

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 0,75 mg af eptifibatíði.

Eitt hettuglas með 100 ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 75 mg af eptifibatíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 172 mg (7,5 mmól) natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eptifibatide Accord er ætlað til notkunar með asetýlsalisýlsýru og ósundurgreindu heparíni.

Eptifibatide Accord er gefið til að koma í veg fyrir snemmkomið hjartadrep hjá fullorðnum, með hvíkula hjartaöng eða hjartadrep án Q-bylgju, sem fengið hafa síðasta brjóstverkjakastið á undanförunum 24 klukkustundum ásamt breytingum á hjartalínuriti (ECG) og/eða hækkun á hjartaensímum.

Sjúklingar sem líklegastir eru til að hafa gagn af Eptifibatide Accord meðferð eru þeir sem eru í mikilli hættu að fá hjartadrep fyrstu 3-4 dagana eftir byrjunareinkennum um bráða hjartaöng, þar á meðal til dæmis þeir sem þurfa að fara fljótt í kransæðavíkkun (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Þetta lyf er eingöngu ætlað til notkunar á sjúkrahúsum. Sérfræðingar með reynslu í meðferð bráðra kransæðasjúkdóma skulu gefa lyfið.

Eptifibatide Accord innrennslislyf, lausn verður að nota ásamt Eptifibatide Accord stungulyfi, lausn.

Samhliða gjöf heparíns er ráðlögð nema um sé að ræða frábendingu gegn notkun þess svo sem saga um blóðflagnafæð í tengslum við notkun heparíns (sjá „Gjöf heparíns“, kafla 4.4). Eptifibatide Accord er einnig ætlað til notkunar samhliða acetylsalicylsýru, þar sem það er hluti af hefðbundinni meðferð hjá sjúklingum með bráð kransæðaheilkenni, nema um sé að ræða frábendingu gegn notkun þess.

Skammtar

Fullorðnir (≥ 18 ára) með hvíkula hjartaöng (UA) eða hjartadrep án Q-bylgju (NQMI)

Ráðlagður hleðsluskammtur er 180 míkróg/kg líkamsþunga gefin í bláæð eins fljótt og unnt er eftir sjúkdómsgreiningu og fylgt eftir með samfelldu innrennslu af 2 míkróg/kg/mín. í allt að

72 klukkustundir eða þar til sjúklingur gengst undir hjáveituaðgerð (bypass) (CABG) eða útskrifast af sjúkrahúsi (hvort heldur er á undan). Ef gerð er kransæðavíkkun (PCI) um leið og meðferð með eptifibatíði fer fram, skal halda innrennslinu áfram í 20-24 klukkustundir eftir kransæðavíkkun og í mesta lagi í 96 klukkustundir samanlagt.

Neyðartilvik eða ef vitað er með fyrirvara um skurðaðgerð

Ef sjúklingur þarf nauðsynlega að fara í hjartauppskurð meðan á eptifibatíðmeðferð stendur, skal stöðva innrennsli strax. Ef vitað er með fyrirvara að sjúklingur þarf að gangast undir aðgerð, skal stöðva eptifibatíðinnrennslið tímanlega svo að starfsemi blóðflagna hafi tíma til að komast í eðlilegt horf.

Skert lifrarstarfsemi

Mjög takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem blóðstorknunin getur verið óeðlileg hjá þeim (sjá kafla 4.3, prótombíntími). Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 - < 50 ml/mín), skal gefa 180 míkróg/kg hleðsluskammt í æð og í framhaldi af því 1,0 míkróg/kg/mín. í stöðugu innrennsli meðan á meðferð stendur. Þessar ráðleggingar eru byggðar á upplýsingum um lyfhrif og lyfjahvörf. Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar geta hins vegar ekki staðfest að þessi breyting á skammti skerði ekki ávinning (sjá kafla 5.1). Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eptifibatíðs hjá börnum yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Eptifibatide Accord má ekki nota til að meðhöndla sjúklinga með eftirfarandi einkenni:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- einkenni um blæðingar í meltingarfærum, áberandi blæðingar úr þvag- eða kynfærum eða aðrar óeðlilegar blæðingar innan síðustu 30 daga
- saga um heilablóðfall innan síðustu 30 daga eða öll fyrri tilfelli um slag vegna blæðinga
- ef vitað er um sjúkdóm í höfði (æxli, afbrigðilegar slag- og bláæðar, slagæðagúlpur)
- stóraðgerð eða alvarlegir áverkar á síðastliðnum 6 vikum
- saga um blæðingasjúkdómshneigð
- blóðflagnafæð (< 100.000 frumur/ mm^3)
- prótombíntími $> 1,2$ föld viðmiðun eða INR $\geq 2,0$
- alvarlegur háþrýstingur (slagbilsþrýstingur > 200 mm Hg eða þanþrýstingur > 110 mm Hg á meðan á háþrýstingslyfjameðferð stendur)
- verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín) eða ef sjúklingur er háður blóðskilun
- klínískt marktæk skerðing á lifrarstarfsemi
- samtímis eða áætluð gjöf annarra glýkópróteín (GP)-IIb/IIIa-hemla til inndælingar

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Eptifibatide Accord er segavarnandi efni sem hindrar samloðun blóðflagna; þess vegna verður að fylgjast vel með sjúklingi m.t.t. blæðinga meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Konur, eldri sjúklingar, sjúklingar með litla líkamsþyngd eða með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 30 - < 50 ml/mín) geta verið í meiri blæðingarhættu. Fylgjast verður vel með þessum sjúklingum m.t.t. blæðinga.

Aukin hættu á blæðingum getur einnig komið fram hjá sjúklingum sem fá eptifibatíð snemma (t.d. við greiningu) samanborið við að fá lyfið rétt fyrir kransæðavíkkun (PCI), eins og kemur fram í Early-ACS-rannsókninni. Ólíkt samþykktum skömmtum í Evrópusambandinu, fengu allir sjúklingar í þessari rannsókn tvöfaldan hleðsluskammt (bolus) fyrir innrennslið (sjá kafla 5.1).

Blæðing er algengust á þeim stað þar sem sjúklingur er stunginn um húð í slagæð. Athuga þarf vel alla hugsanlega blæðingarstaði (t.d. þar sem æðalegg er komið fyrir, í slagæð, bláæð, eða nálarstungustað, skurðstað, meltingarfæri, þvag- og kynfæri). Athuga þarf einnig aðra hugsanlega blæðingastaði s.s. mið- og úttaugakerfi og bakskinu.

Þar sem Eptifibatide Accord hindrar samloðun blóðflagna, verður að gæta varúðar þegar það er notað með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á starfsemi blóðsins, þar á meðal tíklópídíni, klópídógreli, segaleysandi lyfjum, blóðþynningarlyfjum til inntöku, dextranlausnum, adenósíni, súlfínprázóni, prostasýklíni, bólgueyðandi verkjalyfjum eða dýpýridamóli (sjá kafla 4.5).

Engin reynsla er af notkun eptifibatíðs og heparíns með lágan sameindarþunga.

Læknisfræðileg reynsla af verkun eptifibatíðs er takmörkuð hjá þeim sjúklingum sem almennt er mælt með að gangist undir segaleysandi meðferð (þ.e.a.s. sjúklingum með brátt þverveggjahjartadrep með nýjar vefjameinafræðilegar Q-bylgjur eða hækkaða ST-geira eða vinstra greinrof í ECG). Þess vegna er ekki mælt með notkun Eptifibatide Accord við þær kringumstæður (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal innrennsli Eptifibatide Accord strax ef kemur upp sú staða að nauðsynlegt er að grípa til segaeyðandi aðgerðar eða ef sjúklingur verður í neyðartilfalli að gangast undir hjáveituaðgerð eða kransæðablástur.

Ef til alvarlegra blæðinga kemur sem ekki er ráðið við með þrýstímeðferð, skal strax stöðva Eptifibatide Accord innrennsli og samtímis gjöf ósundurgreinds (unfractionated) heparíns.

Slagæðaaðgerðir

Meðan á meðferð með eptifibatíð stendur verður mikil aukning á blæðingarhraða, einkum frá slagæð í lærlegg, þar sem æðaleggnum er komið fyrir. Tryggið að stungið sé einungis í fremri vegg lærleggsslagæðarinnar. Fjarlægja má æðalegginn þegar storknun blóðsins er orðin eðlileg (þ.e.a.s. storknunartími (ACT) er styttri en 180 sekúndur, sem er yfirleitt 2-6 klukkustundum eftir að gjöf heparíns lýkur). Eftir að æðaleggurinn hefur verið fjarlægður, verður að fylgjast vel með og tryggja að blæðingar stöðvist.

Blóðflagnafæð og ónæmissvörun tengd GP IIb/IIIa-hemlum

Eptifibatide Accord hindrar samloðun blóðflagna, en virðist ekki hafa áhrif á líftíma þeirra. Eins og sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum, var tíðni blóðflagnafæðar lág og svipuð hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með eptifibatíði eða lyfleysu. Greint hefur verið frá blóðflagnafæð, þar með talið bráðri alvarlegri blóðflagnafæð við gjöf eptifibatíðs eftir að lyfið kom á markað (sjá kafla 4.8).

Ekki er að fullu ljóst hvernig eptifibatíð getur stuðlað að blóðflagnafæð, hvort sem er fyrir tilstilli ónæmissvörunar og/eða á annan hátt. Meðferð með eptifibatíði var hins vegar tengd mótefnum sem þekkja GP IIb/IIIa tengt eptifibatíði, sem bendir til að verkunarhátturinn sé ónæmissiðlaður. Blóðflagnafæð sem kemur fram eftir fyrstu útsetningu fyrir GP IIb/IIIa-hemli má skýra með þeirri staðreynd að mótefni eru náttúrulega til staðar í sumum heilbrigðum einstaklingum.

Þar sem annað hvort endurtekin útsetning fyrir lyfi sem líkist þáttum sem tengjast GP IIb/IIIa (svo sem abciximabi eða eptifibatíði) eða útsetning fyrir GP IIb/IIIa-hemli í fyrsta sinn getur tengst ónæmismiðluðum blóðflagnafæðarsvörnum, er eftirlit nauðsynlegt, þ.e. gera skal blóðflagnatalningu fyrir meðferð, innan 6 klst. frá gjöf og a.m.k. einu sinni á dag eftir það meðan á meðferð stendur og strax við klínísk merki um óeðlilega blæðingatilhneigingu.

Ef annað hvort staðfest fækkun blóðflagna í $< 100.000/\text{mm}^3$ eða veruleg bráð blóðflagnafæð kemur fram, skal strax íhuga að hætta meðferð með lyfjum sem vitað er, eða grunur leikur á, að hafi áhrif sem valda blóðflagnafæð, þ.m.t. eptifibatíði, heparíni og klópídógreli. Ákvörðun um að hefja gjöf á blóðflögum skal tekin á faglegum grunni með tilliti til hvers einstaklings fyrir sig.

Engar upplýsingar eru til um notkun eptifibatíðs hjá sjúklingum sem áður hafa þjáðst af ónæmismiðlaðri blóðflagnafæð vegna annarra GP IIb/IIIa-hemla, sem gefnir hafa verið í bláæð. Því er ekki mælt með gjöf eptifibatíðs hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ónæmismiðlaða blóðflagnafæð vegna annarra GP IIb/IIIa-hemla, þ.m.t. eptifibatíðs.

Notkun heparíns

Mælt er með gjöf heparíns nema um frábendingar sé að ræða (s.s. saga um blóðflagnafæð sem tengist notkun heparíns).

UA/NQMI: Mælt er með að sjúklingar sem vega ≥ 70 kg fái 5000 eininga hleðsluskammt, fylgt eftir með 1000 eininga/klst. innrennsli. Sjúklingur sem vegur < 70 kg ætti að fá 60 einingar/kg hleðsluskammt, fylgt eftir með 12 eininga/kg/klst. innrennsli. Fylgjast verður með trombóplastíntíma (aPTT) til að halda gildinu á bilinu 50 til 70 sekúndur, ef tíminn fer yfir 70 sekúndur eykst hætta á blæðingu.

Ef kransæðavíkkun (PCI) er gerð í tilfalli UA/NQMI skal mæla storknunartíma (ACT) til að halda gildinu á bilinu 300-350 sekúndur. Hætta skal gjöf heparíns ef ACT fer yfir 300 sekúndur; ekki má gefa það aftur fyrr en ACT fer niður fyrir 300 sekúndur.

Eftirlit með rannsóknarniðurstöðum

Áður en til innrennslis Eptifibatide Accord kemur, er mælt með að rannsaka eftirfarandi þætti til að sjá hvort starfsemi blóðsins er eðlileg: prótrombínítmann (PT) og virkan hlutfallslegan prótrombínítíma (aPTT), kreatínín í blóði, fjölda blóðflagna, blóðrauða og blóðkornaskil. Mælingu á blóðrauða, blóðkornaskil og talningu á blóðflögum á að gera innan 6 klukkustunda eftir að meðferð hefst og að minnsta kosti einu sinni á dag eftir það meðan á meðferð stendur (eða oftast ef grunur leikur á verulegri lækun). Ef blóðflagnafjöldi fer undir $100.000/\text{mm}^3$, verður að framkvæma frekari blóðflagnatalningu til að útiloka sýndarblóðflagnafæð. Stöðva verður gjöf ósundurgreinds heparíns. Mæla verðir storknunartíma hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun.

