

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml, infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml infusjonsvæske inneholder 0,75 mg eptifibatid.

Et hetteglass med 100 ml infusjonsvæske inneholder 75 mg eptifibatid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 172 mg (7,5 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eptifibatide Accord er ment å brukes sammen med acetylsalisylsyre og ufraksjonert heparin.

Eptifibatide Accord er indisert til forebygging av tidlig myokardinfarkt hos voksne med ustabil angina (UA) eller non-Q-myokardinfarkt (NQMI) med siste episode av brystmerter i løpet av de siste 24 timer og med elektrokardiogram (EKG)-forandringer og/eller forhøyede hjertezymer.

De pasienter som mest sannsynlig har nytte av Eptifibatide Accord-behandling er de med høy risiko for å utvikle myokardinfarkt i løpet av de første 3-4 dagene etter at de akutte anginasymptomene startet, inklusive for eksempel de pasienter som mest sannsynlig vil gjennomgå en tidlig PTCA (Perkutan transluminal koronar angioplastikk) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette preparatet skal kun brukes i sykehus. Det bør administreres av spesialister med erfaring i behandling av akutte koronarsyndromer.

Eptifibatide Accord infusjonsvæske, oppløsning, skal brukes sammen med Eptifibatide Accord injeksjonsvæske, oppløsning.

Samtidig administrering av heparin er anbefalt, med mindre dette er kontraindisert av grunner som tidligere trombocytopeni i forbindelse med bruk av heparin (se 'Bruk av heparin' i avsnitt 4.4). Eptifibatide Accord er også beregnet for samtidig bruk med acetylsalicylsyre. Dette er del av standard behandlingen av pasienter med akutt koronarsyndrom, med mindre bruk av preparatet er kontraindisert.

Dosering

Voksne (≥18 år) med ustabil angina(UA) eller non-Q-myokardinfarkt(NQMI):

Anbefalt dosering er 180 mikrogram/kg gitt som en intravenøs bolusdose så raskt som mulig etter at diagnosen er stilt, etterfulgt av 2 mikrogram/kg/minutt som kontinuerlig infusjon i opptil 72 timer, inntil påbegynnelse av bypasskirurgi på koronararterie (CABG), eller utskrivning fra sykehus (det som inntreffer først). Dersom perkutan koronarintervensjon (PCI) gjennomføres i løpet av behandlingen med eptifibatid, skal infusjonen fortsette i 20-24 timer etter PCI, med maksimum 96 timer sammenlagt behandlingstid.

Akutt eller semielektivt inngrep

Dersom pasienten trenger akutt eller øyeblikkelig hjertekirurgi i løpet av behandlingen med eptifibatid må infusjonen avbrytes umiddelbart. Dersom pasienten trenger semielektiv kirurgi, avbrytes infusjonen med eptifibatid på et hensiktsmessig tidspunkt som tillater normalisering av blodplatefunksjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Erfaringer hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er svært begrenset. Gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon da koagulasjonen kan være påvirket (se pkt 4.3, protrombintid). Det er kontraindisert hos pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/min) gis en intravenøs bolusdose på 180 mikrogram/kg etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 1,0 mikrogram/kg/min så lenge behandlingen varer. Denne anbefalingen er basert på farmakodynamiske og farmakokinetiske data. Tilgjengelig klinisk erfaring kan imidlertid ikke bekrefte at denne dosejusteringen gir en vedvarende fordel (se pkt. 5.1). Bruk hos pasienter med mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert (se pkt 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eptifibatid hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

For instruksjoner om fortykning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Eptifibatide Accord skal ikke benyttes til behandling av pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet under pkt. 6.1.
- gastrointestinal blødning, stor urogenital blødning eller andre aktive, unormale blødninger de siste 30 dagene før behandling
- slaganamnese i løpet av de siste 30 dagene eller gjennomgått hjerneblødning
- kjente tilfeller av intrakraniell sykdom (neoplasmer, arteriovenøs malformasjon, aneurisme)
- omfattende kirurgi eller traume de siste 6 ukene
- tidligere blødningsdiatase
- trombocytopeni (< 100000 celler/ mm^3)
- protrombintid $> 1,2$ ganger kontrollverdien eller International Normalized Ratio (INR) $\geq 2,0$
- alvorlig hypertensjon (systolisk blodtrykk > 200 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 110 mmHg under antihypertensiv behandling)
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller behov for nyredialyse
- klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon
- samtidig eller planlagt parenteral behandling med annen glykoprotein (GP) IIb/IIIa-hemmer

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning

Eptifibatide Accord er et antitrombotisk middel som virker ved å hemme blodplateaggregasjon, og pasienten bør derfor overvåkes nøye under behandlingen med hensyn på tegn til blødninger (se pkt. 4.8). Kvinner, eldre og pasienter med lav kroppsvekt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/min) kan ha en økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med hensyn til blødninger.

En økt risiko for blødning kan observeres hos pasienter som mottar tidlig administrering av eptifibatid (f.eks. ved diagnose) sammenlignet med en umiddelbar administrering før PCI som observert i Early-ACS studien. I motsetning til godkjent dosering i EU, fikk alle pasientene i denne studien en dobbel bolusinjeksjon før infusjon (se pkt 5.1).

Blødning er vanligst ved det arterielle innstikksstedet hos pasienter som gjennomgår perkutane arterielle prosedyrer. Alle potensielle blødningssteder, f. eks. innføringspunkter for katetre, arterielle, venøse, eller nålestikkpunkter, "cutdown"-steder, samt gastrointestinale og urogenitale områder, må overvåkes nøye. Også andre potensielle blødningssteder, slik som det sentrale og perifere nervesystem samt retroperitoneale områder, må overvåkes nøye.

Ettersom Eptifibatide Accord hemmer blodplateaggregasjon, må forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre legemidler som påvirker hemostasen, inkludert tiklopidin, klopidogrel, trombolytika, perorale antikoagulantia, dekstranløsninger, adenosin, sulfapyrazon, prostacyklin, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller dipyridamol (se pkt. 4.5).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av eptifibatid sammen med lavmolekylære hepariner.

Det foreligger kun begrenset terapeutisk erfaring med bruk av eptifibatid hos pasienter hvor generell trombolytisk behandling er indisert (f.eks. akutt transmural myokardinfarkt med ny patologisk Q-takk eller forhøyede ST-segmenter eller venstre grenblokk ved EKG). Bruk av Eptifibatide Accord ved slike tilstander anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Infusjonen med Eptifibatide Accord bør avsluttes umiddelbart dersom omstendighetene nødvendiggjør trombolytisk behandling eller dersom pasienten må gjennomgå en akutt CABG-operasjon eller trenger en intraaortisk ballongpumpe.

Dersom det inntreffer alvorlig blødning som ikke lar seg kontrollere med trykk, må infusjonen med Eptifibatide Accord og samtidig administrasjon av ufraksjonert heparin avbrytes umiddelbart.

Arterielle prosedyrer

Under behandling med eptifibatid er det en signifikant økning i blødningstilfeller, spesielt i lårarterieområdet hvor kateterhylsen settes inn. Vær nøye med kun å stikke i lårarteriens fremre vegg. Arteriehylser kan fjernes når koagulasjonen er normalisert (f.eks. når aktivert koagulasjonstid (ACT) er mindre enn 180 sekunder (vanligvis 2-6 timer etter at heparin er seponert)). Når innsettingshylsen er fjernet, må man sørge for grundig hemostase under nøye overvåkning.

Trombocytopeni og immunogenisitet relatert til GP IIb/IIIa inhibitorer

Eptifibatide Accord hemmer blodplateaggregasjon, men synes ikke å påvirke blodplatenes viabilitet. I kliniske studier ble det vist at forekomsten av trombocytopeni var lav og lik hos pasienter behandlet med eptifibatid og placebo. Trombocytopeni, inklusive akutt uttalt trombocytopeni, er sett ved administrasjon av eptifibatid etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Mekanismen for hvordan eptifibatid kan indusere trombocytopeni, enten immun- og/eller ikke-immunmediert, er ikke fullstendig klarlagt. Behandling med eptifibatid var imidlertid assosiert med antistoffer som gjenkjenner GP IIb/IIIa med eptifibatid bundet til seg, noe som tyder på at mekanismen er immunmediert. Trombocytopeni som oppstår etter første eksponering overfor en GP IIb/IIIa inhibitor kan forklares ved tilstedeværelse av antistoffer hos noen individer.

For di både gjentatt eksponering overfor hvilket som helst GP IIb/IIIa ligand-imiterende legemiddel (som abciximab eller eptifibatid), eller førstegangs eksponering overfor en GP IIb/IIIa inhibitor, kan være assosiert med immunmediert trombocytopeni er overvåking nødvendig. For eksempel bør blodplattetall undersøkes før behandling, innen 6 timer etter administrasjon og deretter minst én gang daglig mens behandlingen pågår, samt umiddelbart ved kliniske tegn til uventet blødningstendens.

Dersom pasienten enten får en bekreftet reduksjon av blodplater til $< 100000/\text{mm}^3$ eller det observeres en akutt uttalt trombocytopeni, bør det umiddelbart vurderes seponering av hvert enkelt legemiddel i behandlingen som er kjent eller mistenkt for å indusere trombocytopeni, inkludert eptifibatid, heparin og klopidogrel. Avgjørelsen om å bruke blodplattetransfusjon bør baseres på en klinisk vurdering på individuelt grunnlag.

Det foreligger ingen data for bruk av eptifibatid hos pasienter med tidligere immun-mediert trombocytopeni forårsaket av andre parenterale GP IIb/IIIa inhibitorer. Det anbefales derfor ikke å administrere eptifibatid til pasienter som tidligere har fått immun-mediert trombocytopeni med GP IIb/IIIa inhibitorer, inkludert eptifibatid.

Bruk av heparin

Administrasjon av heparin er anbefalt dersom det ikke foreligger en kontraindikasjon (slik som tidligere trombocytopeni i forbindelse med bruk av heparin).

UA/NQMI: For pasienter som veier ≥ 70 kg anbefales en bolusdose på 5000 enheter etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 1000 enheter/time. Veier pasienten < 70 kg anbefales en bolusdose på 60 enheter/kg etterfulgt av en infusjon på 12 enheter/kg/time. Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) bør monitoreres med sikte på å opprettholde en verdi på mellom 50 og 70 sekunder. Ved verdier over 70 sekunder kan det være økt risiko for blødning.

Dersom PCI gjennomføres i forbindelse med UA/NQMI, skal aktivert koagulasjonstid (ACT) overvåkes med sikte på å holde verdien mellom 300–350 sekunder. Administrering av heparin skal stoppes dersom ACT overstiger 300 sekunder, og skal ikke gjenopptas før ACT faller under 300 sekunder.

Overvåking av laboratorieverdier

Før infusjon av Eptifibatide Accord, anbefales følgende laboratorietester for identifisering av allerede eksisterende hemostatiske avvik: Protrombintid (PT) og aPTT, serumkreatinin, blodplattetall, hemoglobin- og hematokritnivåer. Hemoglobin, hematokrit og blodplattetall skal også overvåkes i løpet av 6 timer etter behandlingsstart og deretter minst én gang daglig så lenge behandlingen pågår (eller oftere dersom verdiene er merkbart redusert). Dersom blodplattetallet faller til verdier under $100000/\text{mm}^3$, skal videre blodplattetelling utføres for å utelukke pseudotrombocytopeni. Avslutt behandling med ufraksjonert heparin. I tillegg skal ACT måles hos pasienter som gjennomgår PCI.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 172 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 8,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin og dipyridamol

Eptifibatid syntes ikke å medføre økt risiko for større eller mindre blødning i forbindelse med samtidig bruk av warfarin eller dipyridamol. Pasienter behandlet med eptifibatid som hadde en protrombintid (PT) $> 14,5$ sekunder, og som samtidig ble behandlet med warfarin, syntes ikke å ha økt blødningsrisiko.

