittavaikutuksista. PURSUIT-tutkimuksessa 9 potilasta sai bolus- ja/tai infuusioannoksen, joka oli yli kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden tai jotka tutkija määritteli yliannoksiksi. Kellään näistä potilaista ei ollut havaittavissa merkkejä liiallisesta verenvuodosta, vaikkakin yhdellä potilaalla, jolle tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus, raportoitiin kohtalaista verenvuotoa. Yksikään potilas ei saanut kallonsisäistä vuotoa.

Eptifibatidin yliannos voi mahdollisesti johtaa verenvuotoon. Eptifibatidin lyhyestä puoliintumisajasta ja suuresta puhdistumasta johtuen sen vaikutus loppuu nopeasti infuusion keskeyttämisen jälkeen. Siten dialyysin tarve on epätodennäköinen, vaikka eptifibatidi voidaan myös dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet (aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia), ATC-koodi: B01AC16.

Vaikutusmekanismi

Eptifibatidi, synteettinen syklinen heptapeptidi, joka sisältää kuusi aminohappoa mukaan lukien kysteiniamidin sekä merkaptopropionyyli (desaminokysteini) tähteen, on verihiutaleiden aggregaatiota estävä aine, joka kuuluu RGD (arginiini-glysiini-aspartaatti) -mimeetteihin.

Eptifibatidi estää reversiibelisti verihiutaleiden aggregaatiota estämällä fibrinogeenin, von Willebrandin tekijän ja muiden tarttuvien ligandien sitoutumisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eptifibatidi estää verihiutaleiden aggregaatiota annoksesta ja pitoisuudesta riippuvasti, kuten on osoitettu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiossa käyttäen adenosiinidifosfaattia (ADP) ja muita agonisteja saamaan aikaan verihiutaleiden aggregaatiota. Eptifibatidin teho havaitaan välittömästi laskimonsisäisen 180 mikrogrammaa/kg bolusinjektion jälkeen. Kun tätä seuraa jatkuva 2,0 mikrogrammaa/kg/min infuusio, saadaan aikaan > 80 %:n inhibitio ADP-indusoitujen *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiossa fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla yli 80 %:lla potilaista.

Verihiutaleiden inhibitio oli nopeasti palautuva. Verihiutaleiden toiminta palautui lähtötasolle (yli 50 % verihiutaleiden aggregaatiosta) 4 tuntia jatkuvan 2,0 mikrogrammaa/kg/min:n infuusion lopettamisen jälkeen. Mitattaessa ADP-indusoidun *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiota fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla (D-fenyylialanyyli-L-prolyyli-L-arginiini-klorometyyliketoniantikoagulantti) potilailla, joilla oli epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti, todettiin pitoisuudesta riippuvaa inhibitiota, jossa IC₅₀ (50 % estopitoisuus) oli noin 550 ng/ml ja IC₈₀ (80 % estopitoisuus) noin 1.100 ng/ml.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verihiutaleiden inhibitiosta on tietoa rajoitetusti. 100 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa, kun potilaille, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min), annettiin 2 mikrog/kg/min. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) annettiin 1 mikrog/kg/min, 80 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa yli 80 %:lla näistä potilaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

PURSUIT-tutkimus

Keskeinen kliininen tutkimus epästabiili angina pectoris-/non-Q-aaltointfarktipotilailla oli nimeltään PURSUIT. Tässä tutkimuksessa oli mukana 726 tutkimuskeskusta 27 maasta. Se oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus, johon osallistui 10 948 potilasta, joilla oli epästabiili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti. Potilas voitiin ottaa tutkimukseen ainoastaan, jos hänellä oli ollut lepoiskemiaa (≥ 10 minuutin ajan) viimeisten 24 tunnin aikana ja:

- joko ST-segmentin muutoksia: ST-segmentin lasku yli 0,5 mm enintään 30 minuutin ajan tai jatkuva ST-segmentin nousu yli 0,5 mm, joka ei vaatinut reperfuusiohoitoa eikä trombolyyttistä lääkitystä, T-aaltainversio (yli 1 mm)
- tai kohonnut CK-MB-arvo.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa, eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 2,0 mikrogrammaa/kg/min (180/2,0) tai eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 1,3 mikrogrammaa/kg/min (180/1,3).

Infuusiota jatkettiin joko potilaan kotiuttamiseen asti, sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) suorittamiseen asti tai enintään 72 tunnin ajan sen mukaan, mikä näistä vaihtoehdoista täyttyi ensimmäisenä. Jos potilaalle suoritettiin PCI, eptifibatidi-infuusiota jatkettiin 24 tuntia toimenpiteen jälkeen, jolloin infuusion kokonaiskestoksi tuli enimmillään 96 tuntia.

180/1,3-annoksen saanut tutkimushaara lopetettiin välianalyysin jälkeen tutkimussuunnitelman mukaisesti, kun molemmissa aktiiviainetta saaneissa tutkimushaaroissa ilmeni verenvuotoa saman verran.

Potilaat saivat sairaalan normaalin käytännön mukaisen hoidon. Siten angiografioiden, PCI:n ja ohitusleikkausten määrät vaihtelivat suuresti eri tutkimuskeskusten ja eri maiden välillä. PURSUIT-tutkimuksen potilaista 13 %:lle tehtiin PCI lääkeinfuusion aikana. Näistä noin 50 %:lle laitettiin suonensisäinen stentti. 87 % sai vain lääkehoidon (ei perkutaanista koronaaritoimenpidettä lääkeinfuusion aikana).

Suurin osa potilaista sai asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran päivässä). Fraktioimatonta hepariinia annettiin laskimoon tai ihon alle lääkärin harkinnan mukaan, tavallisimmin 5 000 yksikön boluksena laskimoon ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1 000 yksikköä/tunti. Suositeltu tavoitearvo aPTT:lle oli 50–70 sekuntia. Yhteensä 1 250 potilaalle tehtiin PCI 72 tunnin kuluessa satunnaistamisesta. Nämä potilaat saivat fraktioimatonta hepariinia laskimoon, jotta aktivoitu hyytymisaika (ACT) pysyisi välillä 300–350 sekuntia.

Tutkimuksen ensisijaisena päätepisteenä oli mistä tahansa syystä aiheutuva kuolema tai uusi sydäninfarkti (jotka kliinisiä tapahtuvia käsitellyt komitea CEC, Clinical Events Committee arvioi sokkoutettuna) 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta. Osatekijänä ollut sydäninfarkti voitiin oireettomana määritellä CK-MB:n entsyymattisena kohoamisena tai uutena Q-aaltona.

Plaseboon verrattuna 180/2,0-annoksena annettu eptifibatidi vähensi merkittävästi ensisijaisina päätepesteinä pidettyjä tapahtumia (taulukko 1). Tämä tarkoittaa, että noin 15 tapahtumaa voitiin välttää 1 000 hoidettua potilasta kohden.

Taulukko 1: Kuolintapausten insidenssi/CEC:n arvioima sydäninfarkti ("Hoidettu satunnaistamisen mukaisesti" -populaatio)

Aika	Lumelääke	Eptifibatidi	p-arvo
30 päivää	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearsonin χ^2 -testi plasebon ja eptifibatidin väliselle erolle.

Tulokset ensisijaisessa päätepesteessä määräytyivät pääasiassa sydäninfarktin ilmaantumisen mukaan. Päätepesteinä pidettyjen tapahtumien ilmaantuvuuksien väheneminen eptifibatidia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikaisessa vaiheessa (ensimmäisten 72–96 tunnin aikana) ja tämä aleneminen säilyi 6 kuukauden ajan vailla merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen.

Eptifibatidihoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana äkillisten rintakipuoireiden alkamisesta.

Epidemiologisten löydösten mukaan kardiovaskulaaristen tapahtumien suurempi esiintymistiheys on liittynyt tiettyihin tekijöihin, kuten:

- ikä
- kohonnut sydämen lyöntitiheys tai verenpaine
- jatkuva tai uusiutuva iskeeminen sydänkipu
- selvä muutos EKG:ssä (erityisesti ST-segmentin poikkeavuudet)
- kohonneet sydänentsyymit tai merkkiaineet (esim. CK-MB, troponiinit) ja
- sydämen vajaatoiminta

PURSUIT-tutkimus tehtiin aikana, jolloin akuutin koronaarisyndrooman normaali hoitokäytäntö oli erilainen kuin nykyään verihituleiden ADP-reseptorien (P2Y12) estäjien ja intrakoronaaristenttien rutiininomaisen käytön suhteen.

ESPRIT-tutkimus

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with Eptifibatide Therapy) oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus (n=2064), jossa potilaille asennettiin ei-kiireellisen PCI:n yhteydessä stentti sepelvaltimoon.

Kaikki potilaat saivat normaalin käytännön mukaisen hoidon ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai eptifibatidia (kaksi 180 mikrogrammaa/kg:n bolusinjeksiota ja jatkuva infuusio joko sairaalasta kotiuttamiseen asti tai enintään 18–24 tunnin ajan).

Ensimmäisen bolusinjektion ja infuusion antaminen aloitettiin yhtä aikaa, välittömästi ennen PCI-toimenpidettä ja niiden jälkeen annettiin toinen bolus 10 minuuttia ensimmäisen jälkeen. Infuusionopeus oli 2,0 mikrogrammaa/kg/min niillä potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli enintään 175 mikromoolia/l tai 1,0 mikrogrammaa/kg/min, jos seerumin kreatiniini oli yli 175, mutta enintään 350 mikromoolia/l.

Tutkimuksen eptifibatidihaarassa miltei kaikki potilaat saivat aspiriinia (99,7 %) ja 98,1 % sai tienopyridiiniä (95,4 % klopidogreeliä ja 2,7 % tiklopidiiniä). PCI-toimenpiteen päivänä, ennen katetrisaatiota, 53,2 % sai tienopyridiiniä (52,7 % klopidogreeliä, 0,5 % tiklopidiiniä), useimmiten aloitusannoksena (300 mg tai enemmän). Tulokset plasebo-haarassa olivat vastaavanlaisia (aspiriinia 99,7 %, klopidogreeliä 95,9 %, tiklopidiiniä 2,6 %).

