

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 0,75 mg eptifibatiidi.

Üks viaal 100 ml infusioonilahusega sisaldab 75 mg eptifibatiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks viaal sisaldab 172 mg (7,5 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge, värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eptifibatide Accord on ette nähtud kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappe ja fraktsioneerimata hepariiniga.

Eptifibatide Accord on näidustatud varase müokardi infarkti vältimiseks täiskasvanutel, kellel esineb ebastabiilne stenokardia või Q-sakita (*non-Q-wave*) müokardi infarkt, kui viimane rindkerevalu episood esines 24 tunni jooksul ja esinevad muutused elektrokardiogrammis (EKG) ja/või tõusnud kardiaalsete ensüümide aktiivsus.

Eptifibatide Accord'i ravist saavad enam kasu patsiendid, kellel esineb müokardi infarkti tekkimise kõrge risk esimese 3...4 päeva jooksul pärast ägedate stenokardia sümptomite tekkimist, sh näiteks need patsiendid, kellele tõenäoliselt teostatakse varane PTKA (perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Käesolev preparaat on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks. Seda peavad manustama spetsialistid, kellel on varasemaid kogemusi ägedate koronaarsündroomide ravis.

Eptifibatide Accord'i infusioonilahust tuleb kasutada koos Eptifibatide Accord'i süstelahusega. Soovitav on hepariini samaaegne manustamine, välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud põhjustel, nagu näiteks hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenias esinemine anamneesis (vt „Hepariini manustamine“, lõik 4.4). Eptifibatide Accord on ette nähtud ka kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappega, sest see on osa ägedate koronaarsündroomide standardravist, välja arvatud juhul, kui atsetüülsalitsüülhape on vastunäidustatud.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 -aastased), kellel esineb ebastabiilne stenokardia (unstable angina, UA) või Q-sakita müokardi infarkt (non-Q-wave myocardial infarction, NQMI)

Soovitav annus on intravenoosne boolus 180 mikrogrammi/kg, mida manustatakse võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist. Sellele järgneb pidev infusioon 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul koronaararteri šunteerimise (CABG – *coronary artery bypass graft*) või haiglast väljakirjutamiseni (kumb toimub varem). Kui eptifibatidravi ajal tehakse perkutaanne koronaarne protseduur (PCI – *percutaneous coronary intervention*), jätkake infusiooni 20...24 tundi pärast PCI-d maksimaalse 96-tunnise ravi kestuseni.

Erakorraline või pool-plaaniline operatsioon

Kui patsient vajab ravi ajal eptifibatidiga erakorralist või kiiret südameoperatsiooni, lõpetada infusioon kohe. Kui patsient vajab operatsiooni ravi ajal, lõpetada eptifibatiidi infusioon sobival ajal, et anda aega trombotsüütide funktsiooni normaliseerumiseks.

Maksakahjustus

Kasutamise kogemused maksakahjustusega patsientidel on väga piiratud. Ravimit manustada ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidele, kellel võivad esineda koagulatsioonihäired (vt lõik 4.3, protrombiini aeg). Ravim on vastunäidustatud kliiniliselt väljendunud maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens = 30...< 50 ml/min) patsientidele tuleb manustada intravenoosne boolusannus 180 mikrogrammi/kg, millele järgneb püsiinfusioon annuses 1,0 mikrogrammi/kg/min ülejäänud ravi kestel. See soovitus põhineb farmakodünaamilistel ja farmakokineetilistel andmetel. Kuid saadaolevad kliinilised kogemused ei kinnita, et see annuse modifitseerimine tooks kaasa ravist saadava kasu säilimise (vt lõik 5.1). Kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Kättesaadavate andmete puuduse tõttu ei ole eptifibatiidi ohutust ja tõhusust alla 18-aastastel lastel tõestatud.

Manustamisviis

Intravenoosne kasutamine.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Eptifibatide Accord'i ei tohi kasutada patsientide ravimiseks, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes;
- anamneesis gastrointestinaalne, suur urogenitaalne või mingi muu aktiivne ebanormaalne verejooks viimase 30 ravipäeva jooksul;
- anamneesis insult viimase 30 päeva jooksul või hemorraagiline insult ükskõik millal;
- anamneesis teadaolev koljusisene haigus (kasvaja, arteriovenoosne malformatsioon, aneurüsm);
- suurem operatsioon või raske trauma viimase 6 nädala jooksul;
- anamneesis hemorraagiline diatees;
- trombotsütopeenia ($< 100\,000$ rakku/mm³);
- protrombiini aeg $> 1,2$ korra kontrollajast suurem või INR $\geq 2,0$;
- raske hüpertensioon (antihüpertensiivse raviga süstoolne vererõhk > 200 mm Hg või diastoolne vererõhk > 110 mm Hg);
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või sõltuvus neerudialüüsist;
- kliiniliselt oluline maksakahjustus;
- kaasnev või planeeritav muu parenteraalse glükoproteiin (GP) IIb/IIIa inhibiitori manustamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks

Eptifibatide Accord on antitrombootiline aine, mis toimib trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivalt; seetõttu tuleb patsienti ravi ajal hoolikalt jälgida verejooksu nähtude suhtes (vt lõik 4.8). Naissoost, eakatel ja väikese kehakaalu või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $> 30...< 50$ ml/min) patsientidel võib esineda suurem verejooksu risk. Jälgige neid patsiente verejooksu suhtes hoolikalt.