Eptifibatid og trombolytiske legemidler

Det foreligger kun begrensede data på bruk av eptifibatid hos pasienter som behandles med trombolytiske legemidler. Det ble ikke funnet noen entydige holdepunkter for at eptifibatid økte risikoen for større eller mindre blødninger relatert til bruken av vevsplasminogenaktivator, verken

under en PCI eller en akutt myokardinfarktstudie. Eptifibatid syntes imidlertid å øke blødningsrisikoen ved samtidig bruk av streptokinase i en akutt myokardinfarktstudie. Kombinasjonen av redusert dose tenecteplase og eptifibatid, sammenliknet med placebo og eptifibatid, økte risikoen for både større og mindre blødninger ved samtidig administrasjon i en studie av akutte hjerteinfarkt med ST-hevning.

I en akutt myokardinfarktstudie som involverte 181 pasienter ble eptifibatid (gitt som bolusinjeksjon på opptil 180 mikrogram/kg, etterfulgt av en infusjon på opptil 2 mikrogram/kg/min i opptil 72 timer) administrert sammen med streptokinase (1,5 millioner enheter i løpet av 60 minutter). Ved de høyeste infusjonshastighetene (1,3 mikrogram/kg/min og 2,0 mikrogram/kg/min) som ble studert, ble eptifibatid assosiert med en økt forekomst av blødning og transfusjoner sammenliknet med forekomsten når streptokinase ble gitt alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av eptifibatid hos gravide kvinner.

Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og/eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Eptifibatide Accord skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er uvisst om eptifibatid skilles ut i human brystmelk. Det anbefales å avbryte amming i behandlingsperioden.

Fertilitet

Det finnes ingen humane data vedrørende effekten av legemidlet eptifibatid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant siden Eptifibatide Accord kun er tiltenkt pasienter som er innlagt på sykehus.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene, som pasienter behandlet med eptifibatid opplevde, var generelt relatert til blødning eller til kardiovaskulære hendelser som er hyppig forekommende i denne pasientpopulasjonen.

Kliniske studier

Datagrunnlaget for bestemmelse av bivirkningsfrekvens består av to fase III kliniske studier (PURSUIT and ESPRIT). Disse studiene er kort beskrevet nedenfor.

PURSUIT: Randomisert, dobbeltblind studie av effekt og sikkerhet av Eptifibatide Accord versus placebo på reduksjon i mortalitet og myokard (re)infarkt hos pasienter med ustabil angina eller non-Q-wave myokardinfarkt.

ESPRIT: Dobbelblind, multisenter, randomisert parallellgruppe, placebokontrollert studie som evaluerte sikkerhet og effekt av behandling med eptifibatid hos pasienter som skulle gjennomgå planlagt perkutan koronar intervensjon (PCI) med implantasjon av stent.

I PURSUIT ble hendelser med blødninger og ikke-blødninger samlet fra utskrivning fra sykehuset frem til 30-dagers kontroll. I ESPRIT ble hendelser med blødninger rapportert ved 48 timer, og ikke-blødninger rapportert ved 30 dager. Trombolyse i myokard infarkt (TIMI) blødningskriterie ble brukt for å kategorisere nyforekomst av større og mindre blødninger i både PURSUIT og ESPRIT studiene. Data fra PURSUIT ble samlet innen 30 dager, mens data fra ESPRIT var begrenset til hendelser samlet innen 48 timer eller utskrivning, avhengig av hva som forekom først.

Bivirkningene er listet opp etter organklasse og frekvens. Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data Dette er absolutt nyforekomst rapportert, uten hensyn til hendelser i placebogrunder. Hvis data var tilgjengelig fra både PURSUIT og ESPRIT for en gitt uønsket hendelse, ble den høyest rapporterte nyforekomsten brukt til å fastsette frekvens.

Det gjøres oppmerksom på at årsakssammenheng ikke er bestemt for alle uønskede hendelser.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Blødning (større og mindre blødninger inkludert i femoralarterie, CABG-relatert, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakranial, hematemese, hematuri, oral/orofaryngeal, lavere hemaglobin/hematokritt, og annet).
Mindre vanlige	Trombocytopeni.
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Cerebral iskemi.
Hjertesykdommer	
Vanlige	Hjertestans, ventrikkelflimmer, ventrikulær takykardi, kongestiv hjertesvikt, atrioventrikulær blokk, atrieflimmer.
Karsykdommer	
Vanlige	Sjokk, hypotensjon, flebitt.

Hjertestans, kongestiv hjertesvikt, atrieflimmer, hypotensjon, og sjokk, rapportert som vanlige hendelser i PURSUIT studien, er hendelser som er relatert til underliggende sykdom.

Administrasjon av eptifibatid er assosiert med en økning i større og mindre blødninger, som klassifisert i kriteriene til TIMI studiegruppen. Ved anbefalt terapeutisk dosering, som administrert i PURSUIT studien som involverte omtrent 11 000 pasienter, var blødning den vanligste komplikasjonen observert ved behandling med eptifibatid. Den vanligste blødningskomplikasjonen var assosiert med kardiinvasive prosedyrer (CABG (coronary artery bypass grafting)-relatert eller ved tilgangsstedet til femoralarteriene).

En mindre blødning var definert i PURSUIT studien som en spontan synlig hematuri, spontan hematemese, observert blodtap med en reduksjon i hemoglobin på mer enn 3 g/dL, eller en reduksjon i hemoglobin på mer enn 4 g/dL i fravær av et observert blødningssted. Under behandling med eptifibatid i denne studien, var mindre blødning en svært vanlig komplikasjon ($>1/10$, eller 13,1 % for eptifibatid versus 7,6 % for placebo). Hendelser med blødning forekom hyppigere hos pasienter som samtidig ble behandlet med heparin mens de gjennomgikk PCI, når ACT overskred 350 sekunder (se avsnitt 4.4 Bruk av heparin).

Større blødninger ble i PURSUIT studien definert som enten intrakraniell blødning eller en reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på mer enn 5 g/dL. Større blødninger var også svært vanlig, og ble rapportert hyppigere med eptifibatid enn med placebo i PURSUIT studien ($\geq 1/10$ eller 10,8 % versus 9,3 %), men det var sjeldent i de fleste pasientene som ikke gjennomgikk CABG innen 30 dager etter inklusjon i studien. Hos pasienter som gjennomgikk CABG økte ikke nyforekomst av blødning ved bruk av eptifibatid, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo. I subgruppen av pasienter som gjennomgikk PCI, ble større blødning observert som en vanlig bivirkning, hos 9,7 % av eptifibatid-behandlede pasienter versus 4,6 % hos placebo-behandlede pasienter.

Nyforekomsten av alvorlig eller livstruende blødningshendelse med eptifibatid var 1,9 % sammenliknet med 1,1 % med placebo. Behovet for blodtransfusjon var så vidt økt ved eptifibatid-behandling (11,8 % versus 9,3 % med placebo).

Endringer under behandling med eptifibatid ses på bakgrunn av dets kjente farmakologiske virkning, dvs. inhibisjon av plateaggregasjon. Dermed er endringer i laboratoriske parametere assosiert med blødning (f.eks. blødningstid) vanlig og forventet. Ingen tilsynelatende forskjeller i leverfunksjonsverdier (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalisk fosfatase) eller nyrefunksjon

(serumkreatinin, blod-urea-nitrogen) ble observert mellom pasienter behandlet med eptifibatid og placebo.

Erfaring etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært sjeldne	Fatal blødning (de fleste involverte sykdommer i sentral- og perifer nervesystemet: cerebral eller intrakraniell blødning); pulmonal blødning, akutt alvorlig trombocytopeni, hematom.
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Svært sjeldne	Utslett, ubehag på injeksjonsstedet, f.eks urtikaria.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Erfaring fra overdose av eptifibatid hos mennesker er svært begrenset. Det var ingen indikasjoner på alvorlige bivirkninger assosiert med administrering av høye bolusdoser ved uhell, ved rask infusjon rapportert som overdosering eller høye kumulative doser. I PURSUIT-studien var det 9 pasienter som fikk bolusdoser og/eller infusjonsdoser som var mer enn dobbelt så høye som anbefalt dose, eller som ble identifisert av utprøver som mottaker av en overdose. Det forekom ingen kraftige blødninger hos noen av disse pasientene, selv om en pasient som gjennomgikk CABG ble rapportert å ha en moderat blødning. Ingen pasienter opplevde intrakraniell blødning.

En overdose av eptifibatid kan potensielt forårsake blødninger. På grunn av preparatets korte halveringstid og raske clearance, kan aktiviteten av eptifibatid raskt kontrolleres ved å stoppe infusjonen. Til tross for at eptifibatid er dialyserbar, er det derfor trolig lite behov for dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler (hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusive heparin), ATC-kode: B01AC16.

Virkningsmekanisme

Eptifibatid, et syntetisk syklisk heptapeptid inneholdende seks aminosyrer, inklusive en cysteinamid-gruppe og en merkaptopropionyl-gruppe (desaminocysteinyll), er en inhibitor av blodplateaggregasjon som tilhører gruppen RGD-mimetika (arginin-glysin-aspartat).

Eptifibatid hemmer blodplateaggregasjonen reversibelt ved å hindre binding av fibrinogen, von Willebrands faktor og andre adhesive ligander til glykoprotein (GP)IIb/IIIa reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Eptifibatid gir en dose- og konsentrasjonsavhengig hemming av blodplateaggregasjonen, demonstrert gjennom *ex vivo* blodplateaggregasjon, hvor adenosindifosfat (ADP) og andre agonister ble brukt for å indusere blodplateaggregasjon. Effekten av eptifibatid sees umiddelbart etter en intravenøs bolusdose på 180 mikrogram/kg. Når denne bolusdosen etterfølges av en kontinuerlig infusjon på

2,0 mikrogram/kg/min, gir dette regimet, ved fysiologisk kalsiumkonsentrasjon, en > 80 % inhibering av ADP-indusert *ex vivo* blodplateaggregasjon hos over 80 % av pasientene.

Blodplateaggregasjonen ble raskt reversert, med en tilbakevending av blodplatefunksjon mot grunnverdi (> 50 % blodplateaggregasjon) 4 timer etter seponering av en kontinuerlig infusjon på 2,0 mikrogram/kg/min. Måling av ADP-indusert *ex vivo* blodplateaggregasjon ved fysiologiske kalsiumkonsentrasjoner (Dfenylalanyl-L-prolyl-L-arginin-klormetylketon antikoagulans) hos pasienter med ustabil angina og non-Q-myokardinfarkt, viste en konsentrasjonsavhengig inhibering med IC₅₀ (50 % inhibitorisk konsentrasjon) på ca. 550 ng/ml og en IC₈₀ (80 % inhibitorisk konsentrasjon) på ca. 1100 ng/ml.

Det er begrensede data med hensyn til platehemming hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 - 50 ml/min) var 100 % hemming oppnådd 24 timer etter administrasjon av 2 mikrogram/kg/min. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min) var 80 % hemming oppnådd hos mer enn 80 % av pasientene 24 timer etter administrasjon av 1 mikrogram/kg/min.