ESPRIT-tutkimuksessa käytettiin yksinkertaistettua hepariinin annostusta PCI:n aikana. Tähän kuului 60 yksikköä/kg:n aloitusbolus, jolla tavoiteltiin ACT-arvoa 200–300 sekuntia. Tutkimuksen ensisijaiset päätepiisteet olivat kuolema (D), sydäninfarkti (MI), äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja akuutti antitromboottinen lääkehoito GP IIb/IIIa:n estäjällä (RT) 48 tunnin kuluessa satunnaistamisesta.

Sydäninfarkti tunnistettiin CK-MB-laboratorioarvojen mukaan. Diagnoosia varten tuli olla ainakin kaksi CK-MB-arvoa, jotka olivat vähintään kolminkertaisia normaalin ylärajaan verrattuna ja jotka oli otettu 24 tunnin kuluessa PCI-toimenpiteestä. Tällöin ei vaadittu CEC-komitean vahvistusta. Sydäninfarkti voitiin myös raportoida, jos CEC-komitea oli vahvistanut sen tutkijan raportin perusteella.

Ensisijaisen päätepiisteen analysointi [nelinkertaiset yhdistetyt päätepiistetapahtumat kuolema, sydäninfarkti, äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja pelastuminen trombolyytin ansiosta (trombolytic bail-out TBO) 48 tunnin kuluessa] osoitti eptifibatidia saaneiden ryhmässä 37 %:n suhteellista ja 3,9 %:n absoluuttista vähenemistä (6,6 % tapahtumista versus 10,5 %, $p = 0,0015$). Tulokset ensisijaisessa päätepiisteessä johtuivat pääosin entsyymattisten sydäninfarktien vähenemisestä, mikä todettiin sydänentsyymien aikaisena kohoamisena PCI:n jälkeen (80 sydäninfarktissa 92:sta plaseboryhmässä vs. 47 sydäninfarktissa 56:sta eptifibatidiryhmässä). Tällaisten entsyymattisten sydäninfarktien kliininen merkitys on vielä kiistanalainen.

Samanlaiset tulokset saatiin myös kahdessa toissijaisessa päätepiisteessä arvioituna 30. päivänä: kolminkertaisissa yhdistetyissä päätepiistetapahtumissa kuolema, MI ja UTVR sekä vielä voimakkaammassa yhdistelmässä kuolema ja MI.

Eptifibatidia saaneilla potilailla päätepiistetapahtumien ilmaantuminen väheni jo hoidon aikaisessa vaiheessa. Sen jälkeen, aina yhteen vuoteen asti, saavutettu hyöty ei lisääntynyt.

Verenvuotoajan piteneminen

Eptifibatidin anto laskimoon boluksena tai infuusiona nosti vuotoajan enintään viisinkertaiseksi. Tämä nousu korjautuu nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja vuotoaika palautuu ennalleen keskimäärin 6 (2–8) tunnissa. Annettaessa ainoastaan eptifibatidia, sillä ei ole mitattavaa vaikutusta protrombiiniaikaan (PT) tai aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (aPTT).

EARLY-ACS-tutkimus

EARLY-ACS-tutkimuksessa (varhainen glykoproteiini IIb/IIIa:n inhibiittori akuutissa koronaarisyndroomassa ilman ST-nousuja) verrattiin aikaisessa vaiheessa rutiinomaisesti annettua eptifibatidia lumeeseen (eptifibatidia voitiin käyttää viiveellä tilapäisesti katetrisaatiolaboratoriossa). Samanaikaisesti käytettiin antitromboottista lääkehoitoa (ASA, fraktioimaton hepariini, bivalirudiini, fondaparinuksi tai pieni molekyylliset hepariinit). Tutkimuksen koehenkilöt olivat potilaita, joilla oli suuri riski saada akuutti koronaarisyndrooma ilman ST-nousua.

Saatuun tutkimuslääkettä 12–96 tunnin ajan potilaat saivat invasiivista lisähoitoa. Potilaita voitiin hoitaa lääkkeillä, edetä sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (CABG) tai suorittaa perkutaaninen koronaari-interventio (PCI). Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, tutkimuksessa käytettiin kaksoisbolusta tutkimuslääkkeestä (10 minuutin välein annettuna) ennen infuusiota.

Näillä optimaalisesti hoidetuilla suuren riskin NSTEMI-ACS-koehenkilöillä, joita hoidettiin invasiivisella strategialla, aikainen eptifibatidin rutiininomainen anto ei johtanut tilastollisesti merkitsevään yhdistetyn ensisijaisen päätepiestetapahtuman (kuolema, MI, RI-UR ja TBO) vähenemiseen 96 tunnin aikana verrattuna eptifibatidin viivytettyyn tilapäiseen antoon (9,3 % varhaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidipotilailla vs. 10,0 % potilailla, jotka saivat eptifibatidia viiveellä, todennäköisyysuhde = 0,920, 95 % luottamusväli=0,802–1,055, p=0,234).

GUSTO -luokituksen mukaan vaikea/henkeä uhkaava verenvuoto oli harvinaista ja samanlaista molemmassa hoitoryhmässä (0,8 %). GUSTO -luokituksen mukaan kohtalaista tai vaikeaa/henkeä uhkaavaa verenvuotoa oli merkitsevästi useammin aikaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidilla (7,4 % vs. 5,0 % potilasryhmässä, joka sai eptifibatidia tilapäisesti viiveellä, $p < 0,001$). Samanlaiset erot huomattiin TIMI -kriteerein määritellyssä merkittävässä verenvuodossa (118 [2,5 %] aikainen rutiininomainen käyttö vs. 83 [1,8 %] viivästynyt tilapäinen käyttö, $p=0,016$).

Tilastollisesti merkitsevää hyötyä ei osoitettu aikaisessa vaiheessa rutiininomaisesti eptifibatihoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä, jota hoidettiin lääkkeillä, tai lääkehoitajaksojen aikana ennen PCI:a tai CABG:a.

EARLY ACS -tutkimuksen jälkianalyysissa (post hoc -analyysi) kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämisellä ei ollut ratkaisevaa merkitystä riski-hyötysuhteeseen. Kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti, potilailla, jotka saivat pienen annoksen (1 mikrog/kg/min), oli ensisijaisen päätepiestetapahtumia 11,9 % ja normaaliannoksen saaneilla potilailla (2 mikrog/kg/min) tapahtumia oli 11,2 % ($p=0,81$). Kun eptifibatidia annettiin tilapäisesti viiveellä, tapahtumia oli 10 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 11,5 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista ($p=0,61$). TIMI-luokituksen mukaan merkittäviä verenvuotoja oli 2,7 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista (1 mikrog/kg/min) ja 4,2 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista (2 mikrog/kg/min), kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti. Tilapäisesti viiveellä annetulla eptifibatidilla oli merkittäviä tapahtumia 1,4 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 2,0 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista ($p=0,54$) TIMI-luokituksen mukaan. GUSTO-luokituksen mukaan vaikeiden verenvuotojen määrissä ei ollut havaittavissa huomattavia eroja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eptifibatidin farmakokinetiikka on suoraviivainen ja riippuvainen annoksesta bolusannosalueella 90–250 mikrogrammaa/kg ja infuusionopeuksilla 0,5–3,0 mikrogrammaa/kg/min.

Jakautuminen

Käytettäessä infuusiota 2,0 mikrogrammaa/kg/min keskimääräinen vakaan tilan plasmapitoisuus eptifibatidille on 1,5–2,2 mikrogrammaa/ml potilailla, joilla on sepelvaltimotauti. Nämä plasmapitoisuudet saavutetaan nopeasti, kun infuusiota edeltää bolusinjektio 180 mikrogrammaa/kg.

Biotransformaatio

Plasman proteiineihin sitoutuvan eptifibatidin määrä on noin 25 %. Samassa populaatiossa eliminaation puoliaika plasmassa on noin 2,5 tuntia, plasman puhdistuma 55–80 ml/kg/tunti ja jakautumistilavuus noin 185–260 ml/kg.

Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla munuaispuhdistuma vastaa noin 50 %:a kokonaispuhdistumasta. Noin 50 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinin puhdistuma < 50 ml/min) eptifibatidin puhdistuma vähenee noin 50 %:lla ja steady-state-pitoisuus plasmassa nousee noin kaksinkertaiseksi.

Varsinaisia farmakokineettisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut merkkejä farmakokineettisistä interaktioista eptifibatidin ja seuraavien samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden välillä: amlodipiini, atenololi, atropiini, kaptopriili, kefatsoliini, diatsepaami, digoksiini, diltiatseemi, difenhydramiini, enalapriili, fentanyyli, furosemiidi, hepariini, lidokaiini, lisinopriili, metoprololi, midatsolaami, morfiini, nitraatit, nifedipiini ja varfariini.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eptifibatidilla tehtyjä toksikologisia tutkimuksia olivat kerta-annostutkimukset ja toistuvien annosten tutkimukset rotilla, kaniineilla ja apinoilla, lisääntymistutkimukset rotilla ja kaniineilla, geneettistä toksisuutta selvittävät *in vitro* ja *in vivo* tutkimukset sekä ärsyttävyyttä, herkistävyyttä ja antigeenisuutta selvittävät tutkimukset. Tämänkaltaisen farmakologisen profiilin omaavalle aineelle odottamattomia toksisia vaikutuksia ei havaittu. Löydökset olivat ennustettavissa kliinisen kokemuksen perusteella. Verenvuoto oli pääasiallinen haittavaikutus. Genotoksisia vaikutuksia ei eptifibatidilla todettu.