Nagu näidati Early ACS uuringus, võib suurem verejooksu risk esineda ka neil patsientidel, kes saavad varakult eptifibatidi (nt juba diagnoosimisel), võrreldes nendega, kes saavad seda vahetult enne PCI-d. Erinevalt heakskiidetud näidustustest Euroopa Liidus, manustati kõikidele selles uuringus osalejatele enne infusiooni kahekordne boolusannus (vt lõik 5.1)

Verejooks on kõige tavalisem arteriaalse juurdepääsutee kohas patsientidel, kellele tehakse perkutaanseid arteriaalseid protseduure. Kõiki potentsiaalseid verejooksu kohti tuleb hoolikalt jälgida (nt kateetri paigalduskohad; arteriaalsed ja venoossed punktsiooni- või süstekohad; gastrointestinaal- ja urogenitaaltrakt). Samuti tuleb mõelda teistele potentsiaalsetele verejooksu kohtadele nagu tsentraalne ja perifeerne närvisüsteem ning retroperitoneaalruum.

Kuna Eptifibatide Accord inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, tuleb olla ettevaatlik ravimi kasutamisel koos teiste ravimitega, mis mõjutavad hemostaasi, sh tiklopidiin, klopidoogreel, trombolüütikumid, suukaudsed antikoagulandid, dekstraani lahused, adenosiin, sulfiinpüraasoon, prostatsükliin, mittesteroidsed põletikuvastased ained või dipüridamool (vt lõik 4.5).

Puudub kogemus eptifibatidi ja madalmolekulaarsete hepariinide kooskasutamise osas.

Eptifibatidi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle jaoks trombolüütiline ravi on üldiselt näidustatud (nt äge transmuraalne müokardi infarkt uute patoloogiliste Q-sakkidega või ST-segmendi elevatsiooniga või Hiši kimbu vasaku sääre blokaadiga EKG-s) on piiratud. Seetõttu ei soovitata nende seisundite korral Eptifibatide Accord'i kasutada (vt lõik 4.5).

Eptifibatide Accord'i infusioon tuleb lõpetada koheselt, kui tekivad trombolüütilist ravi nõudvad asjaolud, kui patsiendile tuleb teha erakorraline koronaaršunteerimise operatsioon või patsient vajab intraaortaalselt balloonpumpa.

Kui tekib tõsine verejooks, mis ei ole surumise abil peatatav, tuleb otsekohe lõpetada Eptifibatide Accord'i ja samal ajal manustatava fraktsioneerimata hepariini infusioon.

Arteriaalsed protseduurid

Ravi ajal eptifibatidiga tõuseb oluliselt verejooksude sagedus, eriti reiearteri piirkonnas, kust viiakse sisse kateeter. Kontrollige, et punkteeritaks ainult reiearteri eesmine sein. Arteriaalse kanüüli võib eemaldada siis, kui vere hüübimine on muutunud normaalseks (nt kui aktiveeritud hüübivusaeg on alla 180 sekundi (tavaliselt 2...6 tundi pärast hepariini manustamise lõpetamist)). Pärast kanüüli eemaldamist tuleb tagada hemostaas ja seda hoolikalt jälgida.

Trombotsütopeenia ja GP IIb/IIIa inhibiitoritega seotud immunogeensus

Eptifibatide Accord inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, kuid tõenäoliselt ei mõjuta trombotsüütide eluvõimelisust. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et trombotsütopeenia esinemissagedus oli madal ja sarnane eptifibatidi ja platseeboga ravitud patsientidel. Turuletulekujärgselt on eptifibatidi manustamisel täheldatud trombotsütopeenia, sh ägeda väljendunud trombotsütopeenia esinemist (vt lõik 4.8).

Mehhanism, mille kaudu eptifibatidid võib tekitada kas immuun- ja/või mitte-immuunvahendatud trombotsütopeeniat, ei ole täielikult selge. Immuunvahendatud mehhanismi poolt viitas eptifibatid-ravi seostamine antikehade tekkega, mis tunnevad ära eptifibatidi poolt haaratud GPIIb/IIIa retseptori. Trombotsütopeenia ilmnemist pärast esmast kokkupuudet GPIIb/IIIa inhibiitoriga võib seletada asjaoluga, et mõnedel inimestel ongi need antikehad organismis algselt olemas.

Kuna nii korduv kokkupuude mistahes GP IIb/IIIa ligandi-mimeetilise ainega (nt abtsiksimab või eptifibatid), kui ka GP IIb/IIIa inhibiitori esmakordne manustamine, võib olla seotud

immuunvahendatud trombotsütopeenilise vastureaktsiooniga, on vajalik patsiendi jälgimine, st trombotsüütide arvu tuleb määrata enne ravi algust, 6 tunni jooksul pärast manustamist ja seejärel ravi ajal vähemalt kord päevas ning viivitamata ootamatu verejooksu kliiniliste tunnuste ilmnemisel.

Kui täheldatakse kas trombotsüütide arvu vähenemist kuni $< 100\,000/\text{mm}^3$ või ägeda väljendunud trombotsütopeenia esinemist, tuleb koheselt lõpetada mistahes ravimi manustamine, millele teadaolevalt on või võib olla trombotsütopeeniline toime, sh eptifibatid, hepariin ja klopidoogreel. Trombotsüütide ülekande vajadus tuleb igal üksikjuhul otsustada vastavalt kliinilise seisundile.

Eptifibatid kohta puuduvad andmed kasutamisest patsientidel, kellel on varem tekkinud immuunvahendatud trombotsütopeenia teistest parenteraalsetest GP IIb/IIIa inhibiitoritest. Seetõttu ei soovitata eptifibatidi manustada patsientidele, kellel on varem esinenud immuunvahendatud trombotsütopeeniat GP IIb/IIIa inhibiitorite, sh eptifibatidi, tõttu.

Hepariini manustamine

Hepariini manustamist soovitatakse juhul, kui ei ole vastunäidustusi (nt anamneesis hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenia).

UA/NQMI: Patsiendi jaoks, kes kaalub ≥ 70 kg, soovitatakse 5000-ühikulist boolust, millele järgneb pidev intravenoosne infusioon 1000 ühikut/tunnis. Kui patsient kaalub < 70 kg, soovitatakse boolust annuses 60 ühikut/kg, millele järgneb infusioon 12 ühikut/kg/tunnis. Aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT) tuleb jälgida, et hoida seda vahemikus 50 kuni 70 sekundit; aeg üle 70 sekundi võib suurendada verejooksude riski.