Klinisk effekt og sikkerhet

PURSUIT-studien

PURSUIT var en pivotal klinisk studie av ustabil angina (UA)/non-Q-myokardinfarkt (NQMI). Denne studien var en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie og inkluderte 10948 pasienter med UA eller NQMI, fordelt på 726 senter i 27 land.

Pasientene kunne bare inkluderes dersom de hadde hatt hjerteiskemi under hvile (≥ 10 minutter) de foregående 24 timene og hadde:

- enten endringer i ST-segmentet: ST-depresjon > 0,5 mm i mindre enn 30 minutter eller vedvarende ST-stigning > 0,5 mm uten behov for reperfusjonsbehandling eller trombolytisk middel, T-takk-inversjon (> 1 mm)
- eller økt CK-MB

Pasientene ble randomisert til enten placebo, eptifibatid i en bolusdose på 180 mikrogram/kg, etterfulgt av en infusjon på 2,0 mikrogram/kg/minutt (180/2,0), eller eptifibatid i en bolusdose på 180 mikrogram/kg, etterfulgt av en infusjon på 1,3 mikrogram/kg/minutt (180/1,3). Infusjonen varte inntil utskrivning fra sykehus, inntil bypasskirurgi på koronararterie (CABG) eller i opptil 72 timer, avhengig av hva som inntraff først. Dersom PCI ble utført, fortsatte infusjon av eptifibatid i 24 timer etter prosedyren, med total infusjonstid på opptil 96 timer.

Som beskrevet i protokollen ble 180/1,3-armen stanset etter en interimanalyse da de to aktive behandlingsarmene viste seg å ha en lik forekomst av blødning.

Pasientene ble behandlet i henhold til vanlig prosedyre på utprøverstedet; antall angiografi, PCI og CABG varierte derfor mye fra sted til sted og fra land til land. Av pasientene i PURSUIT-studien gjennomgikk 13 % PCI under infusjonen med eptifibatid, hvorav ca. 50 % fikk intrakoronar stent, og 87 % ble behandlet medikamentelt (uten PCI under infusjonen med eptifibatid).

De fleste pasientene fikk acetylsalisylsyre (75–325 mg én gang daglig). Ufraksjonert heparin ble gitt intravenøst eller subkutant etter legens anvisning, vanligst som intravenøs bolusdose på 5000 enheter, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 1000 enheter/time. En målverdi for aPTT på 50–70 sekunder ble anbefalt. Totalt 1250 pasienter gjennomgikk PCI innen 72 timer etter randomisering, i hvert tilfelle ble ufraksjonert heparin gitt intravenøst for å opprettholde aktivert koagulasjonstid (ACT) på 300–350 sekunder.

Studiens primære endepunkt var død av ulike årsaker eller nytt myokardinfarkt (MI) (vurdert av en blindet komité for kliniske hendelser) innen 30 dager etter randomisering. Komponenten MI kunne defineres som asymptomatisk med enzymatisk forhøyning av CK-MB eller ny Q-takk.

Sammenlignet med placebo reduserte eptifibatid, administrert som 180/2,0, forekomsten av primære endepunktshendelser signifikant (Tabell 1). Dette gir ca. 15 unngåtte hendelser per 1000 behandlede pasienter.

Tabell 1. Forekomst av død/CEC-vurdert MI (Gruppe “Behandlet som randomisert”)

Tid	Placebo	Eptifibatid	p-verdi
30 dager	743/4,697 (15,8 %)	667/4,680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearson’s chi-square-test for forskjell mellom placebo og eptifibatid.

Resultatene fra det primære endepunktet ble i prinsippet tilskrevet forekomsten av myokardinfarkt. Reduksjonen i forekomst av endepunkthendelser hos pasienter som mottok eptifibatid, oppsto tidlig i behandlingsforløpet (innen de første 72–96 timene), og denne reduksjonen vedvarte i 6 måneder, uten signifikant effekt på mortalitet.

Pasienter som troligst har fordeler av behandling med eptifibatid, er de som har høy risiko for utvikling av myokardinfarkt innen de første 3–4 dagene etter anfall av akutt angina. I henhold til epidemiologiske funn er høyere forekomst av kardiovaskulære bivirkninger assosiert med visse indikatorer, f.eks.:

- alder
- økt hjerterytme eller blodtrykk
- vedvarende eller tilbakevendende iskemisk kardial smerte
- markerte EKG-endringer (spesielt ST-segment-anomalier)
- økte myokardspesifikke enzymer eller markører (for eksempel CK-MB, troponiner) og
- hjertesvikt

PURSUIT ble utført på et tidspunkt da standardbehandling av akutte koronare hendelser var forskjellig fra dagens, med tanke på bruk av blodplate ADP-reseptor (P2Y12) antagonist og rutinebruk av intrakoronare stenter.

ESPRIT-studien

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatid Therapy) var en dobbelblind, randomisert, placebokontrollert studie (n = 2064) av ikke-akutt PCI med intrakoronar stent.

Alle pasienter fikk rutinemessig standardbehandling og ble randomisert til enten placebo eller eptifibatid (2 bolusdoser på 180 mikrogram/kg og en kontinuerlig infusjon inntil utskrivning fra sykehuset eller i høyst 18-24 timer).

Den første bolusdosen og infusjonen ble startet samtidig og umiddelbart før PCI-inngrepet. Den andre bolusdosen ble gitt 10 minutter etter den første. Infusjonshastigheten var 2,0 mikrogram/kg/min for pasienter med serumkreatinin \leq 175 mikromol/l og 1,0 mikrogram/kg/min for de med serumkreatinin $>$ 175 og opp til 350 mikromol/l.

I studiens eptifibatid-arm fikk praktisk talt alle pasienter acetylsalisylsyre (99,7 %) og 98,1 % fikk et tienopyridin (95,4 % fikk klopidogrel og 2,7 % fikk tiklopidin). På dagen for PCI, før kateterisering, fikk 53,2 % et tienopyridin (52,7 % klopidogrel og 0,5 % tiklopidin), for det meste som bolusdose (300 mg eller mer). Placebo-armen var sammenlignbar (99,7 % acetylsalisylsyre, 95,9 % klopidogrel, 2,6 % tiklopidin).

ESPRIT-studien benyttet en forenklet dosering av heparin under PCI som besto i en initial bolusdose på 60 enheter/kg hvor målet for ACT var 200–300 sekunder. Det primære endepunktet i studien var død (D), MI, akutt revaskularisering og akutt antitrombotisk behandling med GP IIB/IIIa-hemmer innen 48 timer etter randomisering.

MI ble definert etter laboratoriekriterier for CK-MB. For denne diagnosen måtte det i løpet av 24 timer etter PCI-inngrepet foreligge minst to CK-MB-verdier ≥ 3 x den øvre grensen for normalverdien. For denne diagnosen krevdes det altså ingen evaluering av komitéen for kliniske hendelser. MI kunne også rapporteres etter at komitéen for kliniske hendelser hadde vurdert en utprøverrapport.

Den primære endepunktanalysen (firesidig sammensetning av død, MI, akutt revaskularisering og trombolytisk redningsaksjon etter 48 timer) viste 37 % relativ og 3,9 % absolutt reduksjon i eptifibatidgruppen (6,6 % hendelser mot 10,5 %, $p = 0,0015$). Resultatene fra det primære endepunktet skyldtes hovedsakelig en reduksjon i forekomsten av enzymatisk MI, identifisert som forekomsten av tidlig økning av hjerteenzymet etter PCI (80 av 92 MI i placebogruppen mot 47 av 56 i eptifibatidgruppen). Den kliniske relevansen av slike enzymatiske hjerteinfarkter er stadig kontroversiell.

Lignende resultater ble også oppnådd for de 2 sekundære endepunktene vurdert etter 30 dager, en tresidig sammensetning av død, MI og akutt revaskularisering, og den sterkere kombinasjonen av død og MI.

Reduksjonen i forekomsten av endepunkthendelser hos pasienter som fikk eptifibatid, oppsto tidlig i behandlingen, og det ble ikke sett noen ytterligere effekt etter dette, i opptil 1 år.

Forlenget blødningstid

Administrering av eptifibatid som intravenøs bolusdose og infusjon medfører at blødningstiden kan bli opptil fem ganger så lang. Denne økningen reverseres raskt ved infusjonsavbrudd, og blødningstiden returnerer til utgangsverdi i løpet av ca. 6 (2-8) timer. Når eptifibatid gis alene, har det ingen målbare effekter på protrombintiden (PT) eller aktivert partiell tromboplastintid (aPTT).

EARLY-ACS studien

Early-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var en studie med tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid versus placebo (med forsinket foreløpig bruk av eptifibatid i kateteriseringslaboratoriet) brukt i kombinasjon med antitrombotiske behandlinger (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux eller lavmolekylært heparin), hos personer med høyrisiko NSTEMI ACS. Pasienter gjennomgikk invasive strategier for videre behandling etter å ha mottatt studielegemiddel i 12-96 timer. Pasienter kunne behandles medisinsk, gå over til bypasskirurgi på koronararterie (CABG), eller gjennomgå perkutan koronar intervensjon (PCI). I motsetning til godkjent dosering i EU brukte studien en dobbel bolusdose av studielegemiddel (separert med 10 minutter) før infusjon.

Tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid i denne optimalt behandlet høyrisiko NSTEMI-ACS befolkningen som ble behandlet med en invasiv strategi resulterte ikke i en statistisk signifikant reduksjon av det sammensatte primære endepunktet med dødsrate, MI, RI-UR, og TBO innen 96 timer sammenlignet med et regime med forsinket midlertidig behandling med eptifibatid (9,3 % hos tidlig eptifibatid behandlede pasienter vs. 10,0 % hos pasienter som ble gitt forsinket midlertidig behandling med eptifibatid; oddsratio=0,920; 95 % CI=0,802-1,055; $p=0,234$). GUSTO alvorlig/livstruende blødning var uvanlig og sammenlignbare i begge behandlingsgruppene (0,8 %). GUSTO moderat eller alvorlig/livstruende blødning inntraff signifikant oftere med tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid (7,4 % vs. 5,0 % i gruppen med forsinket midlertidig behandling med eptifibatid; $p < 0,001$). Liknende forskjeller ble sett for TIMI større blødninger (118 [2,5 %] ved tidlig rutinemessig bruk vs. 83 [1,8 %] i forsinket midlertidig bruk; $p=0,016$).

Ingen statistisk signifikant fordel av tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid ble påvist i subgruppen av pasienter som ble medisinsk behandlet eller under de medisinske behandlingsperiodene før PCI eller CABG.

I en post hoc analyse av EARLY ACS studien er ikke nytte-risiko-forholdet av dosereduksjon hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon entydig. Hendelsesraten ved det primære endepunktet var 11,9 % hos pasienter som fikk en redusert dose (1 mikrogram/kg/min), sammenlignet med 11,2 % hos pasienter som fikk standarddose (2 mikrogram/kg/min) når eptifibatid ble administrert som tidlig

rutinemessig behandling ($p=0,81$). Med forsinket midlertidig administrasjon av eptifibatid var hendelsesratene 10 % vs. 11,5 % hos hhv. pasienter som fikk redusert dose og pasienter som fikk standarddose ($p=0,61$). TIMI større blødninger oppstod hos 2,7 % av pasientene som fikk redusert dose (1 mikrogram/kg/min) vs. 4,2 % av pasientene som fikk standarddose (2 mikrogram/kg/min) når eptifibatid ble administrert som tidlig rutinemessig behandling ($p=0,36$). Med forsinket midlertidig administrasjon av eptifibatid oppstod TIMI større blødninger hos 1,4 % vs. 2,0 % av hhv. pasienter som fikk redusert dose og pasienter som fikk standarddose ($p=0,54$). Det ble ikke observert bemerkelsesverdige forskjeller i raten av GUSTO alvorlige blødninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til eptifibatid er lineær og doseproporsjonal for bolusdoser i området 90 til 250 mikrogram/kg og infusjonsrater fra 0,5 til 3,0 mikrogram/kg/min.