Natríum

Lyfið inniheldur 172 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 8,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Warfarín og dípýridamól

Eptifibatíð virtist ekki auka hættuna á meiri- eða minniháttar blæðingum þegar það var notað samtímis warfaríni og dípýridamóli. Blæðingarhætta virtist ekki aukast hjá sjúklingum í meðferð með eptifibatíði, sem höfðu prótrombínítmann $> 14,5$ sekúndur og fengu warfarín samtímis.

Eptifibatíð og segaleysandi lyf

Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun eptifibatíðs hjá sjúklingum sem eru á segaleysandi lyfjum. Engin einhlít ummerki voru um að eptifibatíð yki hættuna á meiri- eða minniháttar blæðingum í sambandi við plasmínógen-vefjahvata, hvorki í rannsóknum á kransæðavíkkun eða bráðu hjartadrepi. Eptifibatíð virtist auka blæðingarhættuna þegar það var gefið með streptókínasa í rannsóknum á bráðu hjartadrepi. Samsetning minnkaðs skammts af tenekteplase og eptifibatíð samanborið við lyfleysu og

eptifibatíð dró marktækt úr hættu á bæði meiri- og minniháttar blæðingum við samtímis gjöf í rannsóknnum á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Í rannsóknnum á bráðu hjartadrepi þar sem 181 sjúklingur tók þátt, var eptifibatíð (meðferðaráætlun með hleðsluskammt allt að 180 míkróg/kg, fylgt eftir með innrennsli allt að 2 míkróg/kg/mín. í allt að 72 klukkustundir) gefið samtímis streptókínasa (1,5 milljón einingar á hverjar 60 mínútur). Við mesta innrennslishraðann sem rannsakaður var (1,3 míkróg/kg/mín. og 2,0 míkróg/kg/mín.), var hægt að tengja eptifibatíð við aukna blæðingartilhneigingu og blóðgjöf miðað við þegar streptókínasi var gefinn einn og sér.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun eptifibatíðs á meðgöngu.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum um áhrif lyfsins á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki skal nota Eptifibatide Accord á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort eptifibatíð skilst út í brjóstamjólk. Því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eptifibatíðs á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við þar sem Eptifibatide Accord er eingöngu ætlað til notkunar fyrir sjúklinga á sjúkrahúsum.

4.8 Aukaverkanir

Meirihluti aukaverkana sem komið hafa fram hjá sjúklingum í meðferð með eptifibatíði tengdust oftast blæðingum eða aukaverkunum á hjarta og æðakerfi sem eru algengar hjá þessum sjúklingahópi.

Klínískar rannsóknir

Upplýsingar um tíðni aukaverkana komu m.a. úr tveimur III. stigs klínískum rannsóknnum (PURSUIT og ESPRIT). Þessum rannsóknnum er lýst stuttlega hér á eftir.

PURSUIT: Þetta var slembað, tvíblint mat á verkun og öryggi eptifibatíðs með samanburði við lyfleysu til að lækka dánartíðni og tíðni (endurkomu) hjartadreps hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-bylgju.

ESPRIT: Þetta var tvíblind, fjölsetra, slembuð rannsókn með samhliða hópum og samanburð við lyfleysu til að leggja mat á öryggi og verkun meðferðar með eptifibatíði hjá sjúklingum sem fara áttu í kransæðavíkkun (PCI) með innsetningu stoðnets í skipulagðri (non-emergent) aðgerð.

Í PURSUIT var upplýsingum um aukaverkanir með eða án blæðinga safnað frá útskrift af sjúkrahúsi að komu eftir 30 daga. Í ESPRIT var greint frá blæðingartilvikum eftir 48 klst. og aukaverkunum án blæðinga eftir 30 daga. Þótt TIMI-áhættumat (Thrombolysis in Myocardial Infarction) hafi verið notað til að flokka tíðni meiri- og minniháttar blæðinga bæði í PURSUIT og ESPRIT rannsóknunum, var upplýsingunum úr PURSUIT safnað innan 30 daga á meðan upplýsingar úr ESPRIT takmörkuðust við tilvik innan 48 klst. eða útskrift, eftir því hvort var á undan.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Þetta er tíðni allra aukaverkana sem greint var frá án þess að tekið sé tillit til tíðni hjá lyfleysu. Fyrir hverja aukaverkun sem upplýsingar liggja fyrir um bæði frá PURSUIT og ESPRIT, er valin hæsta tíðni sem greint var frá við tíðniflokkunina.

Athugið að ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband fyrir allar aukaverkanir.

Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blæðingar (meiri- og minniháttar blæðingar þ.m.t. á stungustað í lærleggsslagæð, CABG-tengdar, í meltingarfærum, þvag- og kynfærum, bakskinu (retroperitoneal), innan höfuðkúpu, blóðuppköst, blóðmiga, í munn/munnholi, lækun blóðrauða/blóðkornaskila og fleiri).
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð.
Taugakerfi	
Sjaldgæfar	Blóðþurrð í heila.
Hjarta	
Algengar	Hjartastopp, sleglatif, sleglahraðtaktur, blóðríkishjartabilun, gáttaleglarof, gáttatif.
Æðar	
Algengar	Lost, lágþrýstingur, bláæðarbólga.

Hjartastopp, blóðríkishjartabilun, gáttatif, lágþrýstingur og lost sem algengt var að kæmi fram í PURSUIT-rannsókninni, voru tilvik er tengdust hinum undirliggjandi sjúkdómi.

Gjöf eptifibatíðs tengist aukningu meiri- og minniháttar blæðinga flokkuðum eftir staðli TIMI-rannsóknarhópsins. Við ráðlagða skammta, sem gefnir voru í PURSUIT-rannsókninni þar sem tæplega 11.000 sjúklingar tóku þátt, voru blæðingar algengasti fylgikvillinn sem kom fram meðan á eptifibatíðmeðferð stóð. Algengustu blæðingarvandamálin voru tengd aðgerðum á hjartaæðum (tengd hjáveituaðgerð (CABG) eða á stungustað í lærleggsslagæð).

Minniháttar blæðing var skilgreind í PURSUIT-rannsókninni sem óvænt þétt blóðmiga, óvænt blóðuppköst, mælanlegt blóðleysi með lækun blóðrauða um meira en 3 g/dl eða lækun blóðrauða um meira en 4 g/dl án sjáanlegs blæðingarstaðar. Við meðferð með eptifibatíði í þessari rannsókn voru minniháttar blæðingar mjög algengur fylgikvilli ($> 1/10$ eða 13,1% fyrir eptifibatíð á móti 7,6% fyrir lyfleysu). Blæðingar komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu heparín um leið og þeir gengust undir kransæðavíkkun, þegar storknunartíminn fór yfir 350 sekúndur (sjá kafla 4.4, notkun heparíns).

Meiriháttar blæðing var skilgreind í PURSUIT-rannsókninni sem annað hvort blæðing innan höfuðkúpu eða lækun blóðrauða um meira en 5 g/dl. Meiriháttar blæðingar voru einnig mjög algengar og komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu eptifibatíð ($> 1/10$ eða 10,8%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (9,3%) í PURSUIT-rannsókninni, en voru óalgengar hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fóru ekki í hjáveituaðgerð (CABG) innan 30 daga frá skráningu í rannsóknina. Hjá sjúklingum sem fóru í hjáveituaðgerð jók eptifibatíð ekki tíðni blæðinga í samanburði við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í undirhópi sjúklinga sem gengust undir kransæðavíkkun var algengt að meiriháttar blæðing kæmi fram, hjá 9,7% sjúklinga sem fengu eptifibatíð og 4,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Tíðni alvarlegra eða lífshættulegra blæðinga með eptifibatíði var 1,9% samanborið við 1,1% með lyfleysu. Þörf fyrir blóðgjafir jókst dálítið við eptifibatíð meðferð (11,8% á móti 9,3% fyrir lyfleysu).

Breytingar sem verða meðan á eptifibatíðmeðferð stendur eru vegna lyfjafræðilegrar verkunar lyfsins, þ.e.a.s. hindrunar á samloðun blóðflagna. Þess vegna eru breytingar á rannsóknargildum sem tengjast blæðingum (t.d. blæðingartími), algengar og fyrirsjáanlegar. Enginn augljós munur sást á milli sjúklinga sem fengu eptifibatíð eða lyfleysu varðandi lifrarstarfsemi (SGOT/AST, SGPT/ALT, bílírúbín, alkalískur fosfatasi) eða nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi, þvagefni í blóði).

Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir	Lífshættulegar blæðingar (flestar tengdust kvillum í mið- eða úttaugakerfinu: blæðingar í heila eða innan höfuðkúpu); blæðing í lungum, bráð alvarleg blóðflagnafæð, margúll.
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir	Bráðaofnæmi.
Húð og undirhúð	
Koma örsjaldan fyrir	Útbrot, aukaverkanir á stungustað eins og ofsakláði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Mjög takmörkuð reynsla er af ofskömmun eptifibatíðs hjá mönnum. Engin merki voru um alvarlegar aukaverkanir sem tengdust of stórum skammti gefnum af slysi, hröðu innrennsli eða stórum uppsöfnuðum skammti. Í PURSUIT-rannsókninni, voru 9 sjúklingar sem fengu til inndælingar og/eða sem innrennsli, skammta sem voru meira en tvöfaldir ráðlagðir skammtar, einnig voru í rannsókninni sjúklingar sem var hægt að staðfesta að fengið höfðu of stóran skammt. Ekki kom fram mikil blæðing hjá þessum sjúklingum, þó að einn sjúklingur sem fór í hjáveituaðgerð hefði fengið miðlungsmiklar blæðingar. Enginn sjúklingur fékk heilablæðingu.

Hugsanlega gæti ofskömmun eptifibatíðs leitt til blæðinga. Vegna stutts helmingunartíma og hraðs útskilnaðar, er unnt að stöðva verkun eptifibatíðs fljótt með því að stöðva innrennslið. Þess vegna er ólíklegt að grípa þurfi til blóðskilunar þó unnt sé að losna við eptifibatíð úr líkamanum á þann hátt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnalyf (sem hindra samloðun blóðflagna önnur en heparín).
ATC-flokkur: B01AC16

Verkunarháttur

Eptifibatíð, samtengdur heptapeptíðhringur sem inniheldur sex amínósýrur, þar á meðal eitt cysteinamíð og eina merkaptóprópiónýl (desamini cysteinyl)-leif, er blóðflöguhemill og tilheyrir flokki svonefndra RGD (arginín-glýcín, aspartat)-herma.

Eptifibatíð hindrar samloðun blóðflagna afturkræft með því að koma í veg fyrir bindingu fíbrínógens, von Willebrand-storkupáttar og annarra sameinda sem tengjast við glýkóprótein (GP)-IIb/IIIa-viðtaka.

Lyfhrif

Eptifibatíð hindrar samloðun blóðflagna og eru áhrifin háð skömmum og styrk lyfsins eins og kemur fram í blóðflagnasamloðun *ex vivo* með notkun adenosine difosfats (ADP) og annarra agonista sem valda samloðun blóðflagna. Árangur af eptifibatíði kemur strax fram eftir gjöf 180 míkrog/kg hleðsluskammts í æð. Þegar meðferð er fylgt eftir með 2,0 míkrog/kg/mín. stöðugu innrennsli veldur meðferðin > 80 % hindrun á ADP-hvattri blóðflagnasamloðun *ex vivo*, við eðlilegan kalkstyrk, í meira en 80 % sjúklinga.

Hindrun á samloðun blóðflagna var auðveldlega afturkræf að grunnlínu (> 50 % blóðflagnasamloðun) 4 klukkustundum eftir að stöðugt innrennsli af 2 míkróg/kg/mín. var stöðvað. Mælingar á ADP-hvattri blóðflagnasamloðun *ex vivo* við eðlilegan kalkstyrk (D-fenýlalanýl-L-própýl-L-arginín-klórómetylketon storkuvari) hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng og hjartadrep án Q-bylgju sýndu styrkháða hindrun þar sem IC₅₀ (50 % hindrunarstyrkur) var u.þ.b. 550 ng/ml og IC₈₀ (80 % hindrunarstyrkur) var u.þ.b. 1100 ng/ml.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi hindrun á samloðun blóðflagna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) náðist 100% hindrun 24 klst. eftir gjöf 2 míkróg/kg/mín. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) sem fengu 1 míkróg/kg/mín., náðist 80% hindrun hjá meira en 80% sjúklinga eftir 24 klst.

Klínísk verkun og öryggi

PURSUIT-rannsóknin

PURSUIT-rannsóknin er mjög mikilvæg rannsókn á hvikulli hjartaöng (UA) og hjartadrep á Q-bylgju (NQMI). Þessi rannsókn sem var tvíblind, slembiröðuð með samanburði við lyfleysu var framkvæmd á 10.948 sjúklingum með hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-bylgju frá 726 mismunandi rannsóknarstöðum í 27 löndum. Sjúklingar gátu einungis tekið þátt í rannsókninni ef þeir höfðu orðið fyrir blóðþurrð (≥ 10 mín.) í hvíld innan 24 klukkustunda og höfðu:

- annað hvort breytingu á ST-geiranum: ST-lækkun > 0,5 mm á minna en 30 mínútum eða viðvarandi ST-hækkun > 0,5 mm og þarfnast ekki endurgegnflæðismeðferðar eða segaleysandi lyfja, T-bylgju umsnúning (> 1mm).
- eða hækkað CK-MB.