Kui UA/NQMI korral tahetakse teha PCI-d, jälgida aktiveeritud hüübimisaega, hoides seda vahemikus 300...350 sekundit. Hepariini manustamine lõpetada, kui aktiveeritud hüübivusaeg ületab 300 sekundit; mitte manustada hepariini enne, kui see langeb alla 300 sekundi.

Laboratoorse tegevuse jälgimine

Enne Eptifibatide Accord'i infusiooni soovitatakse hemostaasi häirete kindlakstegemiseks teha järgmised laboratoorsed testid: protrombiini aeg (PT) ja aPTT, seerumi kreatiini kontsentratsioon, trombotsüütide arv, hemoglobiini kontsentratsioon ja hematokrit. Hemoglobiini kontsentratsiooni, hematokriti ja trombotsüütide arvu tuleb samuti jälgida ravi esimese 6 tunni jooksul ja seejärel vähemalt kord päevas ravi ajal (või sagedamini, kui esineb oluline langus). Kui trombotsüütide arv langeb alla $100\,000/\text{mm}^3$, on vaja teha lisaanalüüse, et välistada pseudotrombotsütopeeniat. Fraktsioneerimata hepariini manustamine tuleb lõpetada. PCI patsientidel määrata ka aktiveeritud hüübimisaega.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab 172 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 8,6% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Varfariin ja dipüridamool

Eptifibatid ei suurendanud samaaegse varfariini ja dipüridamooli kasutamisega seotud suuremate ja väiksemate verejooksude riski. Eptifibatidiga ravitud patsientidel, kelle protrombiini aeg (PT) oli $> 14,5$ sekundit ja kes said samaaegselt varfariini, ei esinenud suuremat verejooksude riski.

Eptifibatid ja trombolüütilised ained

Eptifibatidi kasutamise kohta trombolüütilisi aineid saavatel patsientidel on andmed piiratud. Nii PCI kui ka ägeda müokardi infarkti uuringutes puudusid olulised tõendid selle kohta, et eptifibatid oleks suurendanud koe plasminogeeni aktivaatoriga seotud suurte või väikeste verejooksude riski. Ühes ägeda müokardi infarkti uuringus suurendas eptifibatid verejooksu riski manustamisel koos streptokinaasiga. ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti uuringus suurenes vähendatud annuses tenekteplaasi ja eptifibatidi koosmanustamisel oluliselt nii suuremate kui ka väiksemate verejooksude risk võrreldes platseebo ja eptifibatidi kasutamisega.

181 patsienti hõlmanud ägeda müokardi infarkti uuringus manustati eptifibatidi (režiimiga boolussüst kuni 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes infusioon kuni 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul) samaaegselt streptokinaasiga (1,5 miljonit ühikut 60 minuti jooksul). Kõige kõrgemate uuritud infusioonikiiruste juures (1,3 mikrogrammi/kg/min ja 2,0 mikrogrammi/kg/min) esines eptifibatidi manustades verejookse sagedamini, kui ainult streptokinaasi manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eptifibatidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Eptifibatide Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas eptifibatidi eritub inimese rinnapiima. Raviperioodil on soovitatav imetamine katkestada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed eptifibatidi toime kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane, sest Eptifibatide Accord on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik eptifibatidiga ravitud patsientidel esinevatest kõrvaltoimetest olid üldiselt seotud verejooksude või kardiovaskulaarsete komplikatsioonidega, mis esinevad selles patsientide populatsioonis sageli.

Kliinilised uuringud

Andmed kõrvaltoimete esinemissageduse kohta saadi kahest III faasi kliinilisest uuringust (PURSUIT ja ESPRIT). Neid uuringuid on lühidalt kirjeldatud allpool.

PURSUIT: See oli randomiseeritud topeltpimeuuring, mille käigus võrreldi eptifibatidi ja platseebo efektiivsust ja ohutust suremuse ja müokardi (re)infarkti vähendamisel ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsientidel.

ESPRIT: See oli topeltpime, mitmekeskuseline, randomiseeritud, paralleelsete rühmadega platseebokontrolliga uuring, mille käigus hinnati eptifibatidravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellele plaaniti teha mitte-erakorraline perkutaanne koronaarne protseduur (PCI) koos stendi paigaldamisega.

Uuringus PURSUIT koguti andmeid verejooksudega seotud ja mitteseotud komplikatsioonide kohta alates haiglast väljakirjutamisest kuni 30. päeva visiidini. Uuringus ESPRIT kirjeldati verejookse 48 tunni möödudes ja verejooksudega mitteseotud komplikatsioone 30 päeva möödudes. Kuigi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringus kasutati suurte ja väikeste verejooksude klassifitseerimisel TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) verejooksu kriteeriume, koguti PURSUIT andmed 30 päeva jooksul, samal ajal kui ESPRIT andmed piirdusid komplikatsioonidega 48 tunni jooksul või haiglast väljakirjutamiseni, ükskõik kumb saabus enne.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Need on absoluutsed teatamissagedused, mille puhul ei ole arvesse võetud platseebo puhul

teatatud sagedusi. Iga kindla kõrvaltoime puhul, kui andmed saadi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringust, kasutati kõrvaltoime esinemissageduse määratlemisel suurimat kirjeldatud esinemissagedust.

Teadke, et kõikide kõrvaltoimete puhul ei ole kindlaks tehtud põhjuslikku seost.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: verejooks (suured ja väikesed verejooksud, sh reiearteri juurdepääsu, koronaararterite šunteerimisega [CABG-coronary artery bypass grafting] seotud, seedetrakti, urogenitaaltrakti, retroperitoneaalne, intrakraniaalne, hematomees, hematuuria, suuõõne/orofarüngeaalne, hemoglobiini/hematokriti langus ja muud).