Teratogeenisuutta on tutkittu tiineillä rotilla antamalla eptifibatidia jatkuvana infuusiona laskimoon päivittäin jopa 72 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden) ja tiineillä kaniineilla vuorokautisen kokonaisannoksen ollessa jopa 36 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden). Näissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä eptifibatidin toksisista vaikutuksista fertiiliyteen eikä sikiön kehitykseen. Eläimillä suoritettuja lisääntymistutkimuksia, joissa eptifibatidilla olisi samanlainen farmakologinen vaikutus kuin ihmisellä, ei ole tehty. Niin muodoin näiden tutkimusten perusteella ei voida arvioida eptifibatidin toksisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 4.6).

Eptifibatidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Eptifibatide Accordia ei tule sekoittaa furosemidin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Eptifibatide Accordia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi 100 ml:n infuusiopullo tyyppi I lasia, suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Fysikaaliset ja kemialliset yhteensopimattomuuskokeet osoittavat, että Eptifibatide Accordia voidaan antaa käyttäen samaa laskimolinjaa atropiinisulfaatin, dobutamidin, hepariinin, lidokaiinin, meperidiinin, metoprololin, midatsolaamin, morfiinin, nitroglyseriinin, kudospasminogeeniaktivaattorin tai verapamiilin kanssa. Eptifibatide Accord on kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteen sekä 50 mg/ml glukoosi-Normosol R -liuoksen kanssa, joko kaliumkloridin kanssa tai ilman, enintään 92 tunnin ajan 20–25 °C:ssa säilytettynä. Katso Normosol R -liuoksen valmisteyhteenvedosta liuoksen yksityiskohtainen koostumus.

Infuusiopullon sisältöä on tarkasteltava ennen käyttöä. Älä käytä pulloa, mikäli partikkeleita tai värjäytymistä on havaittavissa. Eptifibatide Accord -liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei ole tarpeen. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste hävitetään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1065/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11th tammikuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä liuosta varten sisältää 2 mg eptifibatidia.

Yksi 10 ml injektionestepullo sisältää 20 mg eptifibatidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 34,5 mg (1,5 mmol) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eptifibatide Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylilisäylihapon ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

Eptifibatide Accord on tarkoitettu käytettäväksi estämään varhaista sydäninfarktia aikuisilla, joilla on epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, kun viimeisin rintakipuepisodi on ollut 24 tunnin sisällä ja siihen liittyy elektrokardiogrammi- eli EKG muutoksia ja/tai sydänentsyymien kohoaminen.

Eptifibatide Accord -hoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana akuuttien rintakipuoireiden alkamisesta. Tähän ryhmään kuuluvat esimerkiksi ne potilaat, joille todennäköisesti tehdään välitön perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastia (PTCA) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Valmiste on tarkoitettu vain akuuttien sydämen oireyhtymien hoitoon erikoistuneiden lääkärin käyttöön sairaalassa.

Eptifibatide Accord -injektionestettä käytetään yhdessä Eptifibatide Accord -infuusionesteen kanssa.

Samanaikainen hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole vasta-aiheita kuten hepariinin käyttöön aiemmin liittynyt trombosytopenia (ks. ”Hepariinin anto”, kohta 4.4). Eptifibatide Accord on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti myös asetyylilisäylihapon kanssa, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista, sillä se on osa tavanomaista hoitoa potilaille, joilla on akuutti koronaaarisyndrooma.

Annostus

Aikuispotilaat (≥ 18 vuotta), joilla on epästabili angina pectoris (UA) tai non-Q-aaltoinfarkti (NQMI)
Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg laskimoon bolusinjektiona mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen sekä sen jälkeen jatkuvana infuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min enintään 72 tunnin

ajan tai sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) aloittamiseen asti tai sairaalasta lähtöön saakka (mikä tahansa tapahtuu ensimmäisenä). Jos eptifibatidihoidon aikana suoritetaan perkutaaninen koronaari-interventio (PCI), infuusiota tulee jatkaa 20–24 tuntia tämän toimenpiteen jälkeen, jolloin hoidon enimmäiskesto on 96 tuntia.

Päivystysluonteinen tai ei-kiireellinen leikkaus

Jos potilas tarvitsee päivystysluonteisen sydänleikkauksen eptifibatidihoidon aikana, tulee infuusion anto lopettaa välittömästi. Jos potilas tarvitsee ei-kiireellisen leikkauksen, eptifibatidi-infuusion anto tulee lopettaa sopivana ajankohtana, jotta verihitalemuodostus ehtii palautua normaaliksi.

Heikentynyt maksan toiminta

Kokemukset potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäiset. Annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ja joilla voi olla veren hyytymisen häiriöitä (ks. kohta 4.3, protrombiiniaika). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä maksan vajaatoiminta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min) tulee antaa 180 mikrog/kg.n annos boluksena laskimoon. Tämä jälkeen annetaan 1,0 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona hoidon ajan. Tämä suositus perustuu farmakodynaamiseen ja -kineettiseen tietoon. Käytettävissä olevalla kliinisellä näytöllä ei voida kuitenkaan taata, että tämä annoksen muutos johtaisi pysyvään hyötyyn (ks. kohta 5.1). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla munuaisten toiminta on vakavammin heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Lapsipotilaat

Eptifibatidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Eptifibatide Accordia ei tule antaa potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. viimeisten 30 päivän aikana ollut merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta tai makroskooppista hematuriaa tai muuta epänormaalia verenvuotoa;
- halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai aikaisempi halvauksen aiheuttanut vuoto;
- tiedossa oleva kallonsisäinen sairaus (kasvain, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma);
- suurehko leikkaus tai vakava tapaturma viimeisten 6 viikon aikana;
- verenvuototaipumus;
- trombosytopenia ($< 100\ 000$ solua/mm³);
- protrombiiniaika $> 1,2$ kertaa viitearvo tai INR (International Normalized Ratio) $\geq 2,0$;
- vaikea hypertensio (systolinen verenpaine > 200 mmHg tai diastolinen paine > 110 mmHg verenvainelääkityksen aikana);
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialysihoidosta riippuvaisia;
- kliinisesti merkittävä maksan toiminnan heikkeneminen;
- samanaikainen tai suunniteltu toisen parenteraalisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -inhibiittorin anto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Eptifibatide Accord on veren hyytymistä estävä aine, joka vaikuttaa estämällä verihituleiden aggregaatiota. Tämän vuoksi mahdollisia merkkejä verenvuodosta tulee hoidon aikana tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.8). Naisilla, vanhuksilla, potilailla, joiden paino on alhainen tai joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 30 – < 50 ml/min), saattaa verenvuotoriski olla kohonnut. Näitä potilaita tulee seurata huolellisesti verenvuodon havaitsemiseksi.

EARLY-ACS -tutkimuksessa voitiin havaita myös kohonnutta verenvuotoriskiä potilailla, joille annettiin varhaisessa vaiheessa pptifibatidia (esim. heti diagnoosin jälkeen) verrattuna potilaisiin, jotka saivat sitä välittömästi ennen PCI-toimenpidettä. Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, kaikille tutkimuspotilaille annettiin kaksoisbolus ennen infuusiota (ks. kohta 5.1).

Verenvuoto on yleisintä valtimopistokohdissa potilailla, joille tehdään perkutaaninen valtimotoimenpide. Kaikkia mahdollisia vuotokohtia (kuten katetrin sisäänvientikohtia, muita punktiokohtia, leikkauskohtia ja muita mahdollisia vuotoja gastrointestinaali- ja urogenitaalialueella) tulee tarkkailla huolellisesti. Muutkin mahdolliset vuotokohdat kuten keskus- ja ääreishermosto sekä retroperitoneaalialueet tulee tarkoin ottaa huomioon.

Koska Eptifibatide Accord estää verisolujen aggregaatiota, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa sitä samanaikaisesti muiden hemostaasiin vaikuttavien aineiden, kuten tiklopidiinin, klopidogreelin, trombolyyttien, oraalisten antikoagulanttien, dekstraaniliuosten, adenosiinin, sulfiinipyratsonin, prostasykliinin, non-steroidaalisten anti-inflammatoristen aineiden tai dipyridamolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Eptifibatidin käytöstä pienimolekyylisten hepariinien kanssa ei ole kokemusta.

On vain vähän hoitokokemuksia eptifibatidin käytöstä potilailla, joille trombolyyssihoito on yleisesti indikoitu (esim. akuutti transmuraalinen sydäninfarkti, johon liittyy uusia patologisia Q-aaltoja tai ST-segmenttien kohoamisia tai vasemman puolen haarakatkos EKG:ssä). Eptifibatide Accordin käyttö näissä tilanteissa ei siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Eptifibatide Accord -infuusio tulee lopettaa välittömästi, jos potilaan tila vaatii trombolyyssihoitoa tai jos joudutaan suorittamaan päivystysluontoinen ohitusleikkaus tai tarvitaan aortansisäistä pallopumppua.

Jos ilmenee vakava verenvuoto, jota ei puristuksella saada hallintaan, Eptifibatide Accord -infuusio ja samanaikaisesti annettava fraktioimaton hepariini-infuusio tulee lopettaa välittömästi.

Valtimotoimenpiteet

Eptifibatidihoidon aikana verenvuodon määrässä tapahtuu huomattavaa lisääntymistä, erityisesti reisivaltimon alueella katetrin sisäänvientikohdassa. On varmistuttava siitä, että punktiossa lävistetään vain reisivaltimon etuseinä. Valtimoholkki voidaan poistaa, kun hyytyminen on ennallaan, ts. kun aktivoitu hyytymisaika (ACT) on alle 180 sekuntia (yleensä 2–6 tuntia hepariinin lopettamisen jälkeen). Kun valtimoholkki on poistettu, perusteellinen verenvuodon tyrehtyminen tulee varmistaa tarkalla seurannalla.