Distribusjon

For en infusjon på 2,0 mikrogram/kg/min, ligger gjennomsnittlig steady state plasmakonsentrasjon av eptifibatid på 1,5 til 2,2 mikrogram/ml hos pasienter med kransarteriesykdom. Disse plasmakonsentrasjonene nås hurtig når det gis en intravenøs bolus på 180 mikrogram/kg før infusjonen.

Biotransformasjon

Bindingsgraden av eptifibatid til humane plasmaproteiner er på ca. 25 %. I den samme populasjonen er eliminasjonshalveringstiden i plasma ca. 2,5 timer, plasmaclearance 55 til 80 ml/kg/time og distribusjonsvolumet er ca. 185 til 260 ml/kg.

Eliminasjon

Hos friske personer står renal utskillelse for ca. 50 % av totalclearance. Ca. 50 % av denne mengden skilles ut uforandret. Hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 50 ml/min) minsker clearance av eptifibatid med omtrent 50 % mens steady state plasmanivå er omtrent fordoblet.

Ingen formelle farmakokinetiske interaksjonsstudier er utført. I en populasjons-farmakokinetikkstudie var det imidlertid ingen tegn til en farmakokinetisk interaksjon mellom eptifibatid og følgende legemidler administrert samtidig: Amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin og warfarin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier utført med eptifibatid inkluderer enkelt- og flerdosestudier med rotte, kanin og ape, reproduksjonsstudier med rotte og kanin, *in vitro* og *in vivo* genetiske toksisitetstudier og irritasjons-, hypersensitivitets- og antigenitetsstudier. Ingen uventede toksiske effekter for en substans med denne farmakologiske profilen ble observert, og funnene var i overensstemmelse med klinisk erfaring, med blødningseffekter som den viktigste bivirkningen. Ingen gentoksiske effekter ble sett med eptifibatid.

Teratologiske studier har blitt gjennomført med kontinuerlig intravenøs infusjon av eptifibatid hos drektige rotter, med en total dose opptil 72 mg/kg/dag (ca. 4 ganger den anbefalte humane maksimaldosen basert på kroppsoverflate) og hos drektige kaniner med totale døgndoser opptil 36 mg/kg/dag (ca. 4 ganger den anbefalte humane maksimaldosen basert på kroppsoverflate). Disse studiene viste ingen tegn til svekket fertilitet eller fosterskader ved bruk av eptifibatid. Reproduksjonsstudier på dyrearter hvor eptifibatid viser en lignende farmakologisk aktivitet som hos mennesker, er ikke tilgjengelige. Disse studiene er derfor ikke hensiktsmessige når man skal evaluere toksisiteten av eptifibatid på reproduktiv funksjon (se pkt.4.6).

Det karsinogene potensiale for eptifibatid er ikke undersøkt i langtidsstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

- Sitronsyremonohydrat
- Natriumhydroksid
- Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Eptifibatide Accord er ikke forlikelig med furosemid.

I mangel på forlikelighetsstudier bør ikke Eptifibatide Accord blandes med andre legemidler enn de som er nevnt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml hetteglass type I, lukket med butylgummipropp og forseglet med «flip-off» aluminiumsforsegling.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fysikalsk og kjemisk kompatibilitetstesting indikerer at Eptifibatide Accord kan administreres gjennom en intravenøs kanyle sammen med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglyserin, vevsplasminogenaktivator eller verapamil. Eptifibatide Accord er kjemisk og fysisk forlikelig med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og dekstrose 5 % i Normosol R, med eller uten kaliumklorid opp til 92 timer ved oppbevaring ved 20-25 °C. Vennligst se preparatomtale (SPC) for Normosol R for ytterligere informasjon om dets sammensetning.

Kontrollér innholdet i hetteglasset før bruk. Skal ikke brukes dersom synlige partikler eller misfarging er tilstede. Det er ikke nødvendig å beskytte oppløsningen av Eptifibatide Accord mot lys under administreringen.

Kassér eventuell ubrukt oppløsning etter åpning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1065/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11th januar 2016

Dato for siste fornyelse: 30. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 2 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver mL injeksjonsvæske inneholder 2 mg eptifibatid.

Et hetteglass med 10 ml injeksjonsvæske inneholder 20 mg eptifibatid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 34,5 mg (1,5 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eptifibatide Accord er ment å brukes sammen med acetylsalisylsyre og ufraksjonert heparin.

Eptifibatide Accord er indisert til forebygging av tidlig myokardinfarkt hos voksne med ustabil angina (UA) eller non-Q-myokardinfarkt (NQMI) med siste episode av brystmerter i løpet av de siste 24 timer og med elektrokardiogram (EKG)-forandringer og/eller forhøyede hjerteenzymmer.

De pasienter som mest sannsynlig har nytte av Eptifibatide Accord-behandling er de med høy risiko for å utvikle myokardinfarkt i løpet av de første 3-4 dagene etter at de akutte anginasymptomene startet, inklusive for eksempel de pasienter som mest sannsynlig vil gjennomgå en tidlig PTCA (Perkutan transluminal koronar angioplastikk) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette preparatet skal kun brukes i sykehus. Det bør administreres av spesialister med erfaring i behandling av akutte koronarsyndromer.

Eptifibatide Accord injeksjonsvæske, oppløsning, skal brukes sammen med Eptifibatide Accord infusjonsvæske, oppløsning.

Samtidig administrering av heparin er anbefalt, med mindre dette er kontraindisert av grunner som tidligere trombocytopeni i forbindelse med bruk av heparin (se 'Bruk av heparin' i avsnitt 4.4). Eptifibatide Accord er også beregnet for samtidig bruk med acetylsalicylsyre. Dette er del av standard behandling med mindre bruk av preparatet er kontraindisert.

Dosering

Voksne (≥ 18 år) med ustabil angina (UA) eller non-Q-myokardinfarkt (NQMI):

Anbefalt dosering er 180 mikrogram/kg gitt som en intravenøs bolusdose så raskt som mulig etter at diagnosen er stilt, etterfulgt av 2 mikrogram/kg/minutt som kontinuerlig infusjon i opp til 72 timer, inntil påbegynnelse av bypasskirurgi på koronararterie (CABG), eller utskrivning fra sykehus (det som

inntreffer først). Dersom perkutan koronarintervensjon (PCI) gjennomføres i løpet av behandlingen med eptifibatid, skal infusjonen fortsette i 20-24 timer etter PCI, med maksimum 96 timer sammenlagt behandlingstid.

Akutt eller semielektivt inngrep

Dersom pasienten trenger akutt eller øyeblikkelig hjertekirurgi i løpet av behandlingen med eptifibatid, må infusjonen avbrytes umiddelbart. Dersom pasienten trenger semielektiv kirurgi avbrytes infusjonen med eptifibatid på et hensiktsmessig tidspunkt for å tillate normalisering av blodplatefunksjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Erfaringer hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er svært begrenset. Gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon da koagulasjonen kan være påvirket (se pkt 4.3, protrombintid). Det er kontraindisert hos pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/min) gis en intravenøs bolusdose på 180 mikrogram/kg etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 1,0 mikrogram/kg/min så lenge behandlingen varer. Denne anbefalingen er basert på farmakodynamiske og farmakokinetiske data. Tilgjengelig klinisk erfaring kan imidlertid ikke bekrefte at denne dosejusteringen gir en vedvarende fordel (se pkt. 5.1). Bruk hos pasienter med mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert (se pkt 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av eptifibatid hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

For instruksjoner om fortykning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Eptifibatide Accord skal ikke benyttes til behandling av pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet under pkt 6.1.
- gastrointestinal blødning, stor urogenital blødning eller andre aktive, unormale blødninger de siste 30 dagene før behandling
- slaganamnese i løpet av de siste 30 dagene eller gjennomgått hjerneblødning
- kjente tilfeller av intrakraniell sykdom (neoplasmer, arteriovenøs malformasjon, aneurisme)
- omfattende kirurgi eller traume de siste 6 ukene
- tidligere blødningsdiatose
- trombocytopeni (< 100000 celler/mm³)
- protrombintid $> 1,2$ ganger kontrollverdien eller International Normalized Ratio (INR) $\geq 2,0$
- alvorlig hypertensjon (systolisk blodtrykk > 200 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 110 mmHg under antihypertensiv behandling)
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller behov for nyredialyse
- klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon
- samtidig eller planlagt parenteral behandling med annen glykoprotein (GP) IIb/IIIa hemmer-

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning

Eptifibatide Accord er et antitrombotisk middel som virker ved å hemme blodplateaggregasjon, og pasienten bør derfor overvåkes nøye under behandlingen med hensyn på tegn til blødninger (se pkt. 4.8). Kvinner, eldre og pasienter med lav kroppsvekt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin

clearance ≥ 30 - < 50 ml/min) kan ha en økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med hensyn på blødninger.

En økt risiko for blødning kan observeres hos pasienter som mottar tidlig administrering av eptifibatid (f.eks ved diagnose) sammenlignet med en umiddelbar administrering før PCI som observert i Early-ACS studien. I motsetning til godkjent dosering i EU, fikk alle pasientene i denne studien en dobbel bolusdose før infusjon (se pkt 5.1).

Blødning er vanligst ved det arterielle innstikksstedet hos pasienter som gjennomgår perkutane arterielle prosedyrer. Alle potensielle blødningssteder, (f.eks. innføringspunkter for katetre, arterielle-, venøse- eller nålestikkspunkter, ”shutdown”-steder, samt gastrointestinale og urogenitale områder) må overvåkes nøye. Også andre potensielle blødningssteder, slik som det sentrale og perifere nervesystem samt retroperitoneale områder, må overvåkes nøye.

Ettersom Eptifibatide Accord hemmer blodplateaggregasjon, må forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre legemidler som påvirker hemostasen, inkludert tiklopidin, klopidogrel, trombolytika, perorale antikoagulantia, dekstranløsninger, adenosin, sulfinyprazon, prostacyklin, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller dipyridamol (se pkt. 4.5).

Det foreligger ingen erfaring med bruk av eptifibatid sammen med lavmolekylære hepariner.

Det foreligger kun begrenset terapeutisk erfaring med bruk av Eptifibatide Accord hos pasienter hvor generell trombolytisk behandling er indisert (f.eks. akutt transmural myokardinfarkt med ny patologisk Q-takk eller forhøyede ST-segmenter eller venstre grenblokk ved EKG). Bruk av Eptifibatide Accord ved slike tilstander anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Infusjonen med Eptifibatide Accord må avsluttes umiddelbart dersom omstendighetene nødvendiggjør trombolytisk behandling eller dersom pasienten må gjennomgå en akutt CABG-operasjon eller trenger en intraaortisk ballongpumpe.

Dersom det inntreffer alvorlig blødning som ikke lar seg kontrollere med trykk, må infusjonen med Eptifibatide Accord og samtidig administrasjon av ufraksjonert heparin avsluttes umiddelbart.