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: ajuisheemia.

Südame häired

Sage: südameseiskus, vatsakeste virvendus, ventrikulaarne tahhükardia, kongestiivne südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus.

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon, šokk, flebiit.

Südameseiskus, kongestiivne südamepuudulikkus, kodade virvendus, hüpotensioon ja šokk, mida kirjeldati sageli uuringus PURSUIT, olid põhihaigusega seotud kõrvaltoimed.

Eptifibatiidi manustamine on seotud TIMI uuringugrupi kriteeriumide järgi klassifitseeritud suurte ja väikeste verejooksude esinemissageduse suurenemisega. Soovitatud terapeutilise annuse kasutamisel, mida manustati PURSUIT uuringus peaaegu 11000 patsiendile, oli verejooks kõige sagedasem eptifibatiidravi ajal täheldatud komplikatsioon. Kõige sagedasemad verejooksud olid seotud südame invasiivsete protseduuridega (koronaararteri šunteerimise [coronary artery bypass grafting, CABG] või reiearteri juurdepääsuga).

Väikest verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui spontaanset makrohematuuariat, spontaanset hematomeesi, nähtavat verekaotust hemoglobiini langusega üle 3 g/dl või hemoglobiini langust üle 4 g/dl nähtava veritsuskoha puudumisel. Selles uuringus oli väike verejooks eptifibatiid-ravi väga sage komplikatsioon ($>1/10$ ehk 13,1% eptifibatiidi *versus* 7,6% platseebo puhul). Verejooks tekkis sagedamini patsientidel, kes said samaaegselt hepariini, kui neile tehti PCI ja aktiveeritud hüübimisaeg (ACT) ületas 350 sekundit (vt lõik 4.4, hepariini kasutamine).

Suurt verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui intrakraniaalset hemorraagiat või hemoglobiini kontsentratsiooni langust üle 5 g/dl. Suurt verejooksu esines PURSUIT uuringus samuti väga sageli ja seda kirjeldati sagedamini eptifibatiidi kui platseebo kasutamisel ($\geq 1/10$ ehk 10,8% *versus* 9,3%), kuid seda esines harva suurel enamusel patsientidest, kellele ei tehtud koronaararteri šunteerimist 30 päeva jooksul pärast uuringuga liitumist. Koronaararteri šunteerimise läbi teinud patsientidel ei suurenenud verejooksu esinemissagedus eptifibatiidi toimet platseebot saanud patsientidega võrreldes. PCI läbi teinud patsientide alagrupis täheldati suurt verejooksu sageli: 9,7% eptifibatiidiga ravitud *vs.* 4,6% platseebot saanud patsientidest.

Tõsiste või eluohtlike verejooksude esinemissagedus oli eptifibatiidi puhul 1,9% ja platseebo puhul 1,1%. Vereülekannete vajadus suurenes eptifibatiidravi tõttu mõõdukalt (11,8% *versus* 9,3% platseebo puhul).

Eptifibatiidravi ajal tekkinud muutused on tingitud ravimi teadaolevast farmakoloogilisest toimest, st trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimisest. Seega on verejooksuga seotud laboratoorsete näitajate (nt veritsusaeg) muutused sagedased ja eeldatavad. Maksafunktsiooni (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT,

bilirubiin, alkaalne fosfataas) või neerufunktsiooni näitajate (seerumi kreatiniini- ja vere jääklämmastiku sisaldus) osas ei täheldatud ilmseid erinevusi eptifibatiidiga ravitud ja platseebot saanud patsientide vahel.

Turuletulekujärgne kogemus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: surmaga lõppenud verejooks (enamik hõlmas kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häireid: aju- või intrakraniaalseid hemorraagiaid); kopsuverejooks, äge väljendunud trombotsütopeenia, hematoom.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaktilised reaktsioonid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: lööve, manustamiskoha häired nagu urtikaaria.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused eptifibatiidi üleannustamise kohta inimestel on äärmiselt piiratud. Juhuslike suurte booluste manustamise, üleannustamisena teatatud kiire infundeerimise või suurte kumulatiivsete annuste manustamisel ei tekkinud raskeid kõrvaltoimeid. PURSUIT uuringus oli 9 patsienti, kes said booluse ja/või infusiooni soovitatud annusest vähemalt kaks korda suuremas annuses või kes identifitseeriti uurija poolt kui üleannuse saanud patsient. Ühelgi neist patsientidest ei esinenud rasket verejooksu, kuigi ühe patsiendi puhul, kellele tehti koronaararterite šunteerimine, teatati mõõdukast verejooksust. Ühelgi patsiendil ei esinenud koljusisest verejooksu.

Potentsiaalselt võib eptifibatiidi üleannustamine viia verejooksu tekkimisele. Lühikese poolväärtusaja ja kiire kliirensi tõttu saab eptifibatiidi aktiivsust kohe tõkestada infusiooni peatamisega. Seetõttu ei ole dialüüsi vajadus tõenäoline, kuigi eptifibatiid on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained (trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin), ATC kood: B01AC16.

Toimemehhanism

Eptifibatiid on sünteetiline tsükliline heptapeptiid, mis sisaldab kuut aminohapet, sh ühte tsüsteinamiidi ja ühte merkaptopropionüüli (desaminotsüsteinüül) jääki. Ravim on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor ja kuulub RGD (arginiin-glütsiin-aspartaat)-mimeetikumide klassi.