Trombosytopenia ja GP IIb/IIIa -estäjiin liittyvä immunogeenisuus

Eptifibatide Accord estää verihituleiden aggregaatiota, mutta sillä ei näyttäisi olevan vaikutusta verihituleiden elinkelpoisuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että trombosytopenian ilmaantuvuus oli pieni ja se oli sama eptifibatidia saaneilla potilailla ja plasebo-ryhmässä. Trombosytopeniaa, mukaan lukien akuutti, syvä trombosytopenia, on havaittu kliinisessä käytössä eptifibatidin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Joko immuunivälitteistä ja/tai ei-immuunivälitteistä mekanismeja, jolla eptifibatidi voi aiheuttaa trombosytopeniaa, ei täysin ymmärretä. Eptifibatidihoidon liittyy vasta-aineita, jotka tunnistavat eptifibatidia sisältävän GP IIb/IIIa:n, mikä viittaa immuunivälitteiseen mekanismiin.

Trombosytopeniaa, jota ilmenee ensimmäisen altistumisen jälkeen GP IIb/IIIa -estäjille, voidaan selittää tosiasialla, että vasta-aineita on luonnollisesti olemassa joillain normaaliyksilöillä.

Koska joko toistuvaan altistumiseen mille tahansa GP IIb/IIIa -ligandimimeettiselle aineelle (kuten absiksimabi tai eptifibatidi) tai ensimmäiseen altistumiseen GP IIb/IIIa -estäjälle voi liittyä immuunivälitteistä trombosytopeenista vastetta, tarvitaan seuranta. Trombosyyttien määrää tulee seurata ennen hoitoa, kuuden tunnin sisällä hoidon antamisesta ja sen jälkeen vähintään kerran päivässä koko hoidon ajan sekä heti mikäli ilmenee kliinisiä merkkejä odottamattomasta vuototaipumuksesta.

Jos havaitaan joko trombosyyttien vähenemistä $< 100\ 000/\text{mm}^3$ tai akuuttia vaikeaa trombosytopeniaa, on harkittava välittömästi lääkehoidon lopettamista, jolla tiedetään olevan tai epäillään olevan trombosytopeenisia vaikutuksia (kuten eptifibatidi, hepariini ja klopidogreeli). Päätös trombosyyttien siirrosta tulee tehdä potilaskohtaisesti kliiniseen näyttöön perustuen.

Eptifibatidin käytöstä ei ole tietoa potilaille, joilla muut parenteraaliset GP IIb/IIIa -estäjät ovat aiheuttaneet immuunivälitteistä trombosytopeniaa. Siksi eptifibatidin antoa ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet immuunivälitteisen trombosytopenian aiemmin GP IIb/IIIa -estäjien kuten eptifibatidin käytön yhteydessä.

Hepariinin anto

Hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole kontraindikaatiota (kuten aiemmin hepariinin käyttöön liittynyt trombosytopenia).

Epästabiili angina pectoris/non-Q-aaltoinfarkti (UA/NQMI): Potilaalle, jonka paino on ≥ 70 kg, suositellaan annettavan 5 000 yksikön annos boluksena, sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1 000 yksikköä/tunti. Jos potilaan paino on < 70 kg, on suositeltavaa antaa 60 yksikköä/kg bolusannoksena ja sen jälkeen 12 yksikköä/kg/tunti infuusiona. Aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT) tulee seurata, jotta arvo pysyisi välillä 50–70 sekuntia. Arvon ollessa yli 70 sekuntia, verenvuodon riski saattaa olla suurempi.

Jos suoritetaan perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) UA/NQMI-olosuhteissa, aktivoitua hyytymisaikaa (ACT) tulee seurata, jotta sen arvo pysyy välillä 300–350 sekuntia. Hepariinin anto lopetetaan, jos ACT nousee yli 300 sekunnin eikä sitä tule aloittaa uudelleen, ennen kuin ACT laskee alle 300 sekunnin.

Laboratorioarvojen seuranta

Ennen Eptifibatide Accord -infuusion antamista on suositeltavaa suorittaa seuraavat laboratoriotutkimukset, jotta tunnistetaan olemassa olevat veren hyytymishäiriöt: protrombiiniaika (PT) sekä aPTT, seerumin kreatiniini, trombosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti. Hemoglobiini, hematokriitti ja trombosyytit tulee määrittää 6 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta sekä sen jälkeen vähintään kerran päivässä hoidon aikana (tai useammin, jos on merkkejä selvästä alenemisesta). Jos trombosyyttiarvo laskee alle $100\ 000/\text{mm}^3$, trombosyyttien seuranta tulee lisätä, jotta voitaisiin sulkea pois pseudotrombosytopenian mahdollisuus. Fraktioimattoman hepariinin anto tulee keskeyttää. Potilailta, joille tehdään perkutaaninen koronaaritoimenpide, tulee mitata myös ACT.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,5 mg natriumia per injektiopulllo, joka vastaa 1,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varfariini ja dipyridamoli

Eptifibatidin ei todettu lisäävän samanaikaisen varfariinin ja dipyridamolien käytön yhteydessä esiintyvien suurten ja pienten verenvuotojen vaaraa. Eptifibatidia saavilla potilaille, joiden protrombiiniaika (PT) on yli 14,5 sekuntia ja jotka saavat samanaikaisesti varfariinia, ei verenvuodon riskin todettu kohonneen.

Eptifibatidi ja trombolyyttiset aineet

Eptifibatidin käytöstä trombolyyttisiä aineita saavilla potilailla on vain vähän tietoa. Eptifibatidi ei selvästi lisännyt merkittävien tai vähäisten verenvuotojen riskiä hoidettaessa samanaikaisesti kudospasminogeeniaktivaattorin kanssa joko perkutaanista koronaaritoimenpidettä tai akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa. Eptifibatidi näytti lisäävän vuotoriskiä, kun sitä annettiin yhdessä streptokinaasin kanssa akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa.

Lumelääkkeeseen verrattuna eptifibatidi lisäsi merkitsevästi sekä suurten että pienten verenvuotojen riskiä kun se annettiin yhdessä pienen tenekteplaasiannoksen kanssa akuuttia ST-nousuinfarktia selvittävässä tutkimuksessa.

Akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa, jossa oli mukana 181 potilasta, eptifibatidia (bolusannoksena enintään 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen enintään 2 mikrogrammaa/kg/min infuusiona 72 tunnin ajan) annettiin samanaikaisesti streptokinaasin kanssa (1,5 miljoonaa yksikköä 60 minuutissa). Suurimmilla käytetyillä infuusionopeuksilla (1,3 mikrogrammaa/kg/min ja 2,0 mikrogrammaa/kg/min) eptifibatidin todettiin lisäävän verenvuotojen ilmaantuvuutta ja verensiirtojen tarvetta verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin ainoastaan streptokinaasia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja eptifibatidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta koskevia vaikutuksia, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä tai postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eptifibatide Accordia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eptifibatidi äidinmaitoon. On suositeltavaa keskeyttää imetys hoitojakson ajaksi.

Hedelmällisyys

Lääkeaine eptifibatidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei relevantti, sillä Eptifibatide Accord on tarkoitettu vain sairaalassa oleville potilaille.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa eptifibatidilla hoidetuilla potilailla todetuista haittavaikutuksista liittyi yleensä verenvuotoon tai kardiovaskulaarisiin tapahtumiin, joita esiintyy tässä potilasryhmässä usein.

Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuuden määrittämiseen käytettiin kahdesta faasi III:n kliinisestä tutkimuksesta (PURSUIT ja ESPRIT) saatuja tietoja. Nämä tutkimukset esitetään lyhyesti alla.

PURSUIT: Tämä oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin eptifibatidin tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen. Tutkimuksessa arvioitiin kuolemien ja sydäninfarktien uusimisten vähenemistä potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointinfarkti.

ESPRIT: Tämä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimus, jossa eptifibatidihoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin potilailla, joille oli tarkoitus tehdä ei-kiireellinen perkutaaninen koronaari-interventio (PCI) stentti-implaantaatiolla.

PURSUIT-tutkimuksessa verenvuotoon ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat kerättiin sairaalasta lähdöstä 30 päivän käyntiin asti. ESPRIT-tutkimuksessa verenvuotoon liittyviä tapahtumia kerättiin 48 tuntia ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat raportoitiin 30 päivän ajalta. ”Trombolyysi sydäninfarktissa” (TIMI)-kriteereitä käytettiin merkittävien ja vähemmän merkittävien verenvuotoon liittyvien tapahtumien ilmaantuvuuden luokitteluun sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa. Tiedot PURSUIT-tutkimuksesta kerättiin 30 päivän ajalta ja tiedot ESPRIT-tutkimuksesta rajoitettiin tapahtumiin 48 tunnin sisällä tai sairaalasta lähtöön saakka sen mukaan, kumpi vaihtoehtoista tapahtui ensin.

Haittavaikutukset luetaan elinjärjestelmäluokan ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Nämä ovat absoluuttisia raportoituja ilmaantuvuuksia huomioimatta lumelääkkeen ilmaantuvuuksia.

Jos sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa saatiin tietoa tietyistä haittavaikutuksesta, korkeinta raportoitua ilmaantuvuutta käytettiin määrittämään haittavaikutuksen yleisyys.

On huomattava, että kaikkien haittavaikutusten syy-yhteyttä ei ole määritetty.

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	verenvuoto (merkittävät ja vähäiset vuodot kuten reisivaltimon pistoskohta, CABG:hen liittyvä, gastrointestinaalinen, urogenitaalinen, retroperitoneaalinen, kallonsisäinen, verioksennus, verivirtsaisuus, oraalinen/orofaryngenaalinen, hemoglobiini/hematokriitti -arvojen lasku ja muu)
Melko harvinainen	trombosytopenia
Hermosto	
Melko harvinainen	aivoiskemia
Sydän	
Yleinen	sydänpysähdys, kammiotakykardia, kammiovärinä, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä
Verisuonisto	
Yleinen	hypotensio, sokki, laskimotulehdus

PURSUIT-tutkimuksessa yleisinä raportoidut tapahtumat sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, hypotensio ja sokki liittyvät taustalla olevaan sairauteen.