Sjúklingar fengu ýmist lyfleysu, 180 míkróg/kg hleðsluskammt af eptifibatíð fylgt eftir með 2 míkróg/kg/mín. innrennsli (180/2,0), eða 180 míkróg/kg hleðsluskammt af eptifibatíð fylgt eftir með 1,3 míkróg/kg/mín. innrennsli (180/1,3).

Sjúklingar fengu innrennslið þar til þeir útskrifuðust af sjúkrahúsinu, þar til hjáveituaðgerð var framkvæmd eða í allt að 72 klukkustundir, eftir því hvað varð fyrst. Ef kransæðavíkkun var framkvæmd, var eptifibatíðinnrennslinu haldið áfram í 24 klukkustundir eftir aðgerðina, þannig að innrennslið gat varað samtals í allt að 96 klukkustundir.

Lyfjagjöfin var stöðvuð hjá 180/1,3 hópnum eftir bráðabirgðagreiningu, eins og fyrirskipað var í aðferðarlýsingunni, þegar virku hóparnir tveir virtust hafa svipaða blæðingartíðni.

Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir samkvæmt því sem venja var á hverjum og einum rannsóknarstað. Tíðni æðamyndatöku, kransæðavíkkunar og hjáveituaðgerðar var því mjög mismunandi eftir stöðum og löndum. Af þeim sjúklingum sem tóku þátt í PURSUIT-rannsókninni voru 13 % sem fóru í kransæðavíkkun meðan á innrennsli eptifibatíðs stóð, en u.þ.b. 50 % þeirra fengu kransæðastöðnet; 87 % sjúklinganna voru meðhöndlaðir með lyfjum (án kransæðavíkkunar meðan á eptifibatíðinnrennsli stóð).

Yfirgnæfandi fjöldi sjúklinga fékk asetýlsalisýlsýru (75-325 mg einu sinni á dag). Samkvæmt læknisráði var gefið ósundurgreint heparín í æð eða undir húð, yfirleitt sem 5000 eininga skammtur í æð, fylgt eftir með stöðugu innrennsli af 1000 einingum á klukkustund. Mælt var með að ná prótombíntímanum (aPTT) í 50-70 sekúndur. Alls fóru 1250 sjúklingar í kransæðavíkkun innan við 72 klukkustundum eftir slembivalið, en í þeim tilfellum fengu þeir ósundurgreint heparín í æð til að halda storknunartímanum í 300-350 sekúndum.

Meginendapunktur rannsóknarinnar var andlát af einhverjum orsökum eða nýtt hjartadrep (metið af klínískri nefnd (blinded Clinical Events Committee)) innan 30 daga frá slembivalinu. Hjartadrep má skilgreina sem, án einkenna með hækkað CK-MB eða nýja Q-bylgju.

Míðað við lyfleysu, þá dró eptifibatíð gefið sem 180/2,0 marktækt úr tíðni meginendapunktatilvika (tafla 1); þetta þýðir að í 15 tilfellum af hverjum 1000 sjúklingum sem fengu meðferð, var komið í veg fyrir meginendapunktstilvik:

Tafla 1: Dánartíðni/CEC-metið hjartadrep (slembiúrtaksrannsókn)

Tími	Lyfleysa	Eptifibatíð	p-gildi
30 dagar	743/4.697 (15,8%)	667/4.680 (1,3%)	0,034 ^a

a: Kí-kvaðratpróf Pearson á mismuninum á milli lyfleysu og eptifibatíðs.

Niðurstöður varðandi meginendapunktinn má einkum rekja til þess að hjartadrep kemur fyrir. Snemma í meðferðinni (innan fyrstu 72–96 klukkustunda) kom í ljós að tíðni meginendapunktstilvika var minni hjá sjúklingum í eptifibatíðmeðferð og þessi fækkun hélst í 6 mánuði á eftir, án nokkurra marktækra áhrifa á dánartíðni.

Þeir sjúklingar sem hafa mestan hag af eptifibatíðmeðferð eru þeir sem eru í mikilli hættu að fá hjartadrep fyrstu 3–4 dagana eftir byrjun á bráðri hjartaöng. Samkvæmt faraldsfræðilegri könnun, hefur verið hægt að tengja hærri tíðni hjarta- og æðasjúkdóma við vissa þætti, t.d.:

- aldur
- aukinn hjartsláttarhraði eða hækkaðan blóðþrýsting
- viðvarandi eða endurtekna blóðþurrð
- marktæka breytingu á ECG (einkum afbrigðilegur ST-geiri)
- hækkun á hjartaensímum eða merkigenum (t.d. CK-MB, troponins) og
- hjartabilun

PURSUIT-rannsóknin var gerð á þeim tíma þegar hefðbundin meðferð bráðra kransæðasjúkdóma var öðruvísi en hún er í dag, hvað varðar notkun blóðflögu ADP-viðtakahemla (P2Y12) og stoðneta í kransæðar.

ESPRIT-rannsóknin

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) var tvíblind, slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu (n=2,064) á kransæðavíkkun, sem ekki var aðkallandi, með kransæðastoðneti.

Allir sjúklingarnir fengu hefðbundna umönnun og fengu ýmist lyfleysu eða eptifibatíð (tveir 180 míkróg/kg hleðsluskammtar og stöðugt innrennsli þar til þeir útskrifuðust af sjúkrahúsinu eða að hámarki í 18–24 klukkustundir).

Fyrsti skammturinn var gefinn samtímis innrennslinu rétt fyrir kransæðavíkkunina og fylgt eftir með öðrum skammti 10 mínútum eftir þann fyrsta. Hraði innrennslisins var 2 míkróg/kg/mín. fyrir sjúklinga sem voru með kreatínín í sermi \leq 175 míkrómól/l, eða 1 míkróg/kg/mín. ef kreatínín í sermi var $>$ 175 og allt að 350 míkrómól/l.

Í eptifibatíðarmi rannsóknarinnar fengu nánast allir sjúklinganna aspirín (99,7 %) og 98,1 % fengu tíenópýridín (klópídógrél 95,4 % og tíklópídín 2,7 %). Daginn sem kransæðaútvíkkun fór fram, áður en hollegnum var komið fyrir, fengu 53,2 % tíenópýridín (klópídógrél 52,7 %; tíklópídín 0,5 %) – að mestu sem hleðsluskammt (300 mg eða meira). Fjöldi í lyfleysuarmi sem fékk þessi lyf var svipaður (aspirín 99,7 %, klópídógrél 95,9 %, tíklópídín 2,6 %).

Í ESPRIT-rannsókninni var notaður einfaldur skammtur af heparíni meðan á kransæðavíkkunni stóð, sem samanstóð af 60 einingar/kg byrjunarskammti og var markmiðið að halda ACT í 200–300 sekúndum meðan á aðgerðinni stóð. Meginendapunktur rannsóknarinnar voru andlát, hjartadrep, bráð endurbloðvæðing (UTVR) og segavarnandi bráðmeðferð með GP-IIb/IIIa-hemli innan 48 klukkustunda eftir slembivalið.

Hjartadrep var greint samkvæmt CK-MB-meginrannsóknarviðmiðum. Til að þessi sjúkdómsgreining standist verða að minnsta kosti tvö CK-MB-gildi að vera ≥ 3 x eðlileg efri mörk, innan 24 klukkustunda frá kransæðavíkkun, þess vegna var ekki þörf á gildingunni með CEC. Einnig var hægt að greina hjartadrep eftir CEC-mat á skýrslu rannsóknaraðila.

Greining meginendapunkts [fjörgildur endapunktur sem samanstóð af andláti, hjartadrepi, bráðri endurbliðvæðingu og segavarnandi bráðameðferð við 48 klukkustundir] sýndi 37 % hlutfallslega og 3,9 % afdráttarlausa minnkun hjá eptifibatíðhópnum (6,6 % tilfelli á móti 10,5 %, $p=0,0015$). Niðurstöður við meginendapunkt má að mestu rekja til fækkunar tilfella ensímhjartadrepa, skilgreint sem tilfelli af snemmhækkun á hjartaensímum eftir kransæðavíkkun (80 af hverjum 92 hjartadrepstilfellum í lyfleysuhópnum á móti 47 af hverjum 56 tilfellum í eptifibatíðhópnum). Klínískt mikilvægi slíkra ensímhjartadrepa er ennþá umdeilt.

Einnig kom fram svipuð minnkun fyrir 2 afleiðda endapunkta við mat eftir 30 daga: þrígildur endapunktur sem samanstóð af andláti, hjartadrepi og bráðri endurbliðvæðingu og öflugri endapunktur sem samanstóð af andláti og hjartadrepi.

Lækkun tíðni endapunktstífella hjá sjúklingum sem fengu eptifibatíð kom í ljós snemma í meðferðinni. Enginn aukinn hagur var í framhaldinu, í allt að eitt ár.

Lenging blæðingartímans

Allt að 5 föld aukning verður á blæðingartíma eftir hleðsluskammt og innrennsli eptifibatíðs. Aukningin er auðveldlega afturkræf með því að stöðva innrennslið og fer blæðingartíminn niður að grunnlínu á u.þ.b. 6 (2-8) klukkustundum. Þegar eptifibatíð er gefið eitt sér hefur það engin mælanleg áhrif á prótrombín tímann eða virkan hlutfallslegan trombólást tíma.

EARLY-ACS-rannsóknin

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var rannsókn á hefðbundinni snemmbúinni gjöf eptifibatíðs, í samanburði við lyfleysu (með síðbúinni notkun eptifibatíðs á þræðingastofunni eftir þörfum), notað ásamt segavarnarlyfjum (asetýlsalisýlsýru, ósundurgreindu heparíni, bívalírúdíni, fondaparínuxi eða heparíni með lágan sameindapunga), hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (NSTE ACS) í verulegri hættu. Sjúklingar áttu að gangast undir inngrípsaðgerð, sem frekari meðferð eftir að hafa fengið rannsóknarlyf í 12 til 96 klst. Sjúklingar gátu verið meðhöndlaðir með lyfjum, sendir áfram í kransæðahjáveituaðgerð (CABG) eða gengist undir kransæðavíkkun (PCI). Ólíkt samþykktum skömmtum í Evrópusambandinu, var í rannsókninni notaður tvöfaldur hleðsluskammtur (bolus) af rannsóknarlyfinu (með 10 mínútna millibili) fyrir innrennslið.

Hefðbundin snemmbúin notkun eptifibatíðs hjá þessum NSTE-ACS-sjúklingum sem voru í verulegri hættu, fengu kjörmeðferð og gengust undir inngríp, leiddi ekki til tölfræðilega marktækrar lækkunar á samsetta endapunktinum, tíðni dauðsfalla, hjartadreps, endurtekinnar blóðþurrðar sem krefst bráðrar hjáveituaðgerðar (RI-UR) og segavarnandi bráðameðferðar innan 96 klst. samanborið við meðferðaráætlun sem fól í sér síðbúna notkun eptifibatíðs eftir þörfum (9,3% hjá sjúklingum sem fengu eptifibatíð snemma á móti 10,0% hjá sjúklingum við síðbúna notkun eptifibatíðs eftir þörfum; líkindahlutfall=0,920; 95% CI=0,802-1,055; $p=0,234$). Verulegar/lífshættulegar blæðingar (GUSTO) voru sjaldgæfar og sambærilegar hjá báðum meðferðarhópum (0,8%). Miðlungsmiklar eða verulegar/lífshættulegar blæðingar (GUSTO) komu marktækt oftar fyrir hjá þeim sem reglulega var gefið eptifibatíð snemma (7,4% samanborið við 5,0% hjá hópnum sem fékk eptifibatíð seinna eftir þörfum; $p < 0,001$). Svipaður munur kom fram fyrir verulegar blæðingar (TIMI) (118 [2,5%] við hefðbundna snemmbúna notkun á móti 83 [1,8%] við síðbúna notkun eftir þörfum; $p=0,016$).

Ekki var sýnt fram á neinn tölfræðilega marktækan árangur við hefðbundna snemmbúna notkun eptifibatíðs hjá þeim undirhópi sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfjum eða meðan á lyfjameðferðartímabili fyrir kransæðavíkkun eða hjáveituaðgerð stóð.