Eptifibatiid inhibeerib pöördvalt trombotsüütide agregatsiooni, vältides fibrinogeeni, von Willebrandi faktori ja teiste adhesiivsete ligandide seostumist glükoproteiini (GP)IIb/IIIa retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

Eptifibatiid inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni annusest ja kontsentratsioonist sõltuvalt, nagu on näidatud *ex vivo* trombotsüütide agregatsioonil, kasutades trombotsüütide agregatsiooni

indutseerimiseks adenosiniindifosfaati (*adenosine diphosphate*, ADP) ja teisi agoniste. Eptifibatidi toime tekib kohe pärast 180 mikrogrammi/kg intravenoosse booluse manustamist. Kui sellele järgneb 2,0 mikrogrammi/kg/min pidev infusioon, tekitab see režiim rohkem kui 80%-l patsientidest > 80%-lise ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures.

Trombotsüütide agregatsioon oli kergesti pöörduv ning trombotsüütide funktsioon taastus algsele tasemele (> 50% trombotsüütide agregatsioonist) 4 tunni jooksul pärast 2,0 mikrogrammi/kg/min pideva infusiooni lõpetamist. ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni mõõtmised kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures (D-fenüülalanüül-L-prolüül-L-arginiinklorometüülketoon antikoagulant) patsientidel, kellel esines ebastabiilne stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkt, näitasid kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerimist, mille puhul IC₅₀ (50% inhibeeriv kontsentratsioon) oli ligikaudu 550 ng/ml ja IC₈₀ (80% inhibeeriv kontsentratsioon) oli ligikaudu 1100 ng/ml.

Neerukahjustusega patsientidel on trombotsüütide agregatsiooni pärssimise kohta andmeid piiratud hulgal. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) saavutati 2 mikrogrammi/kg/min manustamise järgselt 24 tunniks 100% inhibeerimine. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30ml/min), kellele manustati 1 mikrogrammi/kg/min, saavutati 24 tunniks 80% inhibeerimine enam kui 80% patsientidest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

PURSUIT uuring

Ebastabiilse stenokardia (UA)/Q-sakita müokardi infarkti (NQMI) peamine uuring oli PURSUIT. Selles topeltpimedas, randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringus osales 726 keskust 27 riigist ja see hõlmas 10 948 ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsienti. Patsiendid kaasati uuringusse ainult siis, kui neil oli viimase 24 tunni jooksul esinenud puhkeolekus stenokardia (≥ 10 minuti) ja neil esines:

- kas ST-segmendi muutused: ST depressioon > 0,5 mm alla 30 minuti või püsiv ST tõus > 0,5 mm, mis ei vajanud reperfusioonravi ega trombolüütilisi aineid; T-saki inversioon (> 1 mm),
- või CK-MB aktiivsuse tõus.

Patsiendid randomiseeriti saama rühmas kas platseebot, eptifibatidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 2,0 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/2,0) või eptifibatidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 1,3 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/1,3).

Infusiooni jätkati kas haiglast väljakirjutamiseni, koronaararterite šunteerimiseni (CABG) või kuni 72 tunni jooksul olenevalt sellest, milline sündmus toimus esimesena. PCI teostamisel jätkati eptifibatidi infusiooni 24 tunni jooksul pärast protseduuri ja sel juhul võis infusiooni kestus ulatuda 96 tunnini.

Vastavalt protokollile lõpetati uuring 180/1,3 rühmas pärast vaheanalüüsi, kui selgus, et mõlemas aktiivse ravi rühmas esines sama verejooksude sagedus.

Patsiente raviti vastavalt uurimiskeskuse tavalistele standarditele. Seetõttu erinesid angiograafia, PCI ja CABG sagedused keskuste ja riikide vahel küllaltki palju. PURSUIT uuringus osalenud patsientidest tehti 13%-l eptifibatidi infusiooni ajal PCI, kellest umbes 50%-le paigaldati intrakoronaarsed stendid; 87% raviti medikamentoosselt (ilma PCI-ta eptifibatidi infusiooni ajal).

Suur enamus patsientidest sai atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas). Fraktsioneerimata hepariini manustati intravenoosselt või subkutaanselt vastavalt arsti korraldusele, kõige sagedamini intravenoosse 5000-ühikulise boolusena, millele järgnes pidev infusioon 1000 ühikut/h. Soovitatav eesmärk oli saavutada aPPT 50...70 sekundit. Kokku 1250 patsiendil sooritati PCI 72 tunni jooksul pärast randomiseerimist ning sel juhul said nad fraktsioneerimata hepariini, et hoida aktiveeritud hüübimisaeg vahemikus 300...350 sekundit.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm ükskõik millisel põhjusel või uus müokardi infarkt (MI) (hinnatud pimesüsteemil vastava komitee poolt) 30 päeva jooksul alates randomiseerimisest. MI esinemist võis defineerida kui asümptomaatilist, mida näitas CK-MB aktiivsuse tõus või uue Q-saki ilmnemine.

Eptifibatiid, manustatuna annuses 180/2,0, vähendas platseeboga võrreldes oluliselt esmase tulemusnäitaja esinemissagedust (tabel 1): 1000 ravitud patsiendi kohta umbes 15 ärahoitud juhtu:

Tabel 1: Surmajuhtude / komitee poolt hinnatud MI esinemissagedus («Vastavalt randomiseerimisele ravitud» populatsioon)

Aeg	Platseebo	Eptifibatiid	p-väärtus
30 päeva	743/4,697 (15,8%)	667/4,680 (14,3%)	0,034 ^a

a: Platseebo ja eptifibatiidi erinevuse Pearsoni hii-ruut test.

Esmane tulemusnäitaja oli enamasti seotud müokardi infarktiga.

Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel ravi varases järgus (esimese 72...96 tunni jooksul) ja vähenemine püsis 6 kuu jooksul ilma oluliselt suuremust mõjutamata.

Eptifibatiidist saavad kõige rohkem kasu need patsiendid, kellel esineb kõrge risk müokardi infarkti tekkimiseks esimese 3...4 päeva jooksul pärast ebastabiilse stenokardia algust.