TIMI-tutkimusryhmän luokittelun mukaan eptifibatidin antoon liitty merkittävän tai vähäisen verenvuodon lisääntyminen. Suositeltuina terapeuttisina annoksina, joita PURSUIT-tutkimuksessa annettiin lähes 11000 potilaalle, verenvuoto oli yleisin eptifibatidin käytön yhteydessä havaittu komplikaatio. Yleisimmät verenvuotokomplikaatiot liittyivät sydämen invasiivisiin toimenpiteisiin (ohitusleikkaukseen liittyvät (CABG) tai reisivaltimossa katetrin sisäänvientikohdassa).

Vähäinen vuoto määriteltiin PURSUIT-tutkimuksessa spontaanina paljain silmin nähtävänä hematuriana, spontaanina verioksenteleena, verenhukkana, joka huomataan hemoglobiinin alenemisena enemmän kuin 3 g/dl tai enemmän kuin 4 g/dl, jos näkyvää vuotokohtaa ei ole. Vähäinen verenvuoto oli erittäin yleinen ($> 1/10$) komplikaatio eptifibatidia annettaessa (13,1 % eptifibatidiryhmässä vs. 7,6 % lumelääkeryhmässä). Verenvuotoja ilmeni useammin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti hepariinia PCI:n aikana, kun ACT oli yli 350 sekuntia (ks. kohta 4.4; hepariinin anto).

PURSUIT-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joko kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiiniarvon alenemiseksi enemmän kuin 5 g/dl. Merkittävä verenvuoto oli myös erittäin yleistä ($> 1/10$) ja sitä raportoitiin useammin eptifibatidia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (10,8 % vs. 9,3 % vastaavasti). Merkityksellinen verenvuoto oli harvinaista suurimmalla osalla niistä potilaista, joille ei tehty ohitusleikkausta 30 päivän aikana tutkimuksen aloittamisesta. Potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus, verenvuodot eivät lisääntyneet eptifibatidiryhmässä verrattuna lumelääkettä

saaneisiin potilaisiin. PCI-potilaiden alaryhmässä merkittävä verenvuoto oli yleinen havainto, 9,7 %:lla eptifibatidihoitoa saaneista ja 4,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vakavan tai hengenvaarallisen verenvuodon ilmaantuvuus oli 1,9 %:lla eptifibatidihoitoa saaneilla ja 1,1 %:lla lumelääkettä saaneilla potilailla. Eptifibatidihoito lisäsi hieman verensiirtojen tarvetta (11,8 % vs. 9,3 % lumelääkkeellä).

Eptifibatidihoidon aikana havaitut muutokset liittyvät sen tunnettuun farmakologiseen ominaisuuteen, ts. trombosyyttien aggregaation estoon. Siten verenvuotoon (esim. vuotoaikaan) liittyvät muutokset laboratorioarvoissa ovat tavallisia ja odotettavissa olevia. Mitään selvää eroa ei ollut havaittavissa eptifibatidia saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden ryhmissä mitattaessa maksan toimintarvoja (ASAT, ALAT, bilirubiini, alkaalinen fosfataasi) tai munuaisten toimintaa (seerumin kreatiniini, veren ureatyppi).

Tiedot kliinisestä käytöstä

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen	kuolemaan johtaneet verenvuodot (suurin osa liittyen keskus- ja ääreishermoston häiriöihin: aivoverenvuodot ja kallonsisäiset verenvuodot), keuhkoverenvuoto, akuutti vaikea trombosytopenia, verenpurkauma
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinainen	anafylaktiset reaktiot
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin harvinainen	ihottuma, annostuspaikan haitat kuten urtikaria.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset eptifibatidin yliannostuksesta ihmisillä ovat erittäin vähäisiä. Vahingossa annettujen ylisuurten bolusannosten, yliannoksiksi määritettyjen nopeiden infuusioiden tai suurten kumulatiivisten annosten yhteydessä ei ole havaittu merkkejä vakavista haittavaikutuksista. PURSUIT-tutkimuksessa 9 potilasta sai bolus- ja/tai infuusioannoksen, joka oli yli kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden tai jotka tutkija määritteli yliannoksiksi. Kellään näistä potilaista ei ollut havaittavissa merkkejä liiallisesta verenvuodosta, vaikkakin yhdellä potilaalla, jolle tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus, raportoitiin kohtalaista verenvuotoa. Yksikään potilas ei saanut kallonsisäistä vuotoa.

Eptifibatidin yliannos voi mahdollisesti johtaa verenvuotoon. Eptifibatidin lyhyestä puoliintumisajasta ja suuresta puhdistumasta johtuen sen vaikutus loppuu nopeasti infuusion keskeyttämisen jälkeen. Siten dialyysin tarve on epätodennäköinen, vaikka eptifibatidi voidaan myös dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet (aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia), ATC-koodi: B01AC16.

Vaikutusmekanismi

Eptifibatidi, synteettinen syklinen heptapeptidi, joka sisältää kuusi aminohappoa mukaan lukien kysteiniamidin sekä merkaptopropionyyli (desaminokysteini) tähteen, on verihituleiden aggregaatiota estävä aine, joka kuuluu RGD (arginiini-glysiini-aspartaatti) -mimeetteihin.

Eptifibatidi estää reversiibelisti verihituleiden aggregaatiota estämällä fibrinogeenin, von Willebrandin tekijän ja muiden tarttuvien ligandien sitoutumisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eptifibatidi estää verihituleiden aggregaatiota annoksesta ja pitoisuudesta riippuvasti, kuten on osoitettu *ex vivo* verihituleiden aggregaatiossa käyttäen adenosiinidifosfaattia (ADP) ja muita agonisteja saamaan aikaan verihituleiden aggregaatiota. Eptifibatidin teho havaitaan välittömästi laskimonsisäisen 180 mikrogrammaa/kg bolusinjektion jälkeen. Kun tätä seuraa jatkuva 2,0 mikrogrammaa/kg/min infuusio, saadaan aikaan > 80 %:n inhibitio ADP-indusoitujen *ex vivo* verihituleiden aggregaatiossa fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla yli 80 %:lla potilaista.

Verihituleiden inhibitio oli nopeasti palautuva. Verihituleiden toiminta palautui lähtötasolle (yli 50 % verihituleiden aggregaatiosta) 4 tuntia jatkuvan 2,0 mikrogrammaa/kg/min:n infuusion lopettamisen jälkeen. Mitattaessa ADP-indusoidun *ex vivo* verihituleiden aggregaatiota fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla (D-fenyylialanyyli-L-prolyyli-L-arginiini-klorometyyliketoniantikoagulantti) potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti, todettiin pitoisuudesta riippuvaa inhibitiota, jossa IC₅₀ (50 % estopitoisuus) oli noin 550 ng/ml ja IC₈₀ (80 % estopitoisuus) noin 1.100 ng/ml.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verihituleiden inhibitiosta on tietoa rajoitetusti. 100 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa, kun potilaille, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma GFR 30–50 ml/min), annettiin 2 mikrog/kg/min. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) annettiin 1 mikrog/kg/min, 80 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa yli 80 %:lla näistä potilaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

PURSUIT-tutkimus

Keskeinen kliininen tutkimus epästabili angina pectoris-/non-Q-aaltointfarktipotilailla oli nimeltään PURSUIT. Tässä tutkimuksessa oli mukana 726 tutkimuskeskusta 27 maasta. Se oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus, johon osallistui 10 948 potilasta, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti. Potilas voitiin ottaa tutkimukseen ainoastaan, jos hänellä oli ollut lepoiskemiaa (≥ 10 minuutin ajan) viimeisten 24 tunnin aikana ja:

- joko ST-segmentin muutoksia: ST-segmentin lasku yli 0,5 mm enintään 30 minuutin ajan tai jatkuva ST-segmentin nousu yli 0,5 mm, joka ei vaatinut reperfuusiohoitoa eikä trombolyyttistä lääkitystä, T-aaltainversio (yli 1 mm)
- tai kohonnut CK-MB-arvo.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa, eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 2,0 mikrogrammaa/kg/min (180/2,0) tai eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 1,3 mikrogrammaa/kg/min (180/1,3).

Infuusiota jatkettiin joko potilaan kotiuttamiseen asti, sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) suorittamiseen asti tai enintään 72 tunnin ajan sen mukaan, mikä näistä vaihtoehdoista täyttyi ensimmäisenä. Jos potilaalle suoritettiin PCI, eptifibatidi-infuusiota jatkettiin 24 tuntia toimenpiteen jälkeen, jolloin infuusion kokonaiskestoksi tuli enimmillään 96 tuntia.

180/1,3 -annoksen saanut tutkimushaara lopetettiin välianalyysin jälkeen tutkimussuunnitelman mukaisesti, kun molemmissa aktiiviainetta saaneissa tutkimushaaroissa ilmeni verenvuotoa saman verran.

Potilaat saivat sairaalan normaalin käytännön mukaisen hoidon. Siten angiografioiden, PCI:n ja ohitusleikkausten määrät vaihtelivat suuresti eri tutkimuskeskusten ja eri maiden välillä. PURSUIT-tutkimuksen potilaista 13 %:lle tehtiin PCI lääkeinfuusion aikana. Näistä noin 50 %:lle laitettiin suonensisäinen stentti. 87 % sai vain lääkehoidon (ei perkutaanista koronaaritoimenpidettä lääkeinfuusion aikana).

Suurin osa potilaista sai asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran päivässä). Fraktioimatonta hepariinia annettiin laskimoon tai ihon alle lääkärin harkinnan mukaan, tavallisimmin 5 000 yksikön boluksena laskimoon ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1 000 yksikköä/tunti. Suositeltu tavoitearvo aPTT:lle oli 50–70 sekuntia. Yhteensä 1 250 potilaalle tehtiin PCI 72 tunnin kuluessa satunnaistamisesta. Nämä potilaat saivat fraktioimatonta hepariinia laskimoon, jotta aktivoitu hyytymisaika (ACT) pysyisi välillä 300–350 sekuntia.