Í eftirágreiningu á EARLY-ACS-rannsókninni gefur mat á áhættu og ávinningi af skammtalækkun hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi ekki fullnægjandi niðurstöðu. Tíðni

meginendapunkturtilvika var 11,9% hjá sjúklingum sem fengu lækkaðan skammt (1 míkróg/kg/mín.) samanborið við 11,2% hjá sjúklingum sem fengu hefðbundinn skammt (2 míkróg/kg/mín.) þegar eptifibatíð var gefið snemma ($p=0,81$). Þegar eptifibatíð var gefið seinna eftir þörfum, var tíðni tilvika 10% hjá sjúklingum sem fengu lækkaðan skammt samanborið við 11,5% hjá sjúklingum sem fengu venjulegan skammt ($p=0,61$). Verulegar blæðingar (TIMI) komu fram hjá 2,7% sjúklinga sem fengu lækkaðan skammt (1 míkróg/kg/mín.) samanborið við 4,2% sjúklinga sem fengu venjulegan skammt (2 míkróg/kg/mín.) þegar eptifibatíð var gefið snemma ($p=0,36$). Með gjöf eptifibatíðs seinna eftir þörfum var tíðni verulegra blæðinga (TIMI) hjá sjúklingum sem fengu lækkaðan skammt 1,4% samanborið við 2,0% hjá sjúklingum sem fengu venjulegan skammt ($p=0,54$). Enginn greinilegur munur kom fram á tíðni verulegra blæðinga (GUSTO).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf eptifibatíðs eru línuleg og skammtaháð fyrir hleðsluskammta á bilinu 90-250 míkróg/kg og innrennslis hraða frá 0,5-3,0 míkróg/kg/mín.

Dreifing

Fyrir innrennsli sem er 2,0 míkróg/kg/mín. er plasmaþéttni eptifibatíðs við jafnvægi á bilinu 1,5 til 2,2 míkróg/ml hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma. Þessi plasmaþéttni næst fljótt þegar innrennsli hefst með 180 míkróg/kg skammti.

Umbrot

Próteinbinding í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 25%. Í sama rannsóknarhópi var helmingunartími í plasma u.þ.b. 2,5 klukkustundir, plasmaúthreinsun 55-80 ml/kg/klst. og dreifingarrúmmálið u.þ.b. 185-260 ml/kg.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum er nýrnaútskilnaður talinn vera u.þ.b. 50% af heildarútskilnaði lyfsins; u.þ.b. 50% þess skilst út í óbreyttu formi. Hjá sjúklingum með miðlungs eða mjög mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín), minnkar útskilnaður eptifibatíðs um u.þ.b. 50% og plasmaþéttni við jafnvægi u.þ.b. tvöfaldast.

Engar formlegar lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á milliverkunum hafa farið fram. Í lyfjahvarfafræðilegri hóprannsókn voru þó engar vísbendingar um lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við notkun eptifibatíðs samhliða eftirfarandi lyfjum: amlódípín, atenólól, atrópín, captópríl, cefazólín, díazepam, dígoxín, díltíazem, dífenhýdramín, enalapríl, fentanýl, fúrósemíð, heparín, lídókaín, lísínópríl, metóprólól, mídazólám, morfín, nítröt, nífedípín og warfarín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar rannsóknir með eptifibatíði fela í sér stakskammtarannsóknir og rannsóknir á endurteknum skömmtum hjá rottum, kanínum og öpum, æxlunarrannsóknir á rottum og kanínum, erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir *in vitro* og *in vivo* og rannsóknir á ertingu, ofnæmi og mótefnavökum. Engin óvænt eituráhrif fyrir lyf með þessa lyfjafræðilegu eiginleika komu í ljós og niðurstöður voru í samræmi við klíníska reynslu, þar sem blæðingartilhneiging var helsta aukaverkunin. Engin eiturverkun á erfðaefni sást með eptifibatíði.

Rannsóknir á áhrifum lyfsins á vansköpun fósturs hafa verið framkvæmdar með stöðugu innrennsli af eptifibatíði hjá ungafullum rottum, í heildarskammti allt að 72 mg/kg/dag (u.þ.b. fjórfaldur ráðlagður dagskammtur fyrir menn miðað við líkamsflatarmál) og ungafullum kanínum í heildarskammti allt að 36 mg/kg/dag (u.þ.b. fjórfaldur ráðlagður dagskammtur fyrir menn miðað við líkamsflatarmál). Þessar rannsóknir sýndu engin merki um að eptifibatíð hafi áhrif á frjósemi eða skaði fóstur. Æxlunarrannsóknir á dýrategundum þar sem eptifibatíð sýnir svipaða lyfjafræðilega verkun eins og í mönnum eru ekki til. Þar af leiðandi eru þessar rannsóknir ekki til þess fallnar að meta eitrunarverkanir eptifibatíðs á æxlun (sjá kafla 4.6).

Krabbameinsvaldandi áhrif eptifibatíðs hafa ekki verið metin í langtímarannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Eptifibatide Accord má ekki blanda saman við fúrósemíð.

Þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar má ekki blanda Eptifibatide Accord saman við önnur lyf en þau sem tilgreind eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eitt 100 ml hettuglas úr gleri af gerð I, með tappa úr bútýlgúmmí og innsiglað með smelluinnsigli úr áli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eðlis- og efnafræðilegar prófanir sýna að Eptifibatide Accord má gefa í bláæðaslöngu með atrópínsúlfati, dóbutamíni, heparíni, lidókaíni, meperidíni, metóprólóli, mídazolami, morfíni, nítróglýseríni, vefjaplasminógenhvata og verapamíli. Eptifibatide Accord er efnis- og eðlisfræðilega samrýmanlegt 0,9 % natríumklóríði til innrennslis og dextrósa 5 % í Normosol R, með eða án kalíumklóríðs í allt að 92 klst þegar það er geymt við 20-25°C. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Normosol R varðandi samsetningu þess.

Fyrir notkun, þarf að athuga innihald hettuglassins. Ekki má nota lyfið ef einhverjar agnir eru í því eða litabreytingar hafa orðið. Ekki er nauðsynlegt að verja Eptifibatide Accord ljósi á meðan á gjöf þess stendur.

Farga skal öllum lyfjaleyfum eftir opnun.

Farga skal öllum lyfjaleyfum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1065/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. janúar 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. september 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Eptifibatide Accord 2 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 2 mg af eptifibatíði.

Eitt hettuglas með 10 ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 20 mg af eptifibatíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 34,5 mg (1,5 mmól) natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eptifibatide Accord er ætlað til notkunar með asetýlsalisýlsýru og ósundurgreindu heparíni.

Eptifibatide Accord er gefið til að koma í veg fyrir snemmkomið hjartadrep hjá fullorðnum með hvíkula hjartaöng eða hjartadrep án Q-bylgju með síðasta brjóstverkjakastinu á undanföllum 24 klukkustundum ásamt breytingum á hjartalínuriti (ECG) og/eða hækkun á hjartaensímum.

Sjúklingar sem líklegastir eru til að hafa gagn af Eptifibatide Accord meðferð eru þeir sem eru í mikilli hættu að fá hjartadrep fyrstu 3-4 dagana eftir byrjunareinkennum um bráða hjartaöng, þar á meðal til dæmis þeir sem þurfa að fara fljótt í kransæðavíkkun (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Þetta lyf er eingöngu ætlað til notkunar á sjúkrahúsum. Sérfræðingar með reynslu í meðferð bráðra kransæðasjúkdómum skulu gefa lyfið.

Eptifibatide Accord stungulyf, lausn verður að nota ásamt Eptifibatide Accord innrennslislyfi, lausn.

Samhliða gjöf heparíns er ráðlögð nema um sé að ræða frábendingu gegn notkun þess svo sem saga um blóðflagnafæð í tengslum við notkun heparíns (sjá „Gjöf heparíns“, kafla 4.4). Eptifibatide Accord er einnig ætlað til notkunar samhliða acetylsalicylsýru, þar sem það er hluti af hefðbundinni meðferð hjá sjúklingum með bráð kransæðaheilkenni, nema um sé að ræða frábendingu gegn notkun þess.

Skammtar

Fullorðnir (≥ 18 ára) með hvíkula hjartaöng (UA) eða hjartadrep án Q-bylgju (NQMI)

Ráðlagður hleðsluskammtur er 180 míkróg/kg líkamsþunga gefin í bláæð eins fljótt og unnt er eftir sjúkdómsgreiningu og fylgt eftir með samfelldu innrennslislyfi af 2 míkróg/kg mín. í allt að

72 klukkustundir eða þar til sjúklingur gengst undir hjáveituaðgerð (bypass) (CABG) eða útskrifast af

sjúkrahúsi (hvort heldur er á undan). Ef gerð er kransæðavíkkun (PCI) um leið og meðferð með eptifibatíði fer fram, skal halda innrennslinu áfram í 20-24 klukkustundir eftir kransæðavíkkun og mesta lagi í 96 klukkustundir samanlagt.

Neyðartilvik eða ef vitað er með fyrirvara um skurðaðgerð

Ef sjúklingur þarf nauðsynlega að fara í hjartauppskurð meðan á eptifibatíðmeðferð stendur, skal stöðva innrennsli strax. Ef vitað er með fyrirvara að sjúklingur þarf að gangast undir aðgerð, skal stöðva eptifibatíðinnrennslið tímanlega svo að starfsemi blóðflagna hafi tíma til að komast í eðlilegt horf.

Skert lifrarstarfsemi

Mjög takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem blóðstorknunin getur verið óeðlileg hjá þeim (sjá kafla 4.3 prótrombíními). Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun $\geq 30 - < 50$ ml/mín), skal gefa 180 míkrog/kg hleðsluskammt í æð og í framhaldi af því 1,0 míkrog/kg/mín. í stöðugu innrennsli á meðan á meðferð stendur. Þessar ráðleggingar eru byggðar á upplýsingum um lyfhrif og lyfjahvörf. Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar geta hins vegar ekki staðfest að þessi breyting á skammti skerði ekki ávinning (sjá kafla 5.1). Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eptifibatíðs hjá börnum yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Eptifibatide Accord má ekki nota til að meðhöndla sjúklinga með eftirfarandi einkennum:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- einkennum um blæðingar í meltingarfærum, áberandi blæðingar úr þvag- eða kynfærum eða aðrar óeðlilegar blæðingar innan síðustu 30 daga
- saga um heilablóðfall innan síðustu 30 daga eða öll fyrri tilfelli um slag vegna blæðinga
- ef vitað er um sjúkdóm í höfði (æxli, afbrigðilegar slag- og bláæðar, slagædagúlpur)
- stóraðgerð eða alvarlega áverka á síðastliðnum 6 vikum
- saga um blæðingasjúkdómshneigð
- blóðflagnafæð (< 100.000 frumur/ mm^3)
- prótrombíními $> 1,2$ föld viðmiðun eða INR $\geq 2,0$
- alvarlegur háþrýstingur (slagbilsþrýstingur > 200 mm Hg eða þanþrýstingur > 110 mm Hg á meðan á háþrýstingslyfjameðferð stendur)
- verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín) eða ef sjúklingur er háður blóðskilun
- klínískt marktæk skerðing á lifrarstarfsemi
- samtímis eða áætluð gjöf annarra glýkóprótein (GP)IIb/IIIahemla til inndælingar

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Eptifibatide Accord er segavarnandi efni sem hindrar samloðun blóðflagna; þess vegna verður að fylgjast vel með sjúklingi m.t.t. blæðinga meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Konur, eldri sjúklingar, sjúklingar með litla líkamsþyngd eða með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 30 - < 50 ml/mín.) geta verið í meiri blæðingarhættu. Fylgjast verður vel með þessum sjúklingum m.t.t. blæðinga.

Aukin hættu á blæðingum getur einnig komið fram hjá sjúklingum sem fá eptifibatíð snemma (t.d. við greiningu) samanborið við að fá lyfið rétt fyrir kransæðavíkkun (PCI), eins og kemur fram í Early-ACS-rannsókninni. Ólíkt samþykktum skömmtum í Evrópusambandinu, fengu allir sjúklingar í þessari rannsókn tvöfaldan hleðsluskammt (bolus) fyrir innrennslið (sjá kafla 5.1).

Blæðing er algengust á þeim stað þar sem sjúklingur er stunginn um húð í slagæð. Athuga þarf vel alla hugsanlega blæðingarstaði (t.d. þar sem æðalegg er komið fyrir, í slagæð, bláæð, eða nálarstungustað, skurðstað, meltingarfæri, þvag- og kynfæri). Athuga þarf einnig aðra hugsanlega blæðingastaði s.s. mið- og úttaugakerfi og bakskinu.

Þar sem Eptifibatide Accord hindrar samloðun blóðflagna, verður að gæta varúðar þegar það er notað með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á starfsemi blóðsins, þar á meðal tíklópídíni, klópídógreli, segaleysandi lyfjum, blóðþynningarlyfjum til inntöku, dextranlausnum, adenósíni, súlfínprázóni, prostasýklíni, bólgueyðandi verkjalyfjum eða dýpýridamóli (sjá kafla 4.5).

Engin reynsla er af notkun eptifibatíðs og heparíns með lágan sameindarþunga.

Læknisfræðileg reynsla af verkun eptifibatíðs er takmörkuð hjá þeim sjúklingum sem almennt er mælt með að gangist undir segaleysandi meðferð (þ.e.a.s. sjúklingum með brátt þverveggjahjartadrep með nýjar vefjameinafræðilegar Q-bylgjur eða hækkaða ST-geira eða vinstra greinrof í ECG). Þess vegna er ekki mælt með notkun Eptifibatide Accord við þær kringumstæður (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal innrennsli Eptifibatide Accord strax ef kemur upp sú staða að nauðsynlegt er að grípa til segaeyðandi aðgerðar eða ef sjúklingur verður í neyðartilfalli að gangast undir hjáveituaðgerð eða kransæðablástur.