Vastavalt epidemioloogilistele leidudele on kardiovaskulaarsete tüsistuste suurem esinemissagedus seotud teatud näitajatega, näiteks:

- vanus,
- tõusnud pulsagedus või vererõhk,
- püsiv või korduv isheemiline kardiaalne valu,
- väljendunud muutused EKG-s (eriti ST-segmeni muutused),
- tõusnud südame ensüümide aktiivsus või markerid (nt CK-MB, troponiinid) ja
- südamepuudulikkus.

PURSUIT-uuring viidi läbi sellel ajal, kui ägeda koronaarsündroomi standardravi erines praegusest, kus ravi põhineb trombotsüütide ADP retseptorite (P2Y₁₂) antagonistide kasutamisel ning rutiinsel koronaarisiseste stentide paigaldamisel.

ESPRIT uuring

ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy* – trombotsüütide IIb/IIIa retseptori supressiooni tugevdamine eptifibatiidi raviga) oli intrakoronaarse stentimisega plaanilise PCI puhune topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring (n=2064).

Kõik patsiendid said rutiinset standardravi ja nad randomiseeriti saama rühmas kas platseebot või eptifibatiidi (2 boolust 180 mikrogrammi/kg ja pidev infusioon kuni haiglast välja kirjutamiseni või maksimaalselt 18...24 tunni jooksul).

Esimest boolust ja infusiooni alustati samaaegselt, kohe pärast PCI protseduuri ning sellele järgnes teine boolus 10 minutit pärast esimest. Infusiooni kiirus oli 2,0 mikrogrammi/kg/min patsientidel,

kelle seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli ≤ 175 mikromooli/l või 1,0 mikrogrammi/kg/min kui seerumi kreatiniin oli > 175 kuni 350 mikromooli/l.

Uuringu eptifibatiidi rühmas said peaaegu kõik patsiendid aspiriini (99,7 %) ning 98,1 % said tienopüridiini (klopidogreeli 95,4 % ja tiklopidiini 2,7 %). PCI päeval enne kateteriseerimist said 53,2 % tienopüridiini (klopidogreeli 52,7 %; tiklopidiini 0,5 %), seda peamiselt küllastusannusena (300 mg või rohkem). Platseeborühm oli võrreldav (aspiriin 99,7%, klopidogreel 95,9 %, tiklopidiin 2,6 %).

ESPRIT uuring kasutas PCI ajal hepariini manustamise lihtsustatud režiimi, mis koosnes algsest boolusest 60 ühikut/kg, eesmärgiga saavutada aktiveeritud hüübimisaeg 200...300 sekundit. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm (D), MI, kiire südamelihase revaskulariseerimine (UTVR - *urgent target vessel revascularisation*) ja akuutne antitrombootiline ravi GP IIb/IIIa inhibiitoriga (RT - *rescue therapy*) 48 tunni jooksul alates randomiseerimisest.

MI identifitseeriti laboratoorsete CK-MB põhikriteeriumite alusel. Selle diagnoosi jaoks pidi pärast PCI protseduuri esinema 24 tunni jooksul vähemalt kaks CK-MB väärtust, mis olid ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri. Seetõttu polnud diagnoosi kinnitamine komitee poolt tarvilik. MI võidi ka arvesse võtta pärast komitee otsuse langetamist uurija raporti kohta.

Esmase tulemusnäitaja [surm, MI, UTVR või trombolüütiline ravi 48 tunni jooksul] analüüs näitas 37 % suhtelist ja 3,9 % absoluutset vähenemist eptifibatiidirühmas (6,6 % episoodide *versus* 10,5 %, $p = 0,0015$). Esmase tulemusnäitaja sagedus oli seotud peamiselt ensümaatilise MI esinemise, mis identifitseeriti PCI järgse südameensüümide aktiivsuse varase tõusuga, vähenemisega (80 MI-d 92-st platseeborühmas vs 47 MI-d 56-st eptifibatiidirühmas). Ensümaatilise MI kliiniline olulisus on senini vastuoluline.

Sarnased tulemused saadi ka kahe sekundaarse tulemusnäitaja puhul, mida hinnati 30 päeva pärast: kolmest komponendist - surm, MI ja UTVR – koosnev tulemusnäitaja või surma ja MI kombinatsioon.

Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel üsna ravi alul. Hilisemat lisanduvat kasu ei täheldatud kuni 1 aasta jooksul.

Veritsusaja pikenemine

Eptifibatiidi manustamine intravenoosse booluse ja infusioonina pikendab veritsusaega ligikaudu 5 korda. See pikenemine on pöörduv infusiooni lõpetamisel, kusjuures veritsusajad saavutavad enam-vähem baasväärtuse ligikaudu 6 (2...8) tunni jooksul. Eptifibatiit üksi manustatuna ei avaldanud mõõdetavat toimet protrombiini ajale (PT) või aktiveeritud osalisele tromboplastiini ajale (aPTT).

EARLY-ACS uuring

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – glükoproteiin IIb/IIIa varane inhibeerimine mitte-ST-segmendi elevatsiooniga koronaarsündroomi korral) uuringus võrreldi NSTEMI ACS kõrge riskiga patsientidel eptifibatiidi varast rutiinset manustamist platseebo manustamisega (koos eptifibatiidi hilisema provisoorse kasutamisega kateteriseerimise laboris), mida kasutati kombinatsioonis antitrombootilise raviga (ASA, UFH, bivalirudiin, fondapariinuks või madalmolekulaarne hepariin). 12...96 tundi pärast uuringuravimi manustamist pidid patsiendid edasise ravina läbima invasiivse protseduuri. Patsiendid võisid saada medikamentooset ravi, läbima koronaararteri šunteerimise (CABG) või perkutaanse koronaarinterventsiooni (PCI). Erinevalt Euroopa Liidus heaks kiidetud annustamise skeemist manustati uuringus enne infusiooni uuringuravimit kaks korda boolusena (10 minutilise vahetega).