Tutkimuksen ensisijaisena päätepisteenä oli mistä tahansa syystä aiheutuva kuolema tai uusi sydäninfarkti (jotka kliinisiä tapahtuvia käsitellyt komitea CEC, Clinical Events Committee arvioi sokkoutettuna) 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta. Osatekijänä ollut sydäninfarkti voitiin oireettomana määrittellä CK-MB:n entsyymattisena kohoamisena tai uutena Q-aaltona.

Plaseboon verrattuna 180/2,0-annoksena annettu eptifibatidi vähensi merkittävästi ensisijaisina päätepesteinä pidettyjä tapahtumia (taulukko 1). Tämä tarkoittaa, että noin 15 tapahtumaa voitiin välttää 1.000 hoidettua potilasta kohden.

Taulukko 1: Kuolintapausten insidenssi/CEC:n arvioima sydäninfarkti ("Hoidettu satunnaistamisen mukaisesti" -populaatio)

Aika	Lumelääke	Eptifibatidi	p-arvo
30 päivää	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearsonin χ^2 -testi plasebon ja eptifibatidin väliselle erolle.

Tulokset ensisijaisessa päätepesteessä määräytyivät pääasiassa sydäninfarktin ilmaantumisen mukaan. Päätepesteinä pidettyjen tapahtumien ilmaantuvuuksien väheneminen eptifibatidia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikaisessa vaiheessa (ensimmäisten 72–96 tunnin aikana) ja tämä aleneminen säilyi 6 kuukauden ajan vailla merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen.

Eptifibatidihoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana äkillisten rintakipuoireiden alkamisesta. Epidemiologisten löydösten mukaan kardiovaskulaaristen tapahtumien suurempi esiintymistiheys on liittynyt tiettyihin tekijöihin, kuten:

- ikä
- kohonnut sydämen lyöntitiheys tai verenpaine
- jatkuva tai uusiutuva iskeeminen sydänkipu
- selvä muutos EKG:ssä (erityisesti ST-segmentin poikkeavuudet)
- kohonneet sydänentsyymit tai merkkiaineet (esim. CK-MB, troponiinit) ja
- sydämen vajaatoiminta

PURSUIT-tutkimus tehtiin aikana, jolloin akuutin koronaarisyndrooman normaali hoitokäytäntö oli erilainen kuin nykyään verihituleiden ADP-reseptorien (P2Y12) estäjien ja intrakoronaaristenttien rutiininomaisen käytön suhteen.

ESPRIT-tutkimus

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with Eptifibatide Therapy) oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus (n=2064), jossa potilaille asennettiin ei-kiireellisen PCI:n yhteydessä stentti sepelvaltimoon.

Kaikki potilaat saivat normaalin käytännön mukaisen hoidon ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai eptifibatidia (kaksi 180 mikrogrammaa/kg:n bolusinjektiota ja jatkuva infuusio joko sairaalasta kotiuttamiseen asti tai enintään 18–24 tunnin ajan).

Ensimmäisen bolusinjektion ja infuusion antaminen aloitettiin yhtä aikaa, välittömästi ennen PCI-toimenpidettä ja niiden jälkeen annettiin toinen bolus 10 minuuttia ensimmäisen jälkeen. Infuusionopeus oli 2,0 mikrogrammaa/kg/min niillä potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli enintään 175 mikromoolia/l tai 1,0 mikrogrammaa/kg/min, jos seerumin kreatiniini oli yli 175, mutta enintään 350 mikromoolia/l.

Tutkimuksen eptifibatidihaarassa miltei kaikki potilaat saivat aspiriinia (99,7 %) ja 98,1 % sai tienopyridiiniä (95,4 % klopidogreeliä ja 2,7 % tiklopidiiniä). PCI-toimenpiteen päivänä, ennen katetrisaatiota, 53,2 % sai tienopyridiiniä (52,7 % klopidogreeliä, 0,5 % tiklopidiiniä), useimmiten aloitusannoksena (300 mg tai enemmän). Tulokset plasebo-haarassa olivat vastaavanlaisia (aspiriinia 99,7 %, klopidogreeliä 95,9 %, tiklopidiiniä 2,6 %).

ESPRIT-tutkimuksessa käytettiin yksinkertaistettua hepariinin annostusta PCI:n aikana. Tähän kuului 60 yksikköä/kg:n aloitusbolus, jolla tavoiteltiin ACT-arvoa 200–300 sekuntia. Tutkimuksen ensisijaiset päätepiisteet olivat kuolema (D), sydäninfarkti (MI), äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja akuutti antitromboottinen lääkehoito GP IIb/IIIa:n estäjällä (RT) 48 tunnin kuluessa satunnaistamisesta.

Sydäninfarkti tunnistettiin CK-MB-laboratorioarvojen mukaan. Diagnoosia varten tuli olla ainakin kaksi CK-MB-arvoa, jotka olivat vähintään kolminkertaisia normaalin ylärajaan verrattuna ja jotka oli otettu 24 tunnin kuluessa PCI-toimenpiteestä. Tällöin ei vaadittu CEC-komitean vahvistusta. Sydäninfarkti voitiin myös raportoida, jos CEC-komitea oli vahvistanut sen tutkijan raportin perusteella.

Ensisijaisen päätepiisteen analysointi [nelinkertaiset yhdistetyt päätepiistetapahtumat kuolema, sydäninfarkti, äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja pelastuminen trombolyytin ansiosta (trombolytic bail-out TBO) 48 tunnin kuluessa] osoitti eptifibatidia saaneiden ryhmässä 37 %:n suhteellista ja 3,9 %:n absoluuttista vähenemistä (6,6 % tapahtumista versus 10,5 %, $p = 0,0015$). Tulokset ensisijaisessa päätepiisteessä johtuivat pääosin entsyymattisten sydäninfarktien vähenemisestä, mikä todettiin sydänentsyymien aikaisena kohoamisena PCI:n jälkeen (80 sydäninfarktissa 92:sta plaseboryhmässä vs. 47 sydäninfarktissa 56:sta eptifibatidiryhmässä). Tällaisten entsyymattisten sydäninfarktien kliininen merkitys on vielä kiistanalainen.

Samanlaiset tulokset saatiin myös kahdessa toissijaisessa päätepiisteessä arvioituna 30. päivänä: kolminkertaisissa yhdistetyissä päätepiistetapahtumissa kuolema, MI ja UTVR sekä vielä voimakkaammassa yhdistelmässä kuolema ja MI.

Eptifibatidia saaneilla potilailla päätepiistetapahtumien ilmaantuminen väheni jo hoidon aikaisessa vaiheessa. Sen jälkeen, aina yhteen vuoteen asti, saavutettu hyöty ei lisääntynyt.

Verenvuotoajan piteneminen

Eptifibatidin anto laskimoon boluksena tai infuusiona nosti vuotoajan enintään viisinkertaiseksi. Tämä nousu korjautuu nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja vuotoaika palautuu ennalleen keskimäärin 6 (2–8) tunnissa. Annettaessa ainoastaan eptifibatidia, sillä ei ole mitattavaa vaikutusta protrombiiniaikaan (PT) tai aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (aPTT).

EARLY-ACS-tutkimus

EARLY-ACS-tutkimuksessa (varhainen glykoproteiini IIb/IIIa:n inhibiittori akuutissa koronaarisyndroomassa ilman ST-nousuja) verrattiin aikaisessa vaiheessa rutiinomaisesti annettua eptifibatidia lumeeseen (eptifibatidia voitiin käyttää viiveellä tilapäisesti katetrisaatiolaboratoriossa). Samanaikaisesti käytettiin antitromboottista lääkehoitoa (ASA, fraktioimaton hepariini, bivalirudiini, fondaparinuksi tai pieni molekyylliset hepariinit). Tutkimuksen koehenkilöt olivat potilaita, joilla oli suuri riski saada akuutti koronaarisyndrooma ilman ST-nousua.

Saatuun tutkimuslääkettä 12–96 tunnin ajan potilaat saivat invasiivista lisähoitoa. Potilaita voitiin hoitaa lääkkeillä, edetä sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (CABG) tai suorittaa perkutaaninen koronaari-interventio (PCI). Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, tutkimuksessa käytettiin kaksoisbolusta tutkimuslääkkeestä (10 minuutin välein annettuna) ennen infuusiota.

Näillä optimaalisesti hoidetuilla suuren riskin NSTEMI-ACS-koehenkilöillä, joita hoidettiin invasiivisella strategialla, aikainen eptifibatidin rutiininomainen anto ei johtanut tilastollisesti merkitsevään yhdistetyn ensisijaisen päätepiestetapahtuman (kuolema, MI, RI-UR ja TBO) vähenemiseen 96 tunnin aikana verrattuna eptifibatidin viivytettyyn tilapäiseen antoon (9,3 % varhaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidipotilailla vs. 10,0 % potilailla, jotka saivat eptifibatidia viiveellä, todennäköisyysuhde = 0,920, 95 % luottamusväli=0,802–1,055, p=0,234).

GUSTO -luokituksen mukaan vaikea/henkeä uhkaava verenvuoto oli harvinaista ja samanlaista molemmissa hoitoryhmissä (0,8 %). GUSTO -luokituksen mukaan kohtalaista tai vaikeaa/henkeä uhkaavaa verenvuotoa oli merkitsevästi useammin aikaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidilla (7,4 % vs. 5,0 % potilasryhmässä, joka sai eptifibatidia tilapäisesti viiveellä, $p < 0,001$). Samanlaiset erot huomattiin TIMI -kriteerein määritellyssä merkittävässä verenvuodossa (118 [2,5 %] aikainen rutiininomainen käyttö vs. 83 [1,8 %] viivästynyt tilapäinen käyttö, $p=0,016$).