Ef til alvarlegra blæðinga kemur sem ekki er ráðið við með þrýstímeðferð, skal strax stöðva Eptifibatide Accord innrennsli og samtímis gjöf ósundurgreinds (unfractionated) heparíns.

Slagæðaaðgerðir

Meðan á meðferð með eptifibatíð stendur verður mikil aukning á blæðingarhraða, einkum frá slagæð í lærlegg, þar sem æðaleggnum er komið fyrir. Tryggið að stungið sé einungis í fremri vegg lærleggsslagæðarinnar. Fjarlægja má æðalegginn þegar storknun blóðsins er orðin eðlileg (þ.e.a.s. storknunartími (ACT) er styttri en 180 sekúndur sem er yfirleitt 2-6 klukkustundum eftir að gjöf heparíns lýkur). Eftir að æðaleggurinn hefur verið fjarlægður, verður að fylgjast vel með og tryggja að blæðingar stöðvist.

Blóðflagnafæð og ónæmissvörun tengd GP IIb/IIIa-hemlum

Eptifibatide Accord hindrar samloðun blóðflagna, en virðist ekki hafa áhrif á líftíma þeirra. Eins og sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum, var tíðni blóðflagnafæðar lág og svipuð hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með eptifibatíði eða lyfleysu. Greint hefur verið frá blóðflagnafæð, þar með talið bráðri alvarlegri blóðflagnafæð við gjöf eptifibatíðs eftir að lyfið kom á markað (sjá kafla 4.8).

Ekki er að fullu ljóst hvernig eptifibatíð getur stuðlað að blóðflagnafæð, hvort sem er fyrir tilstilli ónæmissvörunar og/eða á annan hátt. Meðferð með eptifibatíði var hins vegar tengd mótefnum sem þekkja GP IIb/IIIa tengt eptifibatíði, sem bendir til að verkunarhátturinn sé ónæmissiðlaður. Blóðflagnafæð sem kemur fram eftir fyrstu útsetningu fyrir GP IIb/IIIa-hemli má skýra með þeirri staðreynd að mótefni eru náttúrulega til staðar í sumum heilbrigðum einstaklingum.

Þar sem annað hvort endurtekin útsetning fyrir lyfi sem líkist þáttum sem tengjast GP IIb/IIIa (svo sem abciximabi eða eptifibatíði) eða útsetning fyrir GP IIb/IIIa-hemli í fyrsta sinn getur tengst ónæmismiðluðum blóðflagnafæðarsvörnum, er eftirlit nauðsynlegt, þ.e. gera skal blóðflagnatalningu fyrir meðferð, innan 6 klst. frá gjöf og a.m.k. einu sinni á dag eftir það meðan á meðferð stendur og strax við klínísk merki um óeðlilega blæðingatilhneigingu.

Ef annað hvort staðfest fækkun blóðflagna í $< 100.000/\text{mm}^3$ eða veruleg bráð blóðflagnafæð kemur fram, skal strax íhuga að hætta meðferð með lyfjum sem vitað er, eða grunur leikur á, að hafi áhrif sem valda blóðflagnafæð, þ.m.t. eptifibatíði, heparíni og klópidógreli. Ákvörðun um að hefja gjöf á blóðflögum skal tekin á faglegum grunni með tilliti til hvers einstaklings fyrir sig.

Engar upplýsingar eru til um notkun eptifibatíðs hjá sjúklingum sem áður hafa þjáðst af ónæmismiðlaðri blóðflagnafæð vegna annarra GP IIb/IIIa-hemla, sem gefnir hafa verið í bláæð. Því er ekki mælt með gjöf eptifibatíðs hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ónæmismiðlaða blóðflagnafæð vegna annarra GP IIb/IIIa-hemla, þ.m.t. eptifibatíðs.

Notkun heparíns

Mælt er með gjöf heparíns nema um frábendingar sé að ræða (s.s. saga um blóðflagnafæð sem tengist notkun heparíns).

UA/NQMI: Mælt er með að sjúklingar sem vega ≥ 70 kg fái 5000 eininga hleðsluskammt, fylgt eftir með 1000 eininga/klst. innrennsli. Sjúklingur sem vegur < 70 kg ætti að fá 60 einingar/kg hleðsluskammt, fylgt eftir með 12 eininga/kg/klst. innrennsli. Fylgjast verður með trombóplastímtíma (aPTT) til að halda gildinu á bilinu 50 til 70 sekúndur, ef tíminn fer yfir 70 sekúndur eykst hætta á blæðingu.

Ef kransæðavíkkun (PCI) er gerð í tilfalli UA/NQMI skal mæla storknunartíma (ACT) til að halda gildinu á bilinu 300-350 sekúndur. Hætta skal gjöf heparíns ef ACT fer yfir 300 sekúndur; ekki má gefa það aftur fyrr en ACT fer niður fyrir 300 sekúndur.

Eftirlit með rannsóknarniðurstöðum

Áður en til innrennslis Eptifibatide Accord kemur, er mælt með að rannsaka eftirfarandi þætti til að sjá hvort starfsemi blóðsins er eðlileg: prótrombínítmann (PT) og virkan hlutfallslegan prótrombín tíma (aPTT), kreatínín í blóði, fjölda blóðflagna, blóðrauða og blóðkornaskil. Mælingu á blóðrauða, blóðkornaskil og talningu á blóðflögum á að gera innan 6 klukkustunda eftir að meðferð hefst og að minnsta kosti einu sinni á dag eftir það meðan á meðferð stendur (eða oftast ef grunur leikur á verulegri lækun). Ef blóðflagnafjöldi fer undir $100.000/\text{mm}^3$, verður að framkvæma frekari blóðflagnatalningu til að útiloka sýndarblóðflagnafæð. Stöðva verður gjöf ósundurgreinds heparíns. Mæla verðir storknunartíma hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun.

Natríum

Lyfið inniheldur 34,5 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Warfarín og dípýridamól

Eptifibatíð virtist ekki auka hættuna á meiri- eða minniháttar blæðingum þegar það var notað samtímis warfaríni og dípýridamóli. Blæðingarhætta virtist ekki aukast hjá sjúklingum í meðferð með eptifibatíði, sem höfðu prótrombín-tímann $> 14,5$ sekúndur og fengu warfarín samtímis.

Eptifibatíð og segaleysandi lyf

Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun eptifibatíðs hjá sjúklingum sem eru á segaleysandi lyfjum. Engin einhlít ummerki voru um að eptifibatíð yki hættuna á meiri- eða minniháttar blæðingum í sambandi við plasmínógen-vefjahvata, hvorki í rannsóknum á kransæðavíkkun eða bráðu hjartadrepri. Eptifibatíð virtist auka blæðingarhættuna þegar það var gefið með streptókínasa í rannsóknum á bráðu

hjartadrepi. Samsetning minnkaðs skammts af tenekteplase og eptifibatíð samanborið við lyfleysu og eptifibatíð dró marktækt úr hættu á bæði meiri- og minniháttar blæðingum við samtímis gjöf í rannsóknnum á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Í rannsóknnum á bráðu hjartadrepi þar sem 181 sjúklingur tók þátt, var eptifibatíð (meðferðaráætlun með hleðsluskammt allt að 180 míkróg/kg, fylgt eftir með innrennsli allt að 2 míkróg/kg/mín. í allt að 72 klukkustundir) gefið samtímis streptókínasa (1,5 milljón einingar á hverjar 60 mínútur). Við mesta innrennslisþráðann sem rannsakaður var (1,3 míkróg/kg/mín. og 2,0 míkróg/kg/mín.), var hægt að tengja eptifibatíð við aukna blæðingartilhneigingu og blóðgjöf miðað við þegar streptókínasi var gefinn einn og sér.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun eptifibatíðs á meðgöngu.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum um áhrif lyfsins á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki skal nota Eptifibatide Accord á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort eptifibatíð skilst út í brjóstamjólk. Því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eptifibatíðs á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við þar sem Eptifibatide Accord er eingöngu ætlað til notkunar fyrir sjúklinga á sjúkrahúsum.

4.8 Aukaverkanir

Meirihluti aukaverkana sem komið hafa fram hjá sjúklingum í meðferð með eptifibatíði tengdust oftast blæðingum eða aukaverkunum á hjarta og æðakerfi sem eru algengar hjá þessum sjúklingahópi.

Klínískar rannsóknir

Upplýsingar um tíðni aukaverkana komu m.a. úr tveimur III. stigs klínískum rannsóknnum (PURSUIT og ESPRIT). Þessum rannsóknnum er lýst stuttlega hér á eftir.

PURSUIT: Þetta var slembað, tvíblint mat á verkun og öryggi eptifibatíðs með samanburði við lyfleysu til að lækka dánartíðni og tíðni (endurkomu) hjartadreps hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-bylgju.

ESPRIT: Þetta var tvíblind, fjölsetra, slembuð rannsókn með samhliða hópum og samanburð við lyfleysu til að leggja mat á öryggi og verkun meðferðar með eptifibatíði hjá sjúklingum sem fara í kransæðavíkkun (PCI) með innsetningu stoðnets í skipulagðri (non-emergent) aðgerð.

Í PURSUIT var upplýsingum um aukaverkanir með eða án blæðinga safnað frá útskrift af sjúkrahúsi að komu eftir 30 daga. Í ESPRIT var greint frá blæðingartilvikum eftir 48 klst. og aukaverkunum án blæðinga eftir 30 daga. Þótt TIMI-áhættumat (Thrombolysis in Myocardial Infarction) hafi verið notað til að flokka tíðni meiri- og minniháttar blæðinga bæði í PURSUIT og ESPRIT rannsóknunum var upplýsingunum úr PURSUIT safnað innan 30 daga á meðan upplýsingar úr ESPRIT takmörkuðust við

tilvik innan 48 klst. eða útskrift, eftir því hvort var á undan.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Þetta er tíðni allra aukaverkana sem greint var frá án þess að tekið sé tillit til tíðni hjá lyfleysu. Fyrir hverja aukaverkun sem upplýsingar liggja fyrir um bæði frá PURSUIT og ESPRIT, er valin hæsta tíðni sem greint var frá við tíðniflokkunina.

Athugið að ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband fyrir allar aukaverkanirnar.

Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blæðingar (meiri- og minniháttar blæðingar þ.m.t. á stungustað í lærleggsslagæð, CABG-tengdar, í meltingarfærum, þvag- og kynfærum, bakskinu (retroperitoneal), innan höfuðkúpu, blóðuppköst, blóðmiga, í munn/munnholi, lækun blóðrauða/blóðkornaskila og fleiri).
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð.
Taugakerfi	
Sjaldgæfar	Blóðþurrð í heila.
Hjarta	
Algengar	Hjartastopp, sleglatif, sleglahraðtaktur, blóðríkishjartabilun, gáttaleglarof, gáttatif.
Æðar	
Algengar	Lost, lágþrýstingur, bláæðarbólga.

Hjartastopp, blóðríkishjartabilun, gáttatif, lágþrýstingur og lost sem algengt var að kæmi fram í PURSUIT-rannsókninni, voru tilvik er tengdust hinum undirliggjandi sjúkdómi.

Gjöf eptifibatíðs tengist aukningu meiri- og minniháttar blæðinga flokkuðum eftir staðli TIMI-rannsóknarhópsins. Við ráðlagða skammta, sem gefnir voru í PURSUIT-rannsókninni þar sem tæplega 11.000 sjúklingar tóku þátt, voru blæðingar algengasti fylgikvilli sem kom fram meðan á eptifibatíðmeðferð stóð. Algengustu blæðingarvandamálin voru tengd aðgerðum á hjartaæðum (tengd hjáveituaðgerð (CABG) eða á stungustað í lærleggsslagæð).

Minniháttar blæðing var skilgreind í PURSUIT-rannsókninni sem óvænt þétt blóðmiga, óvænt blóðuppköst, mælanlegt blóðleysi með lækun blóðrauða um meira en 3 g/dl eða lækun blóðrauða um meira en 4 g/dl án sjáanlegs blæðingarstaðar. Við meðferð með eptifibatíði í þessari rannsókn voru minniháttar blæðingar mjög algengur fylgikvilli ($> 1/10$ eða 13,1% fyrir eptifibatíð á móti 7,6% fyrir lyfleysu). Blæðingar komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu heparín um leið og þeir gengust undir kransæðavíkkun, þegar storknunartíminn fór yfir 350 sekúndur (sjá kafla 4.4, notkun heparíns).

Meiriháttar blæðing var skilgreind í PURSUIT-rannsókninni sem annað hvort blæðing innan höfuðkúpu eða lækun blóðrauða um meira en 5 g/dl. Meiriháttar blæðingar voru einnig mjög algengar og kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu eptifibatíð ($> 1/10$ eða 10,8%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu (9,3%) í PURSUIT-rannsókninni, en voru óalgengar hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fóru ekki í hjáveituaðgerð (CABG) innan 30 daga frá skráningu í rannsóknina. Hjá sjúklingum sem fóru í hjáveituaðgerð jók eptifibatíð ekki tíðni blæðinga í samanburði við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í undirhópi sjúklinga sem gengust undir kransæðavíkkun var algengt að meiriháttar blæðing kæmi fram, hjá 9,7% sjúklinga sem fengu eptifibatíð og 4,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Tíðni alvarlegra eða lífshættulegra blæðinga með eptifibatíði var 1,9% samanborið við 1,1% með lyfleysu. Þörf fyrir blóðgjafir jókst dálítið við eptifibatíð meðferð (11,8% á móti 9,3% fyrir lyfleysu).