Arterielle prosedyrer

Under behandling med eptifibatid er det en signifikant økning i blødningstilfeller, spesielt i lårarterieområdet hvor kateterhylsen settes inn. Vær nøye med kun å stikke i lårarteriens fremre vegg. Arteriehylser kan fjernes når koagulasjonen er normalisert (f.eks. når aktivert koagulasjonstid (ACT) er mindre enn 180 sekunder (vanligvis 2-6 timer etter at heparin er seponert)). Når innsettingshylsen er fjernet, må man sørge for grundig hemostase under nøye overvåkning.

Trombocytopeni og immunogenisitet relatert til GP IIb/IIIa inhibitorer

Eptifibatide Accord hemmer blodplateaggregasjon, men synes ikke å påvirke blodplatenes viabilitet. I kliniske studier ble det vist at forekomsten av trombocytopeni var lav og lik hos pasienter behandlet med eptifibatid og placebo. Trombocytopeni, inklusive akutt uttalt trombocytopeni, er sett ved administrasjon av eptifibatid etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Mekanismen for hvordan eptifibatid kan indusere trombocytopeni, enten immun- og/eller ikke-immunmediert, er ikke fullstendig klarlagt. Behandling med eptifibatid var imidlertid assosiert med antistoffer som gjenkjenner GP IIb/IIIa med eptifibatid bundet til seg, noe som tyder på at mekanismen er immunmediert. Trombocytopeni som oppstår etter første eksponering overfor en GP IIb/IIIa inhibitor kan forklares ved tilstedeværelse av antistoffer hos noen individer.

Fordi både gjentatt eksponering overfor hvilket som helst GP IIb/IIIa ligand-imiterende legemiddel (som abciximab eller eptifibatid), eller førstegangs eksponering overfor en GP IIb/IIIa inhibitor, kan være assosiert med immunmediert trombocytopeni er overvåkning nødvendig. For eksempel bør blodplatetall undersøkes før behandling, innen 6 timer etter administrasjon og deretter minst én gang daglig mens behandlingen pågår, samt umiddelbart ved kliniske tegn til uventet blødningstendens.

Dersom pasienten enten får en bekreftet reduksjon av blodplater til $< 100000/\text{mm}^3$ eller det observeres en akutt uttalt trombocytopeni, bør det umiddelbart vurderes seponering av hvert enkelt legemiddel i behandlingen som er kjent eller mistenkt for å indukere trombocytopeni, inkludert eptifibatid, heparin og klopidogrel. Avgjørelsen om å bruke blodplattetransfusjon bør baseres på en klinisk vurdering på individuelt grunnlag.

Det foreligger ingen data for bruk av eptifibatid hos pasienter med tidligere immun-mediert trombocytopeni forårsaket av andre parenterale GP IIb/IIIa inhibitorer. Det anbefales derfor ikke å administrere eptifibatid til pasienter som tidligere har fått immun-mediert trombocytopeni med GP IIb/IIIa inhibitorer, inkludert eptifibatid.

Bruk av heparin

Administrasjon av heparin er anbefalt dersom det ikke foreligger en kontraindikasjon (slik som tidligere trombocytopeni i forbindelse med bruk av heparin).

UA/NQMI: For pasienter som veier ≥ 70 kg anbefales en bolusdose på 5000 enheter etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 1000 enheter/time. Veier pasienten < 70 kg anbefales en bolusdose på 60 enheter/kg etterfulgt av en infusjon på 12 enheter/kg/time. Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) bør monitoreres med sikte på å opprettholde en verdi på mellom 50 og 70 sekunder. Ved verdier over 70 sekunder kan det være økt risiko for blødning.

Dersom PCI gjennomføres i forbindelse med UA/NQMI, skal aktivert koagulasjonstid (ACT) overvåkes med sikte på å holde verdien mellom 300–350 sekunder. Administrering av heparin skal stoppes dersom ACT overstiger 300 sekunder, og skal ikke gjenopptas før ACT faller under 300 sekunder.

Monitorering av laboratorieverdier

Før infusjon av Eptifibatide Accord, anbefales følgende laboratorietester for identifisering av allerede eksisterende hemostatiske avvik: Protrombintid (PT) og aPTT, serumkreatinin, blodplattetall, hemoglobin- og hematokritnivåer. Hemoglobin, hematokrit og blodplattetall skal også monitoreres i løpet av 6 timer etter behandlingsstart og deretter minst én gang daglig så lenge behandlingen pågår (eller oftere dersom verdiene er merkbart redusert). Dersom blodplattetallet faller til verdier under $100\ 000/\text{mm}^3$, skal videre blodplattetelling utføres for å utelukke pseudotrombocytopeni. Avslutt behandling med ufraksjonert heparin. I tillegg skal ACT måles hos pasienter som gjennomgår PCI.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 34,5 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Warfarin og dipyridamol

Eptifibatid syntes ikke å medføre økt risiko for større eller mindre blødning i forbindelse med samtidig bruk av warfarin eller dipyridamol. Pasienter behandlet med eptifibatid som hadde en protrombintid (PT) $> 14,5$ sekunder, og som samtidig ble behandlet med warfarin, syntes ikke å ha økt blødningsrisiko.

Eptifibatid og trombolytiske legemidler

Det foreligger kun begrensede data på bruk av eptifibatid hos pasienter som behandles med trombolytiske legemidler. Det ble ikke funnet noen entydige holdepunkter for at eptifibatid økte risikoen for større eller mindre blødninger relatert til bruken av vevsplasminogenaktivator, verken under en PCI eller en akutt myokardfarktstudie. Eptifibatid syntes imidlertid å øke blødningsrisikoen ved samtidig bruk av streptokinase i en akutt myokardinfarktstudie. Kombinasjonen av redusert dose tenecteplase og eptifibatid, sammenliknet med placebo og eptifibatid, økte risikoen for både større og mindre blødninger ved samtidig administrasjon i en studie av akutte hjerteinfarkt med ST-hevning.

I en akutt myokardinfarktstudie som involverte 181 pasienter ble eptifibatid (gitt som bolusinjeksjon på opp til 180 mikrogram/kg etterfulgt av en infusjon på opp til 2 mikrogram/kg/min i opp til 72 timer) administrert sammen med streptokinase (1,5 millioner enheter i løpet av 60 min). Ved de høyeste infusjonshastighetene (1,3 mikrogram/kg/minutt og 2,0 mikrogram/kg/min) som ble studert, ble eptifibatid assosiert med en økt forekomst av blødning og transfusjoner sammenlignet med forekomsten når streptokinase ble gitt alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av eptifibatid hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel og/eller postnatalutvikling (se pkt.5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Eptifibatide Accord skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er uvisst om eptifibatid skilles ut i human brystmelk. Det anbefales å avbryte amming i behandlingsperioden.

Fertilitet

Det finnes ingen humane data vedrørende effekten av legemidlet eptifibatid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant siden Eptifibatide Accord kun er tiltenkt pasienter som er innlagt på sykehus.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene, som pasienter behandlet med eptifibatid opplevde, var generelt relatert til blødning eller til kardiovaskulære hendelser som er hyppig forekommende i denne pasientpopulasjonen.

Kliniske studier

Datagrunnlaget for bestemmelse av bivirkningsfrekvens består av to fase III kliniske studier (PURSUIT and ESPRIT). Disse studiene er kort beskrevet nedenfor.

PURSUIT: Randomisert, dobbeltblind studie av effekt og sikkerhet av Eptifibatide Accord versus placebo av reduksjon i mortalitet og myokard (re)infarkt hos pasienter med ustabil angina eller *non-Q-myokardinfarkt*

ESPRIT: Dobbeltblind, multisenter, randomisert parallellgruppe, placebokontrollert studie som evaluerte sikkerhet og effekt av behandling med eptifibatid hos pasienter som skulle gjennomgå planlagt perkutan koronar intervensjon (PCI) med implantasjon av stent.

I PURSUIT ble hendelser med blødninger og ikke-blødninger samlet fra utskrivning fra sykehuset frem til 30-dagers kontroll. I ESPRIT ble hendelser med blødninger rapportert ved 48 timer, og ikke-blødninger rapportert ved 30 dager. Trombolyse i myokard infarkt (TIMI) blødningskriterie ble brukt for å kategorisere nyforekomst av større og mindre blødninger i både PURSUIT og ESPRIT studiene. Data fra PURSUIT ble samlet innen 30 dager, mens data fra ESPRIT var begrenset til hendelser samlet innen 48 timer eller utskrivning, avhengig av hva som forekom først.

Bivirkningene er listet opp etter organklasse og frekvens. Frekvens er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data. Dette er absolutt forekomst rapportert, uten hensyn til hendelser i placebogrupeer. Hvis data var tilgjengelig fra både PURSUIT og ESPRIT for en gitt uønsket hendelse, ble den høyest rapporterte nyforekomsten brukt til å fastsette frekvens.

Det gjøres oppmerksom på at årsakssammenheng ikke er bestemt for alle uønskede hendelser.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Blødning (større og mindre blødninger inkludert i femoralarterie, CABG-relatert, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intracranial, hematemese, hematuri, oral/orofaryngeal, lavere hemaglobin/hematokritt, og annet).
Mindre vanlige	Trombocytopeni.
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	Cerebral iskemi.
Hjertesykdommer	
Vanlige	Hjertestans, ventrikkelflimmer, ventrikulær takykardi, kongestiv hjertesvikt, atrioventrikulær block, atrieflimmer.
Karsykdommer	
Vanlige	Sjokk, hypotensjon, flebitt.

Hjertestans, kongestiv hjertesvikt, atrieflimmer, hypotensjon, og sjokk, rapportert som vanlige hendelser i PURSUIT studien, er hendelser som er relatert til underliggende sykdom.

Administrasjon av eptifibatid er assosiert med større og mindre blødninger som klassifisert i kriteriene til TIMI studiegruppen. Ved anbefalt terapeutisk dosering, som administrert i PURSUIT studien som involverte omtrent 11 000 pasienter, var blødning den vanligste komplikasjonen observert ved behandling med eptifibatid. Den vanligste blødningskomplikasjonen var assosiert med kardioinvasive prosedyrer (coronary artery bypass grafting (CABG)-related or at femoral artery access site).

En mindre blødning var definert i PURSUIT studien som en spontan makroskopisk hematuri, spontan hematemese, observert blodtap med en reduksjon i hemoglobin på mer enn 3 g/dL, eller en reduksjon i hemoglobin på mer enn 4 g/dL i fravær av et observert blødningssted. Under behandling med eptifibatid i denne studien, var mindre blødning en svært vanlig komplikasjon (>1/10, eller 13,1 % for eptifibatid versus 7,6 % for placebo). Hendelser med blødning forekom hyppigere hos pasienter som samtidig ble behandlet med heparin mens de gjennomgikk PCI, når ACT overskred 350 sekunder (se avsnitt 4.4 Bruk av heparin).

Større blødninger ble i PURSUIT studien definert som enten intrakraniell blødning eller en reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på mer enn 5 g/dL. Større blødninger var også svært vanlig, og ble rapportert hyppigere med eptifibatid enn med placebo i PURSUIT studien ($\geq 1/10$ eller 10,8 % versus 9,3 %), men det var sjeldent i de fleste pasientene som ikke gjennomgikk CABG innen 30 dager etter inklusjon i studien. Hos pasienter som gjennomgikk CABG, økte ikke nyforekomst av blødning ved bruk av eptifibatid sammenliknet med pasienter behandlet med placebo. I subgruppen pasienter som gjennomgikk PCI, var større blødning observert som vanlig, hos 9,7 % av eptifibatid-behandlede pasienter versus 4,6 % hos placebo-behandlede pasienter.