Tilastollisesti merkitsevää hyötyä ei osoitettu aikaisessa vaiheessa rutiininomaisesti eptifibatihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä, jota hoidettiin lääkkeillä, tai lääkehoitajaksojen aikana ennen PCI:a tai CABG:a.

EARLY ACS -tutkimuksen jälkianalyysissä (post hoc -analyysi) kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämisellä ei ollut ratkaisevaa merkitystä riski-hyötysuhteeseen. Kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti, potilailla, jotka saivat pienen annoksen (1 mikrog/kg/min), oli ensisijaisen päätepiestetapahtumia 11,9 % ja normaaliannoksen saaneilla potilailla (2 mikrog/kg/min) tapahtumia oli 11,2 % ($p=0,81$). Kun eptifibatidia annettiin tilapäisesti viiveellä, tapahtumia oli 10 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 11,5 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista ($p=0,61$). TIMI-luokituksen mukaan merkittäviä verenvuotoja oli 2,7 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista (1 mikrog/kg/min) ja 4,2 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista (2 mikrog/kg/min), kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti. Tilapäisesti viiveellä annetulla eptifibatidilla oli merkittäviä tapahtumia 1,4 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 2,0 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista ($p=0,54$) TIMI-luokituksen mukaan. GUSTO-luokituksen mukaan vaikeiden verenvuotojen määrissä ei ollut havaittavissa huomattavia eroja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eptifibatidin farmakokinetiikka on suoraviivainen ja riippuvainen annoksesta bolusannosalueella 90–250 mikrogrammaa/kg ja infuusionopeuksilla 0,5–3,0 mikrogrammaa/kg/min.

Jakautuminen

Käytettäessä infuusiota 2,0 mikrogrammaa/kg/min keskimääräinen vakaan tilan plasmapitoisuus eptifibatidille on 1,5–2,2 mikrogrammaa/ml potilailla, joilla on sepelvaltimotauti. Nämä plasmapitoisuudet saavutetaan nopeasti, kun infuusiota edeltää bolusinjektio 180 mikrogrammaa/kg.

Biotransformaatio

Plasman proteiineihin sitoutuvan eptifibatidin määrä on noin 25 %. Samassa populaatiossa eliminaation puoliaika plasmassa on noin 2,5 tuntia, plasman puhdistuma 55–80 ml/kg/tunti ja jakautumistilavuus noin 185–260 ml/kg.

Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla munuaispuhdistuma vastaa noin 50 %:a kokonaispuhdistumasta. Noin 50 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) eptifibatidin puhdistuma vähenee noin 50 %:lla ja steady-state-pitoisuus plasmassa nousee noin kaksinkertaiseksi.

Varsinaisia farmakokineettisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut merkkejä farmakokineettisistä interaktioista eptifibatidin ja seuraavien samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden välillä: amlodipiini, atenololi, atropiini, kaptopriili, kefatsoliini, diatsepaami, digoksiini, diltiatseemi, difenhydramiini, enalapriili, fentanyl, furosemiidi, hepariini, lidokaiini, lisinopriili, metoprololi, midatsolaami, morfiini, nitraatit, nifedipiini ja varfariini.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eptifibatidilla tehtyjä toksikologisia tutkimuksia olivat kerta-annostutkimukset ja toistuvien annosten tutkimukset rotalla, kaniineilla ja apinoilla, lisääntymistutkimukset rotalla ja kaniineilla, geneettistä toksisuutta selvittävät *in vitro* ja *in vivo* tutkimukset sekä ärsyttävyyttä, herkistävyyttä ja antigeenisuutta selvittävät tutkimukset. Tämänkaltaisen farmakologisen profiilin omaavalle aineelle odottamattomia toksisia vaikutuksia ei havaittu. Löydökset olivat ennustettavissa kliinisen kokemuksen perusteella. Verenvuoto oli pääasiallinen haittavaikutus. Genotoksisia vaikutuksia ei eptifibatidilla todettu.

Teratogeenisuutta on tutkittu tiineillä rotilla antamalla eptifibatidia jatkuvana infuusiona laskimoon päivittäin jopa 72 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden) ja tiineillä kaniineilla vuorokautisen kokonaisannoksen ollessa jopa 36 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden). Näissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä eptifibatidin toksisista vaikutuksista fertiiliyteen eikä sikiön kehitykseen. Eläimillä suoritettuja lisääntymistutkimuksia, joissa eptifibatidilla olisi samanlainen farmakologinen vaikutus kuin ihmisellä, ei ole tehty. Niin muodoin näiden tutkimusten perusteella ei voida arvioida eptifibatidin toksisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 4.6).

Eptifibatidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Eptifibatide Accordia ei tule sekoittaa furosemidin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Eptifibatide Accordia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Yksi 10 ml:n injektiopullo tyyppi I lasia, suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Fysikaaliset ja kemialliset yhteensopimattomuuskokeet osoittavat, että Eptifibatide Accordia voidaan antaa käyttäen samaa laskimolinjaa atropiinisulfaatin, dobutamidin, hepariinin, lidokaiinin, meperidiinin, metoprololin, midatsolaamin, morfiinin, nitroglyseriinin, kudospasminogeeniaktivaattorin tai verapamiilin kanssa. Eptifibatide Accord on kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteen sekä 50 mg/ml glukoosi-Normosol R -liuoksen kanssa, joko kaliumkloridin kanssa tai ilman, enintään 92 tunnin ajan 20–25 °C:ssa säilytettynä. Katso Normosol R -liuoksen valmisteyhteenvedosta liuoksen yksityiskohtainen koostumus.

Injektiopullon sisältöä on tarkasteltava ennen käyttöä. Älä käytä pulloa, mikäli partikkeleita tai värjäytymistä on havaittavissa. Eptifibatide Accord -liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei ole tarpeen. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste hävitetään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1065/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11th tammikuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Wessling Hungary Kft
Fõti út 56, Budapest 1047,
Unkari

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on oltava kyseisen erän vapauttamisesta vastuussa olevan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos
eptifibatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra infuusionestettä liuosta varten sisältää 0,75 mg eptifibatidia.

Yksi 100 ml:n infuusiopullo sisältää 75 mg eptifibatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml:n infuusiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1065/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NIMILAPPU 100 ml:n infuusiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 100 ml:n infuusiopullo sisältää 75 mg eptifibatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1065/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektioneste, liuos
eptifibatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra injektionestettä liuosta varten sisältää 2 mg eptifibatidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg eptifibatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi 10 ml:n injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1065/002

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

NIMILIPPU 10 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektioneste, liuos
eptifibatidi

Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuusioneste, liuosta varten eptifibatidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. K. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Eptifibatide Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Eptifibatide Accordia annetaan sinulle
3. Miten Eptifibatide Accordia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eptifibatide Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Eptifibatide Accord on ja mihin sitä käytetään

Eptifibatide Accord on verihiiutaleiden aggregaatiota estävä aine, ts. se auttaa estämään veren hyytymistä.

Sitä käytetään aikuisilla, joilla ilmenee vakava sydämen sepelvaltimoverenkierron toiminnanvajausta määriteltynä itsestään äskettäin alkaneena rintakipuna, johon liittyy sydänfilmin (EKG) poikkeavuuksia tai biologisia muutoksia. Se annetaan tavallisesti aspiriinin ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Eptifibatide Accordia annetaan sinulle

Älä käytä Eptifibatide Accordia

- jos olet allerginen eptifibatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut äskettäin verenvuoto mahassa, suolistossa, virtsarakossa tai muissa elimissä, esim. jos olet nähnyt epänormaalia verta ulosteessasi tai virtsassasi (lukuun ottamatta kuukautisvuotoa) viimeisten 30 päivän aikana.
- jos sinulla on ollut halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai jokin verenvuodon aiheuttama halvaus (varmista myös, että lääkärisi on tietoinen, jos olet aiemmin saanut halvauskohtauksen).
- jos sinulla on ollut aivokasvain tai tila, joka vaikuttaa aivojen ympärillä oleviin verisuoniin.
- jos olet kokenut suurehkon leikkauksen tai vaikean vamman viimeisten 6 viikon aikana.
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia.
- jos sinulla on tai on ollut vaikeuksia veren hyytymisessä tai alhainen verihiiutaleiden määrä.
- jos sinulla on tai on ollut selvästi kohonnut verenpaine.
- jos sinulla on tai on ollut vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö.
- jos sinua on hoidettu jollain toisella Eptifibatide Accordin tyyppisellä lääkkeellä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin edellä luetelluista. Jos sinulla on kysyttävää, kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaala-apteekista tai sairaanhoitajalta.

Varoitukset ja varotoimet

- Eptifibatide Accordia suositellaan käytettävän vain aikuisille potilaille sairaalassa sydänvalvontayksiköissä.

- Eptifibatide Accord ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille potilaille.
- Ennen Eptifibatide Accord -hoitoa ja sen aikana sinulle tehdään verikokeita odottamattomien verenvuotojen mahdollisuuden vähentämiseksi.
- Eptifibatide Accordin käytön aikana sinua tarkkaillaan huolellisesti epätavallisten tai odottamattomien verenvuotojen varalta.

Keskustele lääkärin tai sairaala-apteekin henkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Eptifibatide Accordia.

Muut lääkevalmisteet ja Eptifibatide Accord

Jotta välttyttäisiin lääkkeiden mahdollisilta yhteisvaikutuksilta, kerro lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet, erityisesti:

- verenohennuslääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit) tai
- verihutaleiden yhteen kiinnittymistä estävät lääkkeet, kuten varfariini, dipyridamoli, tiklopidiini, aspiriini (lukuun ottamatta niitä, jotka sinulle ehkä annetaan Eptifibatide Accord -hoidon osana).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Eptifibatide Accordin käyttöä ei tavallisesti suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkärisi harkitsee lääkityksen hyödyn sinulle ja mahdollisen riskin lapsellesi, jos Eptifibatide Accordia annetaan sinulle raskauden aikana.