Breytingar sem verða meðan á eptifibatíðmeðferð stendur eru vegna lyfjafræðilegrar verkunar lyfsins, þ.e.a.s. hindrunar á samloðun blóðflagna. Þess vegna eru breytingar á rannsóknargildum sem tengjast blæðingum (t.d. blæðingartími), algengar og fyrirsjáanlegar. Enginn augljós munur sást á milli sjúklinga sem fengu eptifibatíð eða lyfleysu varðandi lifrarstarfsemi (SGOT/AST, SGPT/ALT,

bílírúbín, alkalískur fosfatasi), eða nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi, þvagefni í blóði).

Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir	Lífshættulegar blæðingar (flestar tengdust kvillum í mið- eða úttaugakerfinu: blæðingar í heila eða innan höfuðkúpu); blæðing í lungum, bráð alvarleg blóðflagnafæð, margúll.
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir	Bráðaofnæmi.
Húð og undirhúð	
Koma örsjaldan fyrir	Útbrot, aukaverkanir á stungustað eins og ofsakláði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Mjög takmörkuð reynsla er af ofskömmun eptifibatíðs hjá mönnum. Engin merki voru um alvarlegar aukaverkanir sem tengdust of stórum skammti gefnum af slysi, hröðu innrennsli eða stórum uppsöfnuðum skammti. Í PURSUIT-rannsókninni, voru 9 sjúklingar sem fengu til inndælingar og/eða sem innrennsli, skammta sem voru meira en tvöfaldir ráðlagðir skammtar, einnig voru í rannsókninni sjúklingar sem var hægt að staðfesta að fengið höfðu of stóran skammt. Ekki kom fram mikil blæðing hjá þessum sjúklingum, þó að einn sjúklingur sem fór í hjáveituaðgerð hefði fengið miðlungsmiklar blæðingar. Enginn sjúklingur fékk heilablæðingu.

Hugsanlega gæti ofskömmun eptifibatíðs leitt til blæðinga. Vegna stutts helmingunartíma og hraðs útskilnaðar, er unnt að stöðva verkun eptifibatíðs fljótt með því að stöðva innrennslið. Þess vegna er ólíklegt að grípa þurfi til blóðskilunar þó unnt sé að losna við eptifibatíð úr líkamanum á þann hátt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnalyf (sem hindra samloðun blóðflagna önnur en heparín).

ATC-flokkur: B01AC16

Verkunarháttur

Eptifibatíð, samtengdur heptapeptíðhringur sem inniheldur sex amínósýrur, þar á meðal eitt cysteinamíð og eina merkaptóprópiónýl (desamini cysteinyl)-leif, er blóðflöguhemill og tilheyrir flokki svonefndra RGD (arginín-glýcín, aspartat)-herma.

Eptifibatíð hindrar samloðun blóðflagna afturkræft með því að koma í veg fyrir bindingu fibrínógens, von Willebrand-storkuþáttar og annarra sameinda sem tengjast við glýkóprótein (GP)-IIb/IIIa-viðtaka.

Lyfhrif

Eptifibatíð hindrar samloðun blóðflagna og eru áhrifin háð skömmum og styrk lyfsins eins og kemur fram í blóðflagnasamloðun *ex vivo* með notkun adenosine difosfats (ADP) og annarra agonista sem valda samloðun blóðflagna. Árangur af eptifibatíði kemur strax fram eftir gjöf 180 míkrog/kg hleðsluskammts í æð. Þegar meðferð er fylgt eftir með 2,0 míkrog/kg/mín. stöðugu innrennsli veldur

meðferðin > 80 % hindrun á ADP-hvatti blóðflagnasamloðun *ex vivo*, við eðlilegan kalkstyrk, í meira en 80 % sjúklinga.

Hindrun á samloðun blóðflagna var auðveldlega afturkræf að grunnlínu (> 50 % blóðflagnasamloðun) 4 klukkustundum eftir að stöðugt innrennsli af 2 míkróg/kg/mín. var stöðvað. Mælingar á ADP-hvatti blóðflagnasamloðun *ex vivo* við eðlilegan kalkstyrk (D-fenýlalanýl-L-própýl-L-arginín-klórómetýlketon storkuvari) hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng og hjartadrep án Q-bylgju sýndu styrkháða hindrun þar sem IC₅₀ (50 % hindrunarstyrkur) var u.þ.b. 550 ng/ml og IC₈₀ (80 % hindrunarstyrkur) var u.þ.b. 1100 ng/ml.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi hindrun á samloðun blóðflagna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) náðist 100% hindrun 24 klst. eftir gjöf 2 míkróg/kg/mín. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín) sem fengu 1 míkróg/kg/mín., náðist 80% hindrun hjá meira en 80% sjúklinga eftir 24 klst.

Klínísk verkun og öryggi

PURSUIT-rannsóknin

PURSUIT-rannsóknin er mjög mikilvæg rannsókn á hvikulli hjartaöng (UA) og hjartadrep í Q-bylgju (NQMI). Þessi rannsókn sem var tvíblind, slembiröðuð með samanburði við lyfleysu var framkvæmd á 10.948 sjúklingum með hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-bylgju frá 726 mismunandi rannsóknarstöðum í 27 löndum. Sjúklingar gátu einungis tekið þátt í rannsókninni ef þeir höfðu orðið fyrir blóðþurrð (≥ 10 mín.) í hvíld innan 24 klukkustunda og höfðu:

- annað hvort breytingu á ST-geiranum: ST-lækkun > 0,5 mm á minna en 30 mínútum eða viðvarandi ST-hækkun > 0,5 mm og þarfnast ekki endurgegnflæðismeðferðar eða segaleysandi lyfja, T-bylgju umsnúning (> 1mm).
- eða hækkað CK-MB.

Sjúklingar fengu ýmist lyfleysu, 180 míkróg/kg hleðsluskammt af eptifibatíð fylgt eftir með 2 míkróg/kg/mín. innrennsli (180/2,0), eða 180 míkróg/kg hleðsluskammt af eptifibatíð fylgt eftir með 1,3 míkróg/kg/mín. innrennsli (180/1,3).

Sjúklingar fengu innrennslið þar til þeir útskrifuðust af sjúkrahúsinu, þar til hjáveituaðgerð var framkvæmd eða í allt að 72 klukkustundir, eftir því hvað varð fyrst. Ef kransæðavíkkun var framkvæmd, var eptifibatíðinnrennslinu haldið áfram í 24 klukkustundir eftir aðgerðina, þannig að innrennslið gat varað samtals í allt að 96 klukkustundir.

Lyfjagjöfin var stöðvuð hjá 180/1,3 hópnum eftir bráðabirgðagreiningu, eins og fyrirskipað var í aðferðarlýsingunni, þegar virku hóparnir tveir virtust hafa svipaða blæðingartíðni.

Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir samkvæmt því sem venja var á hverjum og einum rannsóknarstað. Tíðni æðamyndatöku, kransæðavíkkunar og hjáveituaðgerðar var því mjög mismunandi eftir stöðum og löndum. Af þeim sjúklingum sem tóku þátt í PURSUIT-rannsókninni voru 13 % sem fóru í kransæðavíkkun meðan á innrennsli eptifibatíðs stóð, en u.þ.b. 50 % þeirra fengu kransæðastoðnet; 87 % sjúklinganna voru meðhöndlaðir með lyfjum (án kransæðavíkkunar meðan á eptifibatíðinnrennsli stóð).

Yfirgnæfandi fjöldi sjúklinga fékk asetýlsalisýlsýru (75-325 mg einu sinni á dag).

Samkvæmt læknisráði var gefið ósundurgreint heparín í æð eða undir húð, yfirleitt sem 5000 eininga skammtur í æð, fylgt eftir með stöðugu innrennsli af 1000 einingum á klukkustund. Mælt var með að ná prótombíntímanum (aPTT) í 50-70 sekúndur. Alls fóru 1250 sjúklingar í kransæðavíkkun innan við 72 klukkustundum eftir slembivalið, en í þeim tilfellum fengu þeir ósundurgreint heparín í æð til að halda storknunartímanum í 300-350 sekúndum.

Meginendapunktur rannsóknarinnar var andlát af einhverjum orsökum eða nýtt hjartadrep (metið af klínískri nefnd (blinded Clinical Events Committee)) innan 30 daga frá slembivalinu. Hjartadrep má

skilgreina sem, án einkenna með hækkað CK-MB eða nýja Q-bylgju.

Míðað við lyfleysu, þá dró eptifibatíð gefið sem 180/2,0 marktækt úr tíðni meginendapunktatilvika (tafla 1); þetta þýðir að í 15 tilfellum af hverjum 1000 sjúklingum sem fengu meðferð, var komið í veg fyrir meginendapunktstilvik:

Tafla 1: Dánartíðni/CEC-metið hjartadrep (slembiúrtaksrannsókn)

Tími	Lyfleysa	Eptifibatíð	p-gildi
30 dagar	743/4.697 (15,8%)	667/4.680 (1,3%)	0,034 ^a

a: Kí-kvaðratpróf Pearson á mismuninum á milli lyfleysu og eptifibatíðs.

Niðurstöður varðandi meginendapunktinn má einkum rekja til þess að hjartadrep kemur fyrir. Snemma í meðferðinni (innan fyrstu 72 –96 klukkustunda) kom í ljós að tíðni meginendapunktstilvika var minni hjá sjúklingum í eptifibatíðmeðferð og þessi fækkun hélst í 6 mánuði á eftir, án nokkurra marktækra áhrifa á dánartíðni.

Þeir sjúklingar sem hafa mestan hag af eptifibatíðmeðferð eru þeir sem eru í mikilli hættu að fá hjartadrep fyrstu 3-4 dagana eftir byrjun á bráðri hjartaöng. Samkvæmt faraldsfræðilegri könnun, hefur verið hægt að tengja hærri tíðni hjarta- og æðasjúkdóma við vissa þætti, t.d.:

- aldur
- aukinn hjartsláttarhraða eða hækkaðan blóðþrýsting
- viðvarandi eða endurtekna blóðþurrð
- marktæka breytingu á ECG (einkum afbrigðilegur ST-geiri)
- hækun á hjartaensímum eða merkigenum (t.d. CK-MB, troponins) og
- hjartabilun

PURSUIT rannsóknin var gerð á þeim tíma þegar hefðbundin meðferð bráðra kransæðasjúkdóma var öðruvísi en hún er í dag, hvað varðar notkun blóðflögu ADP-viðtakahemla (P2Y12) og stoðneta í kransæðar.

ESPRIT-rannsóknin

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) var tvíblind, slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu (n=2,064) á kransæðavíkkun, sem ekki var aðkallandi, með kransæðastoðneti.

Allir sjúklingarnir fengu hefðbundna umönnun og fengu ýmist lyfleysu eða eptifibatíð (tveir 180 míkróg/kg hleðsluskammtar og stöðugt innrennsli þar til þeir útskrifuðust af sjúkrahúsinu eða að hámarki í 18-24 klukkustundir).

Fyrsti skammturinn var gefinn samtímis innrennslinu rétt fyrir kransæðavíkkunina og fylgt eftir með öðrum skammti 10 mínútum eftir þann fyrsta. Hraði innrennslisins var 2 míkróg/kg/mín. fyrir sjúklinga sem voru með kreatínín í sermi \leq 175 míkrómól/l, eða 1 míkróg/kg/mín. ef kreatínín í sermi var $>$ 175 og allt að 350 míkrómól/l.

Í eptifibatíðarmi rannsóknarinnar fengu nánast allir sjúklinganna aspirín (99,7 %) og 98,1 % fengu tíenópýridín (klópídógrell 95,4 % og tíklópídín 2,7 %). Daginn sem kransæðaútvíkkun fór fram, áður en hollegnum var komið fyrir, fengu 53,2 % tíenópýridín (klópídógrell 52,7 %; tíklópídín 0,5 %) – að mestu sem hleðsluskammt (300 mg eða meira). Fjöldi í lyfleysuarmi sem fékk þessi lyf var svipaður (aspirín 99,7 %, klópídógrell 95,9 %, tíklópídín 2,6 %).

Í ESPRIT-rannsókninni var notaður einfaldur skammtur af heparíni meðan á kransæðavíkkunni stóð, sem samanstóð af 60 einingar/kg byrjunarskammti og var markmiðið að halda ACT í 200-300 sekúndum meðan á aðgerðinni stóð. Meginendapunktur rannsóknarinnar voru andlát, hjartadrep,

bráð endurbliðvæðing (UTVR) og segavarnandi bráðameðferð með GP-IIb/IIIa-hemli innan 48 klukkustunda eftir slemmbivalíð.