Eptifibatiidi varane rutiinne kasutamine invasiivset ravi saanud kõrge riskiga NSTEMI-ASC optimaalselt ravitud populatsioonil ei andnud statistiliselt olulist vähenemist liidetud esmaste tulemusnäitajate osas nagu surm, MI, RI-UR ja TBO 96 tunni jooksul võrreldes hilisema provisoorse eptifibatiidi ravirežiimiga (9,3% varase eptifibatiidi patsientidel *versus* 10,0% patsientidel, kes said hilisema provisoorse eptifibatiidi; riskide suhe OR=0,920; 95% CI=0,802-1,055; $p=0,234$). GUSTO tõsist/eluohutlikku verejooksu esines harva ja see oli võrreldav mõlemas ravirühmas (0,8%). GUSTO

mõõdukat või tõsist/eluohhtlikku verejooksu esines märkimisväärselt sagedamini varase rutiinse eptifibatiidi grupis (7,4% *versus* 5,0% hilisema provisoorse eptifibatiidi grupis; $p < 0,001$). Sarnaseid erinevusi täheldati TIMI suure verejooksu osas (118 [2,5%] varane rutiinne kasutamine vs. 83 [1,8%] hilisem provisoorne kasutamine; $p = 0,016$).

Varase rutiinse eptifibatiidi ravist saadavat statistiliselt olulist kasu ei demonstreeritud patsientide alagrupis, keda raviti medikamentoosselt või medikamentoose ravi ajal enne PCI või CABG läbiviimist.

EARLY ACS uuringu *post hoc* analüüsis oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse vähendamisest saadava kasu riski suhe ebaveenev. Esmase tulemusnäitaja juhtumite esinemus oli 11,9 % nendel patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 11,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel ($p = 0,81$). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli juhtumite esinemus 10% *versus* 11,5% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust ($p = 0,61$). TIMI suur verejooks esines 2,7 % patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 4,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel ($p = 0,36$). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli TIMI suurte verejooksude esinemus 1,4% *versus* 2,0% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust ($p = 0,54$). GUSTO tõsise verejooksu esinemuses märkimisväärselt erinevust ei olnud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eptifibatiidi farmakokineetika on lineaarne ja annusega proportsionaalne booluse annuste 90 kuni 250 mikrogrammi/kg ja infusioonikiiruste 0,5 kuni 3,0 mikrogrammi/kg/min puhul.

Jaotumine

2,0 mikrogrammi/kg/min infusiooni puhul on keskmine eptifibatiidi plasma tasakaalukontsentratsioon südame isheemiatõvega patsientidel 1,5 kuni 2,2 mikrogrammi/ml. Need plasmakontsentratsioonid saavutatakse kiiresti, kui infusioonile eelneb 180 mikrogrammi/kg boolus.

Biotransformatsioon

Eptifibatiidi sidumise tase inimese plasma proteiinidega on ligikaudu 25 %. Samas populatsioonis on plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 2,5 tundi, plasma kliirens 55 kuni 80 ml/kg/tunnis ja jaotusruumala ligikaudu 185 kuni 260 ml/kg.

Eritumine

Tervetel isikutel moodustas renaalne ekskretsioon ligikaudu 50 % kogu keha kliirensist; ligikaudu 50 % eritub muutumatul kujul. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel vähenes eptifibatiidi kliirens ligikaudu 50% ja püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon ligikaudu kahekordistus.

Formaalseid farmakokineetilisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus ei leitud eptifibatiidil koostoimeid järgmiste ravimitega: amlodipiin, atenolool, atropiin, kaptopriil, tsefasoliin, diasepaam, digoksiin, diltiaseem, difenhüdramiin, enalapriil, fentanüül, furosemiid, hepariin, lidokaiin, lisinopriil, metoprolool, midasolaam, morfiin, nitraadid, nifedipiin ja varfariin.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eptifibatiidi toksikoloogiliste uuringute hulka kuuluvad ühekordsete ja korduvate annuste uuringud rottidel, küülikutel ja ahvidel, reproduktsiooniuuringud rottidel ja küülikutel, *in vitro* ja *in vivo* geneetilised toksilisuse uuringud ning ärrituse, ülitundlikkuse ja antigeensuse uuringud. Sellise farmakoloogilise profiiliga ainel ei leitud mingeid ootamatuid toksilisi toimeid ja tulemused kinnitusid hilisema kliinilise kogemuse alusel. Peamiseks kõrvaltoimeks olid verejooksud. Eptifibatiidil ei leitud genotoksilist toimet.

Teratoloogilised uuringud on läbi viidud eptifibatiidi pideva intravenoosse infusiooniga tiinetele rottidele päevastes koguanustes kuni 72 mg/kg/päevas (ligikaudu 4 korda suurem inimesel soovitatavast maksimaalsest annusest keha pindala alusel) ning tiinetele küülikutele päevastes koguanustes kuni 36 mg/kg/päevas (ligikaudu 4 korda suurem inimesel soovitatavast maksimaalsest annusest keha pindala alusel). Neis uuringutes ei leitud viiteid sigivushäiretele või loote kahjustustele eptifibatiidi tõttu. Reproduktiooni uuringud loomaliikidel, kellel eptifibatiid on samasuguse farmakoloogilise aktiivsusega kui inimesel, ei ole kättesaadaval. Seetõttu ei saa nende alusel hinnata eptifibatiidi toksilisust reproduktiivsele funktsioonile (vt lõik 4.6).