Jos imetät, imetys on keskeytettävä hoitojakson ajaksi.

Eptifibatide Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 172 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per infuusiopullo. Tämä vastaa 8,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Eptifibatide Accordia käytetään

Eptifibatide Accord annetaan yhtenä pistoksena suoraan laskimoon ja sen jälkeen infuusiona (tiputuksena). Tarvittava annos määritetään painosi mukaan. Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg annettuna nopeana ruiskeena laskimoon. Sen jälkeen lääkettä annetaan infuusiona (tiputuksena) 2 mikrogrammaa/kg/ minuutti enintään 72 tunnin ajan. Munuaisten vajaatoimintapotilailla infuusioon käytettävä annos saatetaan laskea tasolle 1 mikrog/kg/minuutti.

Jos perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) suoritetaan Eptifibatide Accord -hoidon aikana, laskimotiputusta voidaan jatkaa enintään 96 tuntiin asti.

Sinulle pitää antaa myös aspiriinia ja hepariinia (jollei tähän ole kohdallasi erityistä vasta-aihetta).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- vähäistä tai runsasta verenvuotoa (esim. verta virtsassa, ulosteissa tai oksennuksessa tai verenvuotoa kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä).
- anemia (veren punasolujen vähyys).

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä

- laskimotulehdus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 100:sta

- verihutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- aivoihin kiertävän veren määrän väheneminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10000:sta.

- vakava verenvuoto (esim. sisäinen verenvuoto vatsassa, aivoissa ja keuhkoissa).
- kuolemaan johtavaa verenvuotoa.
- vaikea verihutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- ihottuma (kuten nokkosihottuma).
- äkillinen, vaikea allerginen reaktio.

Jos havaitset mitä tahansa merkkejä verenvuodosta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle. Hyvin harvoin verenvuoto on ollut vakavaa, jopa kuolemaan johtavaa. Jotta voidaan estää tämän tapahtuminen, terveydenhoitohenkilökunta tekee sinulle verikokeita ja seuraa vointiasi tarkasti.

Jos saat vakavan yliherkkyysoireen tai nokkosrokkoa, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle.

Muut vaikutukset, joita tämän tyyppisiä lääkkeitä saavilla potilailla saattaa esiintyä, ovat sellaisia, jotka liittyvät hoidettavaan sairauteen, kuten nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntirytmäisyys, alhainen verenpaine, sokki tai sydänpysähdys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaala-apteekin henkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Eptifibatide Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja infuusio-/injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä infuusio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Eptifibatide Accord -liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei kuitenkaan ole tarpeen.

Infuusio-pullon sisältöä pitää tarkastella ennen käyttöä.

Älä käytä Eptifibatide Accordia, jos havaitaan partikkeleita tai värjäytymistä.

Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä sairaala-apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eptifibatide Accord sisältää

- Vaikuttava aine on eptifibatidi.
Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: yksi millilitra infuusionestettä liuosta varten sisältää 0,75 mg eptifibatidia. Yksi 100 millilitran infuusiopullo sisältää 75 mg eptifibatidia.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuusioneste: 100 ml infuusiopullo, yksittäispakkauksessa.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuusioneste: kirkas, väritön neste on 100 ml lasisessa infuusiopullossa, joka on suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road, Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Wessling Hungary Kft
Fõti út 56, Budapest 1047,
Unkari

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektioneste, liuosta varten eptifibatidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Eptifibatide Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Eptifibatide Accordia annetaan sinulle
3. Miten Eptifibatide Accordia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eptifibatide Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Eptifibatide Accord on ja mihin sitä käytetään

Eptifibatide Accord on verihiiutaleiden aggregaatiota estävä aine, ts. se auttaa estämään veren hyytymistä.

Sitä käytetään aikuisilla, joilla ilmenee vakava sydämen sepelvaltimoverenkierron toiminnanvajausta määriteltynä itsestään äskettäin alkaneena rintakipuna, johon liittyy sydänfilmin (EKG) poikkeavuuksia tai biologisia muutoksia. Se annetaan tavallisesti aspiriinin ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Eptifibatide Accordia annetaan sinulle

Älä ota Eptifibatide Accordia

- jos olet allerginen eptifibatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut äskettäin verenvuoto mahassa, suolistossa, virtsarakossa tai muissa elimissä, esim. jos olet nähnyt epänormaalia verta ulosteessasi tai virtsassasi (lukuun ottamatta kuukautisvuotoa) viimeisten 30 päivän aikana.
- jos sinulla on ollut halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai jokin verenvuodon aiheuttama halvaus (varmista myös, että lääkärisi on tietoinen, jos olet aiemmin saanut halvauskohtauksen).
- jos sinulla on ollut aivokasvain tai tila, joka vaikuttaa aivojen ympärillä oleviin verisuoniin.
- jos olet kokenut suurehkon leikkauksen tai vaikean vamman viimeisten 6 viikon aikana.
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia.
- jos sinulla on tai on ollut vaikeuksia veren hyytymisessä tai alhainen verihiiutaleiden määrä.
- jos sinulla on tai on ollut selvästi kohonnut verenpaine.
- jos sinulla on tai on ollut vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö.
- jos sinua on hoidettu jollain toisella Eptifibatide Accordin tyyppisellä lääkkeellä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin edellä luetelluista. Jos sinulla on kysyttävää, kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaala-apteekista tai sairaanhoitajalta.

Varoitukset ja varotoimet

- Eptifibatide Accordia suositellaan käytettävän vain aikuisille potilaille sairaalassa sydänvalvontayksiköissä.
- Eptifibatide Accord ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille potilaille.
- Ennen Eptifibatide Accord -hoitoa ja sen aikana sinulle tehdään verikokeita odottamattomien verenvuotojen mahdollisuuden vähentämiseksi.
- Eptifibatide Accordin käytön aikana sinua tarkkaillaan huolellisesti epätavallisten tai odottamattomien verenvuotojen varalta.

Keskustele lääkärin tai sairaala-apteekin henkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Eptifibatide Accordia.

Muut lääkevalmisteet ja Eptifibatide Accord

Jotta välttyttäisiin lääkkeiden mahdollisilta yhteisvaikutuksilta, kerro lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet, erityisesti:

- verenohennuslääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit) tai
- verihiutaleiden yhteen kiinnittymistä estävät lääkkeet, kuten varfariini, dipyridamoli, tiklopidiini, aspiriini (lukuun ottamatta niitä, jotka sinulle ehkä annetaan Eptifibatide Accord -hoidon osana).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Eptifibatide Accordin käyttöä ei tavallisesti suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkärisi harkitsee lääkityksen hyödyn sinulle ja mahdollisen riskin lapsellesi, jos Eptifibatide Accordia annetaan sinulle raskauden aikana.

Jos imetät, imetys on keskeytettävä hoitojakson ajaksi.

Eptifibatide Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 34,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Eptifibatide Accordiä käytetään

Eptifibatide Accord annetaan yhtenä pistoksena suoraan laskimoon ja sen jälkeen infuusiona (tiputuksena). Tarvittava annos määritetään painosi mukaan. Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg annettuna nopeana ruiskeena laskimoon. Sen jälkeen lääkettä annetaan infuusiona (tiputuksena) 2 mikrogrammaa/kg/minuutti enintään 72 tunnin ajan. Munuaisten vajaatoimintapotilailla infuusioon käytettävä annos saatetaan laskea tasolle 1 mikrog/kg/minuutti.

Jos perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) suoritetaan Eptifibatide Accord -hoidon aikana, laskimotiputusta voidaan jatkaa enintään 96 tuntiin asti.

Sinulle pitää antaa myös aspiriinia ja hepariinia (jollei tähän ole kohdallasi erityistä vasta-aihetta).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- vähäistä tai runsasta verenvuotoa (esim. verta virtsassa, ulosteissa tai oksennuksessa tai verenvuotoa kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä).
- anemia (veren punasolujen vähyys).

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä

- laskimotulehdus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 100:sta

- verihiutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- aivoihin kiertävän veren määrän väheneminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10000:sta

- vakava verenvuoto (esim. sisäinen verenvuoto vatsassa, aivoissa ja keuhkoissa).
- kuolemaan johtavaa verenvuotoa.
- vaikea verihiutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- ihottuma (kuten nokkosihottuma).
- äkkinäinen, vaikea allerginen reaktio.

Jos havaitset mitä tahansa merkkejä verenvuodosta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle. Hyvin harvoin verenvuoto on ollut vakavaa, jopa kuolemaan johtavaa. Jotta voidaan estää tämän tapahtuminen, terveydenhoitohenkilökunta tekee sinulle verikokeita ja seuraa vointiasi tarkasti.

Jos saat vakavan yliherkkyysoireen tai nokkosrokkoo, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle.

Muut vaikutukset, joita tämän tyyppisiä lääkkeitä saavilla potilailla saattaa esiintyä, ovat sellaisia, jotka liittyvät hoidettavaan sairauteen, kuten nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntirytmä, alhainen verenpaine, sokki tai sydänpysähdys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaala-apteekin henkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Eptifibatide Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Eptifibatide Accord -liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei kuitenkaan ole tarpeen.

Injektiopullon sisältöä tulee tarkastella ennen käyttöä.

Älä käytä Eptifibatide Accordia, jos havaitaan partikkeleita tai värjäytymistä.

Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä sairaala-apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eptifibatide Accord sisältää

- Vaikuttava aine on eptifibatidi.
Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Yksi millilitra injektionestettä liuosta varten sisältää 2 mg eptifibatidia. Yksi 10 millilitran injektiopullo sisältää 20 mg eptifibatidia.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektioneste: 10 ml injektiopullo, yksittäispakkauksessa.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektioneste: kirkas, väritön neste on 10 ml lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road, Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Wessling Hungary Kft
Fõti út 56, Budapest 1047,
Unkari

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV }>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/> .