Hjartadrep var greint samkvæmt CK-MB-meginrannsóknarviðmiðum. Til að þessi sjúkdómsgreining standist verða að minnsta kosti tvö CK-MB-gildi að vera $\geq 3 \times$ eðlileg efri mörk, innan 24 klukkustunda frá kransæðavíkkun, þess vegna var ekki þörf á gildingu með CEC. Einnig var hægt að greina hjartadrep eftir CEC-mati á skýrslu rannsóknaraðila.

Greining meginendapunkts [fjörgildur endapunktur sem samanstóð af andláti, hjartadrepi, bráðri endurbliðvæðingu og segavarnandi bráðameðferð við 48 klukkustundir] sýndi 37 % hlutfallslega og 3,9 % afdráttarlausu minnkun hjá eptifibatíðhópnum (6,6 % tilfelli á móti 10,5 %, $p=0,0015$). Niðurstöður við meginendapunkt má að mestu rekja til fækkunar tilfella ensímhjartadrepa, skilgreint sem tilfelli af snemmhækkun á hjartaensímum eftir kransæðavíkkun (80 af hverjum 92 hjartadrepstilfellum í lyfleysuhópnum á móti 47 af hverjum 56 tilfellum í eptifibatíðhópnum). Klínískt mikilvægi slíkra ensímhjartadrepa er ennþá umdeilt.

Einnig kom fram svipuð minnkun fyrir 2 afleidda endapunkta við mat eftir 30 daga: þrígildur endapunktur sem samanstóð af andláti, hjartadrepi og bráðri endurbliðvæðingu, og öflugri endapunktur sem samanstóð af andláti og hjartadrepi.

Lækkuð tíðni endapunktstilfella hjá sjúklingum sem fengu eptifibatíð kom í ljós snemma í meðferðinni. Engin aukin hagur var í framhaldinu, í allt að eitt ár.

Lenging blæðingartímans

Allt að 5 föld aukning verður á blæðingartíma eftir hleðsluskammt og innrennsli eptifibatíðs. Aukningin er auðveldlega afturkræf með því að stöðva innrennslið og fer blæðingartíminn niður að grunnlínu á u.þ.b. 6 (2-8) klukkustundum. Þegar eptifibatíð er gefið eitt sér hefur það engin mælanleg áhrif á prótombíntímann eða virkan hlutfallslegan tromboplastíntíma.

EARLY-ACS-rannsóknin

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var rannsókn á hefðbundinni snemmbúinni gjöf eptifibatíðs, í samanburði við lyfleysu (með síðbúinni notkun eptifibatíðs á þræðingarstofunni eftir þörfum), notað ásamt segavarnarlyfjum (asetýlsalisýlsýru, ósundurgreindu heparíni, bívalírúdíni, fondaparínuxi eða heparíni með lágan sameindapunga), hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (NSTE ACS) í verulegri hættu. Sjúklingar áttu að gangast undir inngrípaðgerð, sem frekari meðferð eftir að hafa fengið rannsóknarlyf í 12 til 96 klst. Sjúklingar gátu verið meðhöndlaðir með lyfjum, sendir áfram í kransæðahjáveituaðgerð (CABG) eða gengist undir kransæðavíkkun (PCI). Ólíkt samþykktum skömmtum í Evrópusambandinu, var í rannsókninni notaður tvöfaldur hleðsluskammtur (bolus) af rannsóknarlyfinu (með 10 mínútna millibili) fyrir innrennslið.

Hefðbundin snemmbúin notkun eptifibatíðs hjá þessum NSTE-ACS-sjúklingum sem voru í verulegri hættu, fengu kjörmeðferð og gengust undir inngríp, leiddi ekki til tölfræðilega marktækrar lækkunar á samsetta endapunktinum, tíðni dauðsfalla, hjartadreps, endurtekinnar blóðþurrðar sem krefst bráðrar hjáveituaðgerðar (RI-UR) og segavarnandi bráðameðferðar innan 96 klst. samanborið við meðferðaráætlun sem fól í sér síðbúna notkun eptifibatíðs eftir þörfum (9,3% hjá sjúklingum sem fengu eptifibatíð snemma á móti 10,0% hjá sjúklingum við síðbúna notkun eptifibatíðs eftir þörfum; líkindahlutfall=0,920; 95% CI=0,802-1,055; $p=0,234$). Verulegar/lífshættulegar blæðingar (GUSTO) voru sjaldgæfar og sambærilegar hjá báðum meðferðarhópum (0,8%). Miðlungsmiklar eða verulegar/lífshættulegar blæðingar (GUSTO) komu marktækt oftar fyrir hjá þeim sem reglulega var gefið eptifibatíð snemma (7,4% samanborið við 5,0% hjá hópnum sem fékk eptifibatíð seinna eftir þörfum; $p < 0,001$). Svipaður munur kom fram fyrir verulegar blæðingar (TIMI) (118 [2,5%] við hefðbundna snemmbúna notkun á móti 83 [1,8%] við síðbúna notkun eftir þörfum; $p=0,016$).

Ekki var sýnt fram á neinn tölfræðilega marktækan árangur við hefðbundna snemmbúna notkun eptifibatíðs hjá þeim undirhópi sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfjum eða meðan á lyfjameðferðartímabili fyrir kransæðavíkkun eða hjáveituaðgerð stóð.

Í eftirágreiðingu á EARLY-ACS-rannsókninni gefur mat á áhættu og ávinningi af skammtalækkun hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi ekki fullnægjandi niðurstöðu. Tíðni meginendapunkturtilvika var 11,9% hjá sjúklingum sem fengu lækkaðan skammt (1 mÍkróg/kg/mín.) samanborið við 11,2% hjá sjúklingum sem fengu hefðbundinn skammt (2 mÍkróg/kg/mín.) þegar eptifibatíð var gefið snemma ($p=0,81$). Þegar eptifibatíð var gefið seinna eftir þörfum, var tíðni tilvika 10% hjá sjúklingum sem fengu lækkaðan skammt samanborið við 11,5% hjá sjúklingum sem fengu venjulegan skammt ($p=0,61$). Verulegar blæðingar (TIMI) komu fram hjá 2,7% sjúklinga sem fengu lækkaðan skammt (1 mÍkróg/kg/mín.) samanborið við 4,2% sjúklinga sem fengu venjulegan skammt 2 mÍkróg/kg/mín.) þegar eptifibatíð var gefið snemma ($p=0,36$). Með gjöf eptifibatíðs seinna eftir þörfum var tíðni verulegra blæðinga (TIMI) hjá sjúklingum sem fengu lækkaðan skammt 1,4% samanborið við 2,0% hjá sjúklingum sem fengu venjulegan skammt ($p=0,54$). Enginn greinilegur munur kom fram á tíðni verulegra blæðinga (GUSTO).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf eptifibatíðs eru línuleg og skammtaháð fyrir hleðsluskammta á bilinu 90-250 mÍkróg/kg og innrennslisraða frá 0,5-3,0 mÍkróg/kg/mín.

Dreifing

Fyrir innrennsli sem er 2,0 mÍkróg/kg/mín. er plasmabéttni eptifibatíðs við jafnvægi á bilinu 1,5 til 2,2 mÍkróg/ml hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma. Þessi plasmabéttni næst fljótt þegar innrennsli hefst með 180 mÍkróg/kg skammti.

Umbrot

Próteinbinding í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 25 %. Í sama rannsóknarhópi var helmingunartími í plasma u.þ.b. 2,5 klukkustundir, plasmaúthreinsun 55-80 ml/kg/klst. og dreifingarrúmmálið u.þ.b. 185-260 ml/kg.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum er nýrnaútskilnaður talinn vera u.þ.b. 50 % af heildarútskilnaði lyfsins; u.þ.b. 50 % þess skilst út í óbreyttu formi. Hjá sjúklingum með miðlungs eða mjög mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 50ml/mín), minnkar útskilnaður eptifibatíðs um u.þ.b. 50% og plasmabéttni við jafnvægi u.þ.b. tvöfaldast.

Engar formlegar lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á milliverkunum hafa farið fram. Í lyfjahvarfafræðilegri hóprannsókn voru þó engar vísbendingar um lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við notkun eptifibatíðs samhliða eftirfarandi lyfjum: amlódípín, atenólól, atrópín, captópríl, cefazólín, díazepam, dígoxín, díltíazem, dífenhýDRAMÍN, enalapríl, fentanýl, fúrósemíð, heparín, líDókain, lísinópríl, metóprólól, mÍdazólám, morfín, nítröt, nífedípín og warfarín.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegar rannsóknir með eptifabitíði fela í sér stakskammtarannsóknir og rannsóknir á endurteknum skömmtum hjá rottum, kanínum og öpum, æxlunarrannsóknir á rottum og kanínum, erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir *in vitro* og *in vivo* og rannsóknir á ertingu, ofnæmi og mótefnavökum. Engin óvænt eituráhrif fyrir lyf með þessa lyfjafræðilegu eiginleika komu í ljós og niðurstöður voru í samræmi við klíníska reynslu, þar sem blæðingartilhneiging var helsta aukaverkunin. Engin eiturverkun á erfðaefni sást með eptifibatíði.

Rannsóknir á áhrifum lyfsins á vansköpun fósturs hafa verið framkvæmdar með stöðugu innrennsli af eptifibatíði hjá ungafullum rottum, í heildarskammti allt að 72 mg/kg/dag (u.þ.b. fjórfaldur ráðlagður dagskammtur fyrir menn miðað við líkamsflatarmál) og ungafullum kanínum í heildarskammti allt að 36 mg/kg/dag (u.þ.b. fjórfaldur ráðlagður dagskammtur fyrir menn miðað við líkamsflatarmál). Þessar rannsóknir sýndu engin merki um að eptifibatíð hafi áhrif á frjósemi eða skaði fóstur. Æxlunarrannsóknir á dýrategundum þar sem eptifibatíð sýnir svipaða lyfjafræðilega verkun eins og í

mönnum eru ekki til. Þar af leiðandi eru þessar rannsóknir ekki til þess fallnar að meta eitrunarverkanir eptifibatíðs á æxlun (sjá kafla 4.6).

Krabbameinsvaldandi áhrif eptifibatíðs hafa ekki verið metin í langtímarannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Eptifibatide Accord má ekki blanda saman við fúrósemíð.

Þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar má ekki blanda Eptifibatide Accord saman við önnur lyf en þau sem tilgreind eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eitt 10 ml hettuglas úr gleri af gerð I, með tappa úr bútýlgúmmí og innsiglað með smelluinnsigli úr áli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eðlis- og efnafræðilegar prófanir sýna að Eptifibatide Accord má gefa í bláæðaslöngu með atrópínsúlfati, dóbutamíni, heparíni, lidókaíni, meperidíni, metóprólóli, mídazólami, morfíni, nítróglýseríni, vefjaplastmínógenhvata og verapamíli. Eptifibatide Accord er efnis- og eðlisfræðilega samrýmanlegt 0,9 % natríumklóríði til innrennslis og dextrósa 5 % í Normosol R, með eða án kalíumklóríðs í allt að 92 klst þegar það er geymt við 20-25°C. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Normosol R varðandi samsetningu þess.

Fyrir notkun, þarf að athuga innihald hettuglassins. Ekki má nota lyfið ef einhverjar agnir eru í því eða litabreytingar hafa orðið. Ekki er nauðsynlegt að verja Eptifibatide Accord ljósi á meðan á gjöf þess stendur.

Farga skal öllum lyfjaleyfum eftir opnun.

Farga skal öllum lyfjaleyfum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1065/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. janúar 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. september 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágþörmun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml innrennslislyf, lausn
eptifibatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 0,75 mg af eptifibatíði.

Eitt 100 ml hettuglas inniheldur 75 mg af eptifibatíði.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

1 hettuglas með 100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1065/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN fyrir 100 ml hettuglas

1. HEITI LYFS

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 100 ml hettuglas inniheldur 75 mg af eptifibatíði.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1065/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Eptifibatide Accord 2 mg/ml stungulyf, lausn
eptifibatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 2 mg af eptifibatíði.

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 20 mg af eptifibatíði.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas með 10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1065/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIDI fyrir 10 ml hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eptifibatide Accord 2 mg/ml stungulyf, lausn eptifibatíð

Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/10 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml innrennslislyf, lausn eptifibatíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða sjúkrahúslyfjafraeðings eða hjúkrunarfraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða sjúkrahúslyfjafraeðing eða hjúkrunarfraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eptifibatide Accord og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Eptifibatide Accord
3. Hvernig nota á Eptifibatide Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eptifibatide Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eptifibatide Accord og við hverju það er notað

Eptifibatide Accord hindrar samloðun blóðflagna. Það þýðir að það stuðlar að því að hindra myndun blóðtappa.

Það er ætlað fullorðnum með staðfesta alvarlega kransæðabilun, sem lýsir sér í óvæntum og nýtilkomnum brjóstverkjum með afbrigðilegu hjartalínuriti og líffræðilegum breytingum. Það er yfirleitt gefið ásamt aspiríni og ósundurgreindu heparíni.