Nyforekomsten av alvorlig eller livstruende blødningshendelse med eptifibatid var 1,9 % sammenliknet med 1,1 % med placebo. Behovet for blodtransfusjon var såvidt økt ved eptifibatid-behandling (11,8 % versus 9,3 % med placebo).

Endringer under behandling med eptifibatid ses på bakgrunn av dets kjente farmakologiske virkning, dvs. inhibisjon av plateaggregasjon. Dermed er endringer i laboratoriske parametere assosiert med blødning (f.eks. blødningstid) vanlig og forventet. Ingen tilsynelatende forskjeller i leverfunksjonsverdier (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalisk fosfatase) eller nyrefunksjon (serumkreatinin, blod-urea-nitrogen) ble observert mellom pasienter behandlet med eptifibatid og placebo.

Erfaring etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

<u>Svært sjeldne</u>	Fatal blødning (de fleste involverte sykdommer i sentral- og perifernervesystemet: cerebral eller intrakraniell blødning); pulmonal blødning, akutt alvorlig trombocytopeni, hematom.
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Hud- og underhudssykdommer	
Svært sjeldne	Utslett, ubehag på injeksjonsstedet, f.eks urtikaria.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Erfaring fra overdose av eptifibatid hos mennesker er svært begrenset. Det var ingen indikasjoner på alvorlige bivirkninger assosiert med administrering av høye bolusdoser ved uhell, ved rask infusjon rapportert som overdosering eller høye kumulative doser. I PURSUIT-studien var det 9 pasienter som fikk bolusdoser og/eller infusjonsdoser som var mer enn dobbelt så høye som spesifisert i protokollen, eller som ble identifisert av utprøver som mottaker av en overdose. Det forekom ingen kraftige blødninger hos noen av disse pasientene, selv om en pasient som gjennomgikk CABG ble rapportert å ha en moderat blødning. Ingen pasienter opplevde en interkranieell blødning.

En overdose av eptifibatid kan potensielt forårsake blødninger. På grunn av preparatets korte halveringstid og raske clearance, kan aktiviteten av eptifibatid raskt kontrolleres ved å stoppe infusjonen. Til tross for at eptifibatid er dialyserbar, er det derfor trolig lite behov for dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler (hemmere av blodplateaggregasjon, eksklusive heparin), ATC-kode: B01AC16.

Virkningsmekanisme

Eptifibatid, et syntetisk syklisk heptapeptid inneholdende seks aminosyrer, inklusive en cysteinamid-gruppe og en merkaptopropionyl-gruppe (desamino cysteinyl), er en inhibitor av blodplateaggregasjon som tilhører gruppen RGD-mimetika (arginin-glysin-aspartat).

Eptifibatid hemmer blodplateaggregasjonen reversibelt ved å hindre binding av fibrinogen, von Willebrands faktor og andre adhesive ligander til glykoprotein (GP)IIb/IIIa reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Eptifibatid gir en dose- og konsentrasjonsavhengig hemming av blodplateaggregasjonen, demonstrert gjennom *ex vivo* blodplateaggregasjon, hvor adenosin difosfat (ADP) og andre agonister ble brukt for å indusere blodplateaggregasjon. Effekten av eptifibatid sees umiddelbart etter en intravenøs bolusdose på 180 mikrogram/kg. Når denne bolusdosen etterfølges av en kontinuerlig infusjon på 2,0 mikrogram/kg/min, gir dette regimet ved fysiologisk kalsiumkonsentrasjon en > 80 % inhibering av ADP-indusert *ex vivo* blodplateaggregasjon hos over 80 % av pasientene.

Blodplateaggregasjonen ble raskt reversert, med en tilbakevending av blodplatefunksjon mot grunnverdi (> 50 % blodplateaggregasjon) 4 timer etter seponering av en kontinuerlig infusjon på 2,0 mikrogram/kg/min. Måling av ADP-indusert *ex vivo* blodplateaggregasjon ved fysiologiske

kalsiumkonsentrasjoner (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginin klormetylketon antikoagulans) hos pasienter med ustabil angina og non-Q-myokardinfarkt, viste en konsentrasjonsavhengig inhibering med IC₅₀ (50 % inhibitorisk konsentrasjon) på ca. 550 ng/ml og en IC₈₀ (80 % inhibitorisk konsentrasjon) på ca. 1100 ng/ml.

Det er begrensede data med hensyn til platehemming hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 – 50 ml/min) var 100 % hemming oppnådd 24 timer etter administrasjon av 2 mikrogram/kg/min. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min) var 80 % hemming oppnådd hos mer enn 80 % av pasientene 24 timer etter administrasjon av 1 mikrogram/kg/min.

Klinisk effekt og sikkerhet

PURSUIT-studien

PURSUIT var en pivotal klinisk studie av ustabil angina (UA)/non-Q-myokardinfarkt (NQMI). Denne studien var en dobbelt blind, randomisert, placebokontrollert studie og inkluderte 10948 pasienter med UA eller NQMI, fordelt på 726 senter i 27 land.

Pasientene kunne bare inkluderes dersom de hadde hatt hjerteiskemi under hvile (≥ 10 minutter) de foregående 24 timene og hadde:

- enten endringer i ST-segmentet: ST depresjon $> 0,5$ mm i mindre enn 30 minutter eller vedvarende ST stigning $> 0,5$ mm uten behov for reperfusjonsbehandling eller trombolytisk middel, T-takk inversjon (> 1 mm)
- eller økt CK-MB

Pasientene ble randomisert til enten placebo, eptifibatid i en bolusdose på 180 mikrogram/kg etterfulgt av en infusjon på 2,0 mikrogram/kg/min (180/2,0), eller eptifibatid i en bolusdose på 180 mikrogram/kg etterfulgt av en infusjon på 1,3 mikrogram/kg/min (180/1,3).

Infusjonen varte inntil utskrivning fra sykehus, inntil bypasskirurgi på koronararterie (CABG) eller i opptil 72 timer, avhengig av hva som inntraff først. Dersom PCI ble utført, fortsatte infusjon av eptifibatid i 24 timer etter prosedyren, med total infusjonstid på opptil 96 timer.

Som beskrevet i protokollen ble 180/1,3-armen stanset etter en interimanalyse da de to aktive behandlingsarmene viste seg å ha en lik forekomst av blødning.

Pasientene ble behandlet i henhold til vanlig prosedyre på utprøvestedet; antall angiografi, PCI og CABG varierte derfor mye fra sted til sted og fra land til land. Av pasientene i PURSUIT-studien gjennomgikk 13 % PCI under infusjonen med eptifibatid, hvorav ca. 50 % fikk intrakoronar stent, og 87 % ble behandlet medikamentelt (uten PCI under infusjonen med eptifibatid).

De fleste pasientene fikk acetylsalisylsyre (75–325 mg én gang daglig). Ufraksjonert heparin ble gitt intravenøst eller subkutant etter legens anvisning, vanligst som intravenøs bolusdose på 5000 enheter etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 1000 enheter/time. En målverdi for aPTT på 50–70 sekunder ble anbefalt. Totalt 1250 pasienter gjennomgikk PCI innen 72 timer etter randomisering, i hvert tilfelle ble ufraksjonert heparin gitt intravenøst for å opprettholde aktivert koagulasjonstid (ACT) på 300–350 sekunder.

Studiens primære endepunkt var død av ulike årsaker eller nytt myokardinfarkt (MI) (vurdert av en blindet komité for kliniske hendelser) innen 30 dager etter randomisering. Komponenten MI kunne defineres som asymptomatisk med enzymatisk forhøyning av CK-MB eller ny Q-takk.

Sammenlignet med placebo reduserte eptifibatid, administrert som 180/2,0 forekomsten av primære endepunktshendelser signifikant (Tabell 1): Dette gir ca. 15 unngåtte hendelser per 1000 behandlede pasienter.

Tabell 1. Forekomst av død/CEC-vurdert MI (Gruppe “Behandlet som randomisert”)

Tid	Placebo	Eptifibatid	p-verdi
-----	---------	-------------	---------

30 dager	743/4,697 (15,8 %)	667/4,680 (14,3 %)	0,034 ^a
----------	-----------------------	-----------------------	--------------------

a: Pearson's chi-square-test for forskjell mellom placebo og eptifibatid.

Resultatene fra det primære endepunktet ble i prinsippet tilskrevet forekomsten av myokardinfarkt. Reduksjonen i forekomst av endepunkthendelser hos pasienter som mottok eptifibatid oppsto tidlig i behandlingsforløpet (innen de første 72–96 timene), og denne reduksjonen vedvarte i 6 måneder, uten signifikant effekt på mortalitet.

Pasienter som troligst har fordeler av behandling med eptifibatid er de som har høy risiko for utvikling av myokardinfarkt innen de første 3-4 dagene etter anfall av akutt angina. I henhold til epidemiologiske funn er høyere forekomst av kardiovaskulære bivirkninger assosiert med visse indikatorer, f.eks.:

- alder
- økt hjerterytme eller blodtrykk
- vedvarende eller tilbakevendende iskemisk kardial smerte
- markerte EKG-endringer (spesielt ST-segment anomalier)
- økte myokardspesifikke enzymer eller markører (for eksempel CK-MB, troponiner) og
- hjertesvikt

PURSUIT ble utført på et tidspunkt da standardbehandling av akutte koronare hendelser var forskjellig fra dagens, med tanke på bruk av blodplate ADP-reseptor (P2Y12) antagonister og rutinebruk av intrakoronare stenter.

ESPRIT-studien

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatid Therapy) var en dobbelblind, randomisert, placebokontrollert studie (n = 2064) av ikke-akutt PCI med intrakoronar stent.

Alle pasienter fikk rutinemessig standardbehandling og ble randomisert til enten placebo eller eptifibatid (2 bolusdoser på 180 mikrogram/kg og en kontinuerlig infusjon inntil utskrivning fra sykehuset eller i høyst 18-24 timer).

Den første bolusdosen og infusjonen ble startet samtidig og umiddelbart før PCI-inngrepet. Den andre bolusdosen ble gitt 10 minutter etter den første. Infusjonshastigheten var 2,0 mikrogram/kg/min for pasienter med serumkreatinin \leq 175 mikromol/l og 1,0 mikrogram/kg/min for de med serumkreatinin $>$ 175 og opp til 350 mikromol/l.

I studiens eptifibatid-arm fikk praktisk talt alle pasienter acetylsalisylsyre (99,7 %) og 98,1 % fikk et tienopyridin (95,4 % fikk klopido-rel og 2,7 % fikk tiklopidin). På dagen for PCI, før kateterisering, fikk 53,2 % et tienopyridin (52,7 % klopido-rel og 0,5 % tiklopidin), for det meste som bolusdose (300 mg eller mer). Placebo-armen var sammenlignbar (99,7 % acetylsalisylsyre, 95,9 % klopido-rel, 2,6 % tiklopidin).

ESPRIT-studien benyttet en forenklet dosering av heparin under PCI som besto i en initial bolusdose på 60 enheter/kg hvor målet for ACT var 200–300 sekunder. Det primære endepunktet i studien var død (D), MI, akutt revaskularisering og akutt antitrombotisk behandling med GP IIB/IIIa-hemmer innen 48 timer etter randomisering.

MI ble definert etter laboratoriekriterier for CK-MB. For denne diagnosen måtte det i løpet av 24 timer etter PCI-inngrepet foreligge minst to CK-MB-verdier \geq 3 x den øvre grensen for normalverdien. For denne diagnosen krevdes det altså ingen evaluering av komitéen for kliniske hendelser. MI kunne også rapporteres etter at komitéen for kliniske hendelser hadde vurdert en utprøverrapport.