Eptifibatiidi kantserogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Eptifibatide Accord ei sobi kokku furosemiidiga.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi Eptifibatide Accord'i segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 100 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud butüülkummist korgiga ja millel on äratõmmatav alumiiniumist ümbris.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Füüsikalised ja keemilised sobivuse testid näitavad, et Eptifibatide Accord'i võib manustada intravenoosselt koos atropiinsulfaadi, dobutamiini, hepariini, lidokaiini, meperidiini, metoprolooli, midasolaami, morfiini, nitroglütseriini, koe plasminogeeni aktivaatori või verapamiiliga. Eptifibatide Accord on keemiliselt ja füüsikaliselt kokkusobiv 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahusega ja 5% glükoosiga Normosol R-is nii kaaliumkloriidiga kui ilma kuni 92 tundi kui seda hoitakse temperatuuril 20...25°C. Täpsem informatsioon Normosol R-i koostise kohta vt ravimi omaduste kokkuvõte.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist. Sademe esinemise või värvuse muutuse korral mitte kasutada. Manustamise ajal ei ole vajalik Eptifibatide Accord'i lahust valguse eest kaitsta.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/15/1065/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. september 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eptifibatide Accord 2 mg/ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 2 mg eptifibatiidi.

Üks viaal 10 ml süstelahusega sisaldab 20 mg eptifibatiidi.

Teadaolevat toimet omav aine:

Üks viaal sisaldab 34,5 mg (1,5 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eptifibatide Accord on ette nähtud kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappe ja fraktsioneerimata hepariiniga.

Eptifibatide Accord on näidustatud varase müokardi infarkti vältimiseks täiskasvanutel, kellel esineb ebastabiilne stenokardia või Q-sakita (*non-Q-wave*) müokardi infarkt, kui viimane rindkerevalu episood esines 24 tunni jooksul ja esinevad muutused elektrokardiogrammis (EKG) ja/või tõusnud kardiaalsete ensüümide aktiivsus.

Eptifibatide Accord'i ravist saavad enam kasu patsiendid, kellel esineb müokardi infarkti tekkimise kõrge risk esimese 3...4 päeva jooksul pärast ägedate stenokardia sümptomite tekkimist, sh näiteks need patsiendid, kellele tõenäoliselt teostatakse varane PTKA (perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Käesolev preparaat on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks. Seda peavad manustama spetsialistid, kellel on varasemaid kogemusi ägedate koronaarsündroomide ravis.

Eptifibatide Accord'i infusioonilahust tuleb kasutada koos Eptifibatide Accord'i süstelahusega.

Soovitav on hepariini samaaegne manustamine, välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud põhjustel, nagu näiteks hepariini kasutamisega seotud trombotsütoopenia esinemine anamneesis (vt „Hepariini manustamine“, lõik 4.4). Eptifibatide Accord on ette nähtud ka kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappega, sest see on osa ägedate koronaarsündroomide standardravist, välja arvatud juhul, kui atsetüülsalitsüülhape on vastunäidustatud.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 -aastased), kellel esineb ebastabiilne stenokardia (*unstable angina, UA*) või Q-sakita müokardi infarkt (*non-Q-wave myocardial infarction, NQMI*)

Soovitav annus on intravenoosne boolus 180 mikrogrammi/kg, mida manustatakse võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist. Sellele järgneb pidev infusioon 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul koronaararteri šunteerimise (CABG – *coronary artery bypass graft*) või haiglast väljakirjutamiseni (kumb toimub varem). Kui eptifibatidravi ajal tehakse perkutaanne koronaarne protseduur (PCI – *percutaneous coronary intervention*), jätkake infusiooni 20...24 tundi pärast PCI-d maksimaalse 96-tunnise ravi kestuseni.

Erakorraline või pool-plaaniline operatsioon

Kui patsient vajab ravi ajal eptifibatidiga erakorralist või kiiret südameoperatsiooni, lõpetada infusioon kohe. Kui patsient vajab operatsiooni ravi ajal, lõpetada eptifibatidi infusioon sobival ajal, et anda aega trombotsüütide funktsiooni normaliseerumiseks.

Maksakahjustus

Kasutamise kogemused maksakahjustusega patsientidel on väga piiratud. Ravimit manustada ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidele, kellel võivad esineda koagulatsioonihäired (vt lõik 4.3, protrombiini aeg). Ravim on vastunäidustatud kliiniliselt väljendunud maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $\geq 30...< 50$ ml/min) patsientidele tuleb manustada intravenoosne boolusannus 180 mikrogrammi/kg, millele järgneb püsiinfusioon annuses 1,0 mikrogrammi/kg/min ülejäänud ravi kestel. See soovitus põhineb farmakodünaamilistel ja farmakokineetilistel andmetel. Kuid saadaolevad kliinilised kogemused ei kinnita, et see annuse modifitseerimine tooks kaasa ravist saadava kasu säilimise (vt lõik 5.1). Kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Kättesaadavate andmete puuduse tõttu ei ole eptifibatidi ohutust ja tõhusust alla 18-aastastel lastel tõestatud.

Manustamisviis

Intravenoosne kasutamine.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Eptifibatide Accord'i ei tohi kasutada patsientide ravimiseks, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes;
- anamneesis gastrointestinaalne, suur urogenitaalne või mingi muu aktiivne ebanormaalne verejooks viimase 30 ravipäeva jooksul;
- anamneesis insult viimase 30 päeva jooksul või hemorraagiline insult ükskõik millal;
- anamneesis teadaolev koljusisene haigus (kasvaja, arteriovenoosne malformatsioon, aneurüsm);
- suurem operatsioon või raske trauma viimase 6 nädala jooksul;
- anamneesis hemorraagiline diatees;
- trombotsütopeenia ($< 100\,000$ rakku/mm³);
- protrombiini aeg $> 1,2$ korra kontrollajast suurem või INR $\geq 2,0$;
- raske hüpertensioon (antihüpertensiivse raviga süstoolne vererõhk > 200 mm Hg või diastoolne vererõhk > 110 mm Hg);
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või sõltuvus neerudialüüsist;
- kliiniliselt oluline maksakahjustus;