2. Áður en þú færð Eptifibatide Accord

Ekki má nota Eptifibatide Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eptifibatíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur nýlega haft blæðingar frá maga, smáþörmum, blöðru eða öðrum líffærum, t.d. ef óeðlilegt blóð hefur verið í hægðum eða þvagi (fyrir utan tíðablóð) síðastliðna 30 daga.
- ef þú hefur fengið heilablóðfall á síðastliðnum 30 dögum eða einhvers konar slag vegna blæðinga (læknir verður einnig að hafa vitnesku um ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið slag).
- ef þú hefur fengið heilaæxli eða eitthvað annað sem hefur áhrif á æðarnar kringum heilann.
- ef þú hefur verið í meiriháttar uppskurði eða fengið mikla áverka á síðastliðnum 6 vikum.
- ef þú ert með eða hefur verið með blæðingavandamál.
- ef þú ert með eða hefur verið með blóðstorknunarvandamál eða lágt hlutfall blóðflagna.
- ef þú ert með eða hefur verið með háþrýsting (of háan blóðþrýsting).
- ef þú ert með eða hefur verið með alvarleg nýrna- eða lifrarvandamál.
- ef þú hefur verið meðhöndlaður með öðru lyfi af sömu gerð og Eptifibatide Accord.

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið einhverja af þessum sjúkdómum. Leitið til læknisins eða sjúkrahúslyfjafraeðings eða hjúkrunarfraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Eptifibatide Accord er ráðlagt eingöngu fyrir fullorðna sjúklinga, sem liggja inni á hjartadeild sjúkrahúss.
- Eptifibatide Accord er ekki ætlað til notkunar fyrir börn eða unglunga yngri en 18 ára.

- Fyrir eða meðan á Eptifibatide Accord-meðferð stendur, munu verða teknar blóðprufur öryggisins vegna til að koma í veg fyrir óæskilegar blæðingar.
- Meðan á Eptifibatide Accord-meðferð stendur mun verða fylgst vel með sjúklingi m.t.t. óvenjulegra eða óvæntra blæðinga.

Leitið ráða hjá læknum, sjúkrahúslyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Eptifibatide Accord er notað.

Notkun annarra lyfja samhliða Eptifibatide Accord

Til að koma í veg fyrir hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf, verður að láta lækinn eða sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sérstaklega:

- blóðþynnningarlyf (til inntöku) eða
- lyf sem hindra myndun blóðtappa, þ.m.t. warfarín, dípýridamól, tíklópídín, aspirín (nema þau sem þú færð sem hluta af Eptifibatide Accord-meðferðinni).

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Notkun Eptifibatide Accord er yfirleitt ekki ráðlögð á meðgöngu. Láttu lækinn vita ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið það eða ráðgerir að eignast barn. Læknirinn mun meta ávinninginn fyrir þig af notkun Eptifibatide Accord á meðgöngu í samanburði við áhættuna fyrir barnið.

Ef þú ert með barn á brjósti skal hætta brjóstagiöfinni meðan á meðferð stendur.

Eptifibatide Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 172 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 8,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord er gefið í æð með beinni inndælingu sem er fylgt eftir með innrennsli (sídreypi). Skammtur lyfsins fer eftir líkamsþyngd sjúklings. Ráðlagður skammtur er 180 míkróg/kg gefinn sem hleðsluskammtur (hröð inngjöf í æð), og fylgt eftir með innrennsli (sídreypi) á 2 míkróg/kg/mín. í allt að 72 klukkustundir. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm gæti þurft að minnka innrennslisskammtinn niður í 1 míkróg/kg/mín.

Ef æðaútvíkkun (PCI) er framkvæmd á sjúklingi meðan á Eptifibatide Accord meðferð stendur, má gefa lyfið í æð í allt að 96 klukkustundir.

Einnig verður að gefa sjúklingi aspirín og heparín (ef það er ekki frábending í þínu tilviki).

Leitið til læknisins eða sjúkrahúslyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- minniháttar eða meiriháttar blæðingar (t.d. blóð í þvagi, blóð í saur, blóðug uppköst eða blæðingar við skurðaðgerðir).
- blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna).

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- bláæðabólga.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- fækkun blóðflagna (blóðkorn sem eru nauðsynleg fyrir blóðstorknun).
- minnkað blóðflæði til heilans.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- alvarleg blæðing (til dæmis blæðing í kviðarholi, í heila eða í lungum).
- banvæn blæðing.
- alvarleg fækkun blóðflagna (blóðkorn nauðsynleg fyrir blóðstorknun).
- húðútbrot (svo sem ofsakláði).
- skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Ef vart verður við merki um blæðingu skal gera læknum eða sjúkrahúslyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi strax viðvart. Örsjaldan kemur það fyrir að blæðing hafi orðið alvarleg og hafi jafnvel leitt til dauða. Öryggisráðstafanir til að koma í veg fyrir að slíkt gerist eru m.a. blóðrannsóknir og gaumgæfilegt eftirlit þess heilbrigðisstarfsfólks sem annast sjúklinginn.

Ef vart verður við alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofsakláða, skal láta lækni eða sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita samstundis.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram hjá sjúklingum sem þurfa þessa meðferð tengjast sjúkdómnum sem verið er að meðhöndla, svo sem hraður eða óreglulegur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur, lost eða hjartastopp.

Tilkynning aukaverkana

Látid læknum, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eptifibatide Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir (EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki er þó nauðsynlegt að verja Eptifibatide Accord gegn ljósi meðan það er gefið.

Áður en lyfið er notað verður að athuga vel innihald hettuglassins.

Ekki má nota Eptifibatide Accord ef agnir eru til staðar eða ef litabreytingar hafa orðið.

Farga skal öllum lyfjaleifum eftir notkun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá sjúkrahúslyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eptifibatide Accord inniheldur

- Virka efnið er eptifibatíð.
- **Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml:** Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 0,75 mg af eptifibatíði. Eitt hettuglas með 100 ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 75 mg af eptifibatíði.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Eptifibatide Accord og pakkningastærðir

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml innrennslislyf, lausn: 100 ml hettuglas, pakkning með 1 hettuglasi.

Eptifibatide Accord 0.75 mg/ml: Tær, litlaus lausnin er í 100 ml glerhettuglasi, sem er lokað með bútýlgúmmítappa og innsiglað með smelluinnsigli úr áli.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/YYYY}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Eptifibatide Accord 2 mg/ml stungulyf, lausn eptifibatíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða sjúkrahúslyfjafraeðings eða hjúkrunarfraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða sjúkrahúslyfjafraeðing eða hjúkrunarfraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eptifibatide Accord og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Eptifibatide Accord
3. Hvernig nota á Eptifibatide Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eptifibatide Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eptifibatide Accord og við hverju það er notað

Eptifibatide Accord hindrar samloðun blóðflagna. Það þýðir að það stuðlar að því að hindra myndun blóðtappa.

Það er ætlað fullorðnum með staðfesta alvarlega kransæðabilun, sem lýsir sér í óvæntum og nýtilkomnum brjóstverkjum með afbrigðilegu hjartalínuriti og líffræðilegum breytingum. Það er yfirleitt gefið ásamt aspiríni og ósundurgreindu heparíni.

2. Áður en þú færð Eptifibatide Accord

Ekki má nota Eptifibatide Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eptifibatíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur nýlega haft blæðingar frá maga, smáþörmum, blöðru eða öðrum líffærum, t.d. ef óeðlilegt blóð hefur verið í hægðum eða þvagi (fyrir utan tíðablóð) síðastliðna 30 daga.
- ef þú hefur fengið heilablóðfall á síðastliðnum 30 dögum eða einhvers konar slag vegna blæðinga (læknir verður einnig að hafa vitnesku um ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið slag).
- ef þú hefur fengið heilaæxli eða eitthvað annað sem hefur áhrif á æðarnar kringum heilann.
- ef þú hefur verið í meiriháttar uppskurði eða fengið mikla áverka á síðastliðnum 6 vikum.
- ef þú ert með eða hefur verið með blæðingavandamál.
- ef þú ert með eða hefur verið með blóðstorknunarvandamál eða lágt hlutfall blóðflagna.
- ef þú ert með eða hefur verið með háþrýsting (of háan blóðþrýsting).
- ef þú ert með eða hefur verið með alvarleg nýrna- eða lifrarvandamál.
- ef þú hefur verið meðhöndlaður með öðru lyfi af sömu gerð og Eptifibatide Accord.

Láttu lækninn vita ef þú hefur fengið einhverja af þessum sjúkdómum. Leitið til læknisins eða sjúkrahúslyfjafraeðings eða hjúkrunarfraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Eptifibatide Accord er ráðlagt eingöngu fyrir fullorðna sjúklinga, sem liggja inni á hjartadeild sjúkrahúss.
- Eptifibatide Accord er ekki ætlað til notkunar fyrir börn eða unglunga yngri en 18 ára.

- Fyrir eða meðan á Eptifibatide Accord-meðferð stendur, munu verða teknar blóðprufur öryggisins vegna til að koma í veg fyrir óæskilegar blæðingar.
- Meðan á Eptifibatide Accord-meðferð stendur mun verða fylgst vel með sjúklingi m.t.t. óvenjulegra eða óvæntra blæðinga.

Leitið ráða hjá læknum, sjúkrahúslyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Eptifibatide Accord er notað.

Notkun annarra lyfja samhliða Eptifibatide Accord

Til að koma í veg fyrir hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf, verður að láta lækinn eða sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sérstaklega:

- blóðþynnningarlyf (til inntöku) eða
- lyf sem hindra myndun blóðtappa, þ.m.t. warfarín, dípýridamól, tíklópídín, aspirín (nema þau sem þú færð sem hluta af Eptifibatide Accord-meðferðinni).

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Notkun Eptifibatide Accord er yfirleitt ekki ráðlögð á meðgöngu. Láttu lækinn vita ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið það eða ráðgerir að eignast barn. Læknirinn mun meta ávinninginn fyrir þig af notkun Eptifibatide Accord á meðgöngu í samanburði við áhættuna fyrir barnið.

Ef þú ert með barn á brjósti skal hætta brjóstagiöfinni meðan á meðferð stendur.

Eptifibatide Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 34,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord er gefið í æð með beinni inndælingu sem er fylgt eftir með innrennsli (sídreypi). Skammtur lyfsins fer eftir líkamsþyngd sjúklings. Ráðlagður skammtur er 180 míkróg/kg gefinn sem hleðsluskammtur (hröð inngjöf í æð), og fylgt eftir með innrennsli (sídreypi) á 2 míkróg/kg/mín. í allt að 72 klukkustundir. Ef þú ert með nýrnasjúkdóm gæti þurft að minnka innrennslisskammtinn niður í 1 míkróg/kg/mín.

Ef æðaútvíkkun (PCI) er framkvæmd á sjúklingi meðan á Eptifibatide Accord meðferð stendur, má gefa lyfið í æð í allt að 96 klukkustundir.

Einnig verður að gefa sjúklingi aspirín og heparín (ef það er ekki frábending í þínu tilviki).

Leitið til læknisins eða sjúkrahúslyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- minniháttar eða meiriháttar blæðingar, (t.d. blóð í þvagi, blóð í saur, blóðug uppköst eða blæðingar við skurðaðgerðir).
- blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna).

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- bláæðabólga.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- fækkun blóðflagna (blóðkorn sem eru nauðsynleg fyrir blóðstorknun).
- minnkað blóðflæði til heilans.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- alvarleg blæðing (til dæmis blæðing í kviðarholi, í heila eða í lungum).
- banvæn blæðing.
- alvarleg fækkun blóðflagna (blóðkorn nauðsynleg fyrir blóðstorknun).
- húðútbrot (svo sem ofsakláði).
- skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Ef vart verður við merki um blæðingu skal gera læknum eða sjúkrahúslyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi strax viðvart. Örsjaldan kemur það fyrir að blæðing hafi orðið alvarleg og hafi jafnvel leitt til dauða. Öryggisráðstafanir til að koma í veg fyrir að slíkt gerist eru m.a. blóðrannsóknir og gaumgæfilegt eftirlit þess heilbrigðisstarfsfólks sem annast sjúklinginn.

Ef vart verður við alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofsakláða, skal láta lækni eða sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita samstundis.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram hjá sjúklingum sem þurfa þessa meðferð tengjast sjúkdómnum sem verið er að meðhöndla, svo sem hraður eða óreglulegur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur, lost eða hjartastopp.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eptifibatide Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki er þó nauðsynlegt að verja Eptifibatide Accord ljósi meðan það er gefið.

Áður en lyfið er notað verður að athuga vel innihald hettuglassins.

Ekki má nota Eptifibatide Accord ef agnir eru til staðar eða ef litabreytingar hafa orðið.

Farga skal öllum lyfjaleifum eftir notkun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá sjúkrahúslyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eptifibatide Accord inniheldur

- Virka efnið er eptifibatíð.
Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Hver ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 2 mg af eptifibatíði. Eitt hettuglas með 10 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 20 mg af eptifibatíði.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Eptifibatide Accord og pakkningastærðir

Eptifibatide Accord 2 mg/ml stungulyf, lausn: 10 ml hettuglas, pakkning með 1 hettuglasi.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Tær, litlaus lausnin er í 10 ml glerhettuglasi, sem er lokað með bütýlgúmmítappa og innsiglað með smelluinnsigli úr áli.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/YYYY}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.