Den primære endepunktanalysen (firesidig sammensetning av død, MI, akutt revaskularisering og trombolytisk redningsaksjon etter 48 timer) viste 37 % relativ og 3,9 % absolutt reduksjon i eptifibatid-gruppen (6,6 % hendelser mot 10,5 %, p = 0,0015). Resultatene fra det primære

endepunktet skyldtes hovedsakelig en reduksjon i forekomsten av enzymatisk MI, identifisert som forekomsten av tidlig økning av hjerteenzymer etter PCI (80 av 92 MI i placebogruppen mot 47 av 56 i eptifibatid-gruppen). Den kliniske relevansen av slike enzymatiske hjerteinfarkter er stadig kontroversiell.

Lignende resultater ble også oppnådd for de 2 sekundære endepunktene vurdert etter 30 dager, en tresidig sammensetning av død, MI og akutt revaskularisering, og den sterkere kombinasjonen av død og MI.

Reduksjonen i forekomsten av endepunkthendelser hos pasienter som fikk eptifibatid oppstod tidlig i behandlingen, og det ble ikke sett noen ytterligere effekt etter dette, i opptil 1 år.

Forlengt blødningstid

Administrering av eptifibatid som intravenøs bolusdose og infusjon medfører at blødningstiden kan bli opptil fem ganger så lang. Denne økningen reverseres raskt ved infusjonsavbrudd, og blødningstiden returnerer til utgangsverdi i løpet av ca. 6 (2-8) timer. Når eptifibatid gis alene, har det ingen målbare effekter på protrombintiden (PT) eller aktivert partiell tromboplastintid (aPTT).

EARLY-ACS studien

Early-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var en studie med tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid versus placebo (med forsinket foreløpig bruk av eptifibatid i kateteriseringslaboratoriet) brukt i kombinasjon med antitrombotiske behandlinger (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux eller lavmolekylært heparin), hos personer med høyrisiko NSTEMI ACS. Pasienter gjennomgikk invasive strategier for videre behandling etter å ha mottatt studielegemiddel i 12-96 timer. Pasienter kunne behandles medisinsk, gå over til bypasskirurgi på koronararterie (CABG), eller gjennomgå perkutan koronar intervensjon (PCI). I motsetning til godkjent dosering i EU brukte studien en dobbel bolusdose av studielegemiddel (separert med 10 minutter) før infusjon.

Tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid i denne optimalt behandlet høyrisiko NSTEMI-ACS befolkningen som ble behandlet med en invasiv strategi resulterte ikke i en statistisk signifikant reduksjon av det sammensatte primære endepunktet med dødsrate, MI, RI-UR, og TBO innen 96 timer sammenlignet med et regime med forsinket midlertidig behandling med eptifibatid (9,3 % hos tidlig eptifibatid behandlede pasienter vs. 10,0 % hos pasienter som ble gitt forsinket midlertidig behandling med eptifibatid; oddsratio=0,920; 95 % CI=0,802-1,055; p=0,234). GUSTO alvorlig/livstruende blødning var uvanlig og sammenlignbare i begge behandlingsgruppene (0,8 %). GUSTO moderat eller alvorlig/livstruende blødning inntraff signifikant oftere med tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid (7,4 % vs. 5,0 % i gruppen med forsinket midlertidig behandling med eptifibatid; p < 0,001). Liknende forskjeller ble sett for TIMI større blødninger (118 [2,5 %] ved tidlig rutinemessig bruk vs. 83 [1,8 %] i forsinket midlertidig bruk; p=0,016).

Ingen statistisk signifikant fordel av tidlig rutinemessig behandling med eptifibatid ble påvist i subgruppen av pasienter som ble medisinsk behandlet eller under de medisinske behandlingsperiodene før PCI eller CABG.

I en post hoc analyse av EARLY ACS studien er nytte-risiko-forholdet av dosereduksjon hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ikke entydig. Hendelsesraten ved det primære endepunktet var 11,9 % hos pasienter som fikk en redusert dose (1 mikrogram/kg/min), sammenlignet med 11,2 % hos pasienter som fikk standarddose (2 mikrogram/kg/min) når eptifibatid ble administrert som tidlig rutinemessig behandling (p=0,81). Med forsinket midlertidig administrasjon av eptifibatid var hendelsesratene 10 % vs. 11,5 % hos hhv. pasienter som fikk redusert dose og pasienter som fikk standarddose (p=0,61). TIMI større blødninger oppstod hos 2,7 % av pasientene som fikk redusert dose (1 mikrogram/kg/min) vs. 4,2 % av pasientene som fikk standarddose (2 mikrogram/kg/min) når eptifibatid ble administrert som tidlig rutinemessig behandling (p=0,36). Med forsinket midlertidig administrasjon av eptifibatid oppstod TIMI større blødninger hos 1,4 % vs. 2,0 % av hhv. pasienter som fikk redusert dose og pasienter som fikk standarddose (p=0,54). Det ble ikke observert bemerkelsesverdige forskjeller i raten av GUSTO alvorlige blødninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til eptifibatid er lineær og doseproporsjonal for bolusdoser i området 90 til 250 mikrogram/kg og infusjonsrater fra 0,5 til 3,0 mikrogram/kg/min.

Distribusjon

For en infusjon på 2,0 mikrogram/kg/min ligger gjennomsnittlig steady state plasmakonsentrasjon av eptifibatid på 1,5 til 2,2 mikrogram/ml hos pasienter med kransarteriesykdom. Disse plasmakonsentrasjonene nås hurtig når det gis en intravenøs bolus på 180 mikrogram/kg før infusjonen.

Biotransformasjon

Bindingsgraden av eptifibatid til humane plasmaproteiner er på ca. 25 %. I den samme populasjonen er eliminasjonshalveringstiden i plasma ca. 2,5 timer, plasma clearance 55 til 80 ml/kg/time og distribusjonsvolumet er ca. 185 til 260 ml/kg.

Eliminasjon

Hos friske personer står renal utskillelse for ca. 50 % av totalclearance. Ca. 50 % av denne mengden skilles ut uforandret. Hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 50 ml/min) minsker clearance av eptifibatid med omtrent 50 % mens steady-state plasmanivå omtrent er fordoblet.

Ingen formelle farmakokinetiske interaksjonsstudier er utført. I en populasjons-farmakokinetikkstudie var det imidlertid ingen tegn til en farmakokinetisk interaksjon mellom eptifibatid og følgende legemidler administrert samtidig: Amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin og warfarin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier utført med eptifibatid inkluderer enkel- og flerdosestudier med rotte, kanin og ape, reproduksjonsstudier med rotte og kanin, *in vitro* og *in vivo* genetiske toksisitetstudier og irritasjons-, hypersensitivitets- og antigenitetsstudier. Ingen uventede toksiske effekter for en substans med denne farmakologiske profilen ble observert og funnene var i overensstemmelse med klinisk erfaring, med blødningseffekter som den viktigste bivirkningen. Ingen gentoksiske effekter ble sett med eptifibatid.

Teratologiske studier har blitt gjennomført med kontinuerlig intravenøs infusjon av eptifibatid hos drektige rotter med en total dose opp til 72 mg/kg/dag (ca. 4 ganger den anbefalte humane maksimaldosen basert på kroppsoverflate) og hos drektige kaniner med totale døgndoser opptil 36 mg/kg/dag (ca. 4 ganger den anbefalte humane maksimaldosen basert på kroppsoverflate). Disse studiene viste ingen tegn til svekket fertilitet eller fosterskader ved bruk av eptifibatid. Reproduksjonsstudier på dyrearter hvor eptifibatid viser en lignende farmakologisk aktivitet som hos mennesker er ikke tilgjengelige. Disse studiene er derfor ikke hensiktsmessige når man skal evaluere toksisiteten av eptifibatid på reproduktiv funksjon (se pkt. 4.6).

Det karsinogene potensiale for eptifibatid er ikke undersøkt i langtidsstudier."

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

- Sitronsyremonohydrat
- Natriumhydroksid

- Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Eptifibatide Accord er ikke forlikelig med furosemid.

I mangel på forlikelighetsstudier bør ikke Eptifibatide Accord blandes med andre legemidler enn de som er nevnt under punkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass type I, lukket med butylgummipropp og forseglet med «flip-off» aluminiumsforsegling.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fysikalsk og kjemisk kompatibilitetstesting indikerer at Eptifibatide Accord kan administreres gjennom en intravenøs kanyle sammen med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglyserin, vevsplasminogenaktivator eller verapamil. Eptifibatide Accord er kjemisk og fysisk forlikelig med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og dekstrose 5 % i Normosol R, med eller uten kaliumklorid opp til 92 timer ved oppbevaring ved 20-25 °C. Vennligst se preparatomtale (SPC) for Normosol R for ytterligere informasjon om dets sammensetning.

Kontrollér innholdet i hetteglasset før bruk. Skal ikke brukes dersom synlige partikler eller misfarging er tilstede. Det er ikke nødvendig å beskytte oppløsningen av Eptifibatide Accord mot lys under administreringen.

Kassér eventuell ubrukt oppløsning etter åpning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1065/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11th januar 2016

Dato for siste fornyelse: 30. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml, infusjonsvæske, oppløsning
eptifibatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml infusjonsvæske inneholder 0,75 mg eptifibatid.

Ett 100 ml hetteglass inneholder 75 mg eptifibatid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske

1 hetteglass á 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1065/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT for 100 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml, infusjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 100 ml hetteglass inneholder 75 mg eptifibatid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske
100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. (2 °C – 8 °C).
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1065/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 2 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning
eptifibatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml injeksjonsvæske inneholder 2 mg eptifibatid.

Ett 10 ml hetteglass inneholder 20 mg eptifibatid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske

1 hetteglass á10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)..

Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1065/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT for 10 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Eptifibatide Accord 2 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning
eptifibatid

Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning eptifibatid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eptifibatide Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Eptifibatide Accord
3. Hvordan du bruker Eptifibatide Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eptifibatide Accord
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Eptifibatide Accord er og hva det brukes mot

Eptifibatide Accord hemmer blodplateaggregasjonen. Dette betyr at legemidlet bidrar til å hindre dannelsen av blodpropper.

Det brukes hos voksne med tegn på alvorlige hjerteproblemer, definert som spontane og nylig opplevde brystmerter hvor det er sett biologiske forandringer eller avvik på elektrokardiogram. Det gis vanligvis sammen med acetylsalicylsyre og ufraksjonert heparin.

2. Hva du må vite før du blir gitt Eptifibatide Accord

Bruk ikke Eptifibatide Accord

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor eptifibatid eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet i avsnitt 6).
- dersom du nylig har hatt blødning i mage, tarm, urinblære eller andre organer, for eksempel hvis du har sett unormalt blod i avføringen din eller urinen (utenom menstruasjonsblødning) i løpet av de siste 30 dagene
- dersom du har hatt et slag i løpet av de siste 30 dagene eller noen gang har hatt hjerneblødning (hvis du tidligere har hatt slag, må du forsikre deg om at legen vet dette)
- dersom du har hatt en hjernesvulst eller en tilstand som påvirker blodkarene omkring hjernen
- dersom du har gjennomgått en større operasjon eller alvorlig skade i løpet av de 6 siste ukene
- dersom du har eller har hatt blødningsproblemer
- dersom du har eller har hatt problemer med blodlevring (koagulasjon) eller lavt blodplatetall
- dersom du har eller har hatt alvorlig hypertensjon (høyt blodtrykk)
- dersom du har eller har hatt alvorlige nyre- eller leverproblemer
- dersom du er blitt behandlet med et annet legemiddel av samme type som Eptifibatide Accord.

Vennligst informer legen dersom du har opplevd noe av dette. Dersom du har spørsmål, ta kontakt med legen, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleieren.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Eptifibatide Accord anbefales kun til bruk hos voksne pasienter som er innlagt på hjerteavdelinger
- Eptifibatide Accord er ikke ment til bruk hos barn eller ungdom under 18 år
- Før og under behandlingen med Eptifibatide Accord vil blodet ditt bli undersøkt som et sikkerhetstiltak for å begrense muligheten for uventede blødninger

- Under behandlingen med Eptifibatide Accord vil du bli nøye undersøkt for tegn på unormal eller uventet blødning.
- Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Eptifibatide Accord.

Andre legemidler og Eptifibatide Accord:

For å forhindre interaksjon med andre legemidler skal du fortelle lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Spesielt gjelder dette:

- blodfortynnende midler (orale antikoagulantia) eller
- legemidler som forhindrer blodpropp, inkludert warfarin, dipyridamol, tiklopidin og acetylsalisylsyre (unntatt de du eventuelt får som en del av behandlingen med Eptifibatide Accord).

Graviditet, amming og fertilitet

Bruk av **Eptifibatide Accord** er ikke vanligvis anbefalt under graviditet. Informer legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil veie dine fordeler opp mot risikoen for det ufødte barnet ved bruk av **Eptifibatide Accord** under graviditeten.

Hvis du ammer, bør ammingen avbrytes i behandlingsperioden.

Eptifibatide Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 172 mg natrium (hovedkomponenten i koke-/bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 8,6 % av det anbefalte maksimale daglige inntaket av natrium for en voksen.

3. Hvordan du bruker Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord gis i en blodåre ved direkte injeksjon (sprøyte), etterfulgt av en infusjon (“drypp”). Dosen som gis er basert på vekten din. Den anbefalte dosen er 180 mikrogram/kg gitt som en bolus (rask intravenøs injeksjon), etterfulgt av en infusjon (“drypp”) på 2,0 mikrogram/kg/minutt i opptil 72 timer. Dersom du har nyresykdom, kan infusjonsdosen reduseres til 1,0 mikrogram/kg/minutt.

Hvis perkutan koronar intervensjon (PCI) utføres under behandling med Eptifibatide Accord, kan den intravenøse oppløsningen gis i opptil 96 timer.

Du skal også få doser av acetylsalisylsyre (aspirin) og heparin (hvis det ikke må unngås i ditt tilfelle).

Dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette preparatet, spør legen, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleieren.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- små eller store blødninger (for eksempel blod i urin, blod i avføring, blodig oppkast eller blødning ved kirurgiske inngrep)
- anemi (for lavt antall røde blodceller)

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme inntil 1 av 10 personer

- betennelse i blodåre

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme inntil 1 av 100 personer

- redusert antall blodplater (celler i blodet som er nødvendige for at blodet skal levre seg)
- redusert blodtilførsel til hjernen

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- alvorlig blødning (for eksempel blødning i magen, hjernen eller lungene)
- fatal blødning
- alvorlig reduksjon i antall blodplater (celler i blodet som er nødvendige for at blodet skal levre seg)
- hudutslett (som elveblest)
- plutselig og alvorlig allergisk reaksjon

Dersom du oppdager tegn på blødning, fortell dette til legen, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleieren umiddelbart. I svært sjeldne tilfeller har blødninger blitt alvorlige og også fatale. Sikkerhetstiltak for å forhindre dette omfatter blodprøver og nøye oppfølging fra helsepersonell.

Dersom du utvikler alvorlig allergisk reaksjon eller elveblest, må du straks varsle lege, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleier.

Andre bivirkninger som kan oppstå hos pasienter som trenger denne type behandling, omfatter slike som er forbundet med sykdomstilstanden som du behandles for, som for eksempel rask eller uregelmessig puls, lavt blodtrykk, sjokk eller hjertestans.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eptifibatide Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen og hetteglasset. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Beskyttelse av Eptifibatide Accord-oppløsningen mot lys er imidlertid ikke nødvendig under administrering.

Før bruk må innholdet i hetteglasset kontrolleres.

Eptifibatide Accord må ikke brukes dersom synlige partikler eller misfarging er tilstede.

Ubrukt legemiddel skal kastes etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Eptifibatide Accord

- Virkestoff er eptifibatid.

- **Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml:** Hver ml infusjonsløsning inneholder 0,75 mg eptifibatid. Ett hetteglass med 100 ml infusjonsløsning inneholder 75 mg eptifibatid.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Eptifibatide Accord ser ut og innholdet i pakningen

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 100 ml hetteglass, pakke med ett hetteglass.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: Den klare og fargeløse oppløsningen leveres i et 100 ml hetteglass som er lukket med en butylgummipropp og forseglet med en «flip-off» aluminiumforsegling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning eptifibatid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eptifibatide Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Eptifibatide Accord
3. Hvordan du bruker Eptifibatide Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eptifibatide Accord
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Eptifibatide Accord er og hva det brukes mot

Eptifibatide Accord hemmer blodplateaggregasjonen. Dette betyr at legemidlet bidrar til å hindre dannelsen av blodpropper.

Det brukes hos voksne med tegn på alvorlig hjerteproblemer, definert som spontane og nylig opplevde brystmerter hvor det er sett biologiske forandringer eller avvik på elektrokardiogram. Det gis vanligvis sammen med acetylsalicylsyre og ufraksjonert heparin.

2. Hva du må vite før du blir gitt Eptifibatide Accord

Bruk ikke Eptifibatide Accord:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor eptifibatid eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du nylig har hatt blødning i mage, tarm, urinblære eller andre organer, for eksempel hvis du har sett unormalt blod i avføringen din eller urinen (utenom menstruasjonsblødning) i løpet av de siste 30 dagene;
- dersom du har hatt et slag i løpet av de siste 30 dagene eller noen gang har hatt hjerneblødning (hvis du tidligere har hatt slag må du forsikre deg om at legen vet dette);
- dersom du har hatt en hjernesvulst eller en tilstand som påvirker blodkarene omkring hjernen;
- dersom du har gjennomgått en større operasjon eller en alvorlig skade i løpet av de 6 siste ukene;
- dersom du har eller har hatt blødningsproblemer;
- dersom du har eller har hatt problemer med blodlevring (koagulasjon) eller lavt blodplattetall;
- dersom du har eller har hatt alvorlig hypertensjon (høyt blodtrykk).;
- dersom du har eller har hatt alvorlige nyre- eller leverproblemer;
- dersom du er blitt behandlet med et annet legemiddel av samme type som Eptifibatide Accord.

Vennligst informer legen dersom du har opplevd noe av dette. Dersom du har spørsmål, ta kontakt med legen, farmasøytten ved sykehuset eller sykepleieren.

Advarsler og forsiktighetsregler

Eptifibatide Accord anbefales kun til bruk hos voksne pasienter som er innlagt på hjerteavdelinger;

- Eptifibatide Accord er ikke ment til bruk hos barn eller ungdom under 18 år;

- Før og under behandlingen med Eptifibatide Accord vil blodet ditt bli undersøkt som et sikkerhetstiltak for å begrense muligheten for uventede blødninger;
- Under behandlingen med Eptifibatide Accord vil du bli nøye undersøkt for tegn på unormale eller uventede blødninger.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Eptifibatide Accord.

Andre legemidler og Eptifibatide Accord:

For å forhindre interaksjon med andre legemidler skal du informere lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Spesielt gjelder dette

- blodfortynnende midler (orale antikoagulantia) eller
- legemidler som forhindrer blodpropp, inkludert warfarin, dipyridamol, tiklopidin og acetylsalisylsyre (unntatt de du eventuelt får som en del av behandlingen med Eptifibatide Accord).

Graviditet, amming og fertilitet

Bruk av Eptifibatide Accord er ikke vanligvis anbefalt under graviditet. Informer legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil veie dine fordeler opp mot risikoen for det ufødte barnet ved bruk av Eptifibatide Accord under graviditeten.

Hvis du ammer bør ammingen avbrytes i behandlingsperioden.

Eptifibatide Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 34,5 mg natrium (hovedkomponenten i koke-/bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,7 % av det anbefalte maksimale daglige inntaket av natrium for en voksen.

3. Hvordan du bruker Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord gis i en blodåre ved direkte injeksjon (sprøyte) etterfulgt av en infusjon ("drypp"). Dosen som gis er basert på vekten din. Den anbefalte dosen er 180 mikrogram/kg gitt som en bolus (rask intravenøs injeksjon), etterfulgt av en infusjon ("drypp") på 2,0 mikrogram/kg/minutt i opptil 72 timer. Dersom du har nyresykdom, kan infusjonsdosen reduseres til 1,0 mikrogram/kg/minutt.

Hvis perkutan koronar intervensjon (PCI) utføres under behandling med Eptifibatide Accord kan den intravenøse oppløsningen gis i opptil 96 timer.

Du skal også få doser av acetylsalisylsyre (aspirin) og heparin (hvis det ikke må unngås i ditt tilfelle).

Hvis du har ytterligere spørsmål angående bruken av dette preparatet, ta kontakt med legen, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleieren.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- små eller store blødninger (for eksempel blod i urin, blod i avføring, blodig oppkast eller blødning ved kirurgiske inngrep)
- anemi (for lavt antall røde blodceller)

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme inntil 1 av 10 personer

- betennelse i blodåre

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme inntil 1 av 100 personer

- reduksjon i antall blodplater (celler i blodet som er nødvendig for at blodet skal levre seg)
- redusert blodtilførsel til hjernen

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- alvorlig blødning (for eksempel blødning i magen, hjernen eller lungene)
- fatal blødning
- alvorlig reduksjon i antall blodplater (celler i blodet som er nødvendige for at blodet skal levre seg)
- hudutslett (som elveblest)
- plutselig og alvorlig allergisk reaksjon

Dersom du oppdager tegn på blødning, fortell dette til legen, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleieren umiddelbart. I svært sjeldne tilfeller har blødninger blitt alvorlige og også fatale. Sikkerhetstiltak for å forhindre dette omfatter blodprøver og nøye oppfølging fra helsepersonell.

Dersom du utvikler alvorlig allergisk reaksjon eller elveblest, må du straks varsle lege, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleier.

Andre bivirkninger som kan oppstå hos pasienter som trenger denne type behandling, omfatter slike som er forbundet med sykdomstilstanden som du behandles for, som for eksempel rask eller uregelmessig puls, lavt blodtrykk, sjokk eller hjertestans.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, farmasøyten ved sykehuset eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eptifibatide Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen og hetteglasset. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Beskyttelse av Eptifibatide Accord-oppløsningen mot lys er imidlertid ikke nødvendig under administrering.

Før bruk må innholdet i hetteglasset kontrolleres.

Eptifibatide Accord må ikke brukes, dersom synlige partikler eller misfarging er tilstede.

Ubrukt legemiddel skal kasseres etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Eptifibatide Accord

- Virkestoff er eptifibatid.
- **Eptifibatide Accord 2 mg/ml:** Hver ml injeksjonsvæske inneholder 2 mg eptifibatid. Ett hetteglass injeksjonsvæske inneholder 20 mg eptifibatid.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Eptifibatide Accord ser ut og innholdet i pakningen

Eptifibatide Accord 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 10 ml hetteglass, pakke med ett hetteglass.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Den klare og fargeløse oppløsningen leveres i et 10 ml hetteglass som er lukket med en butyl gummipropp og forseglet med en «flip-off» aluminiumforsegling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://ema.europa.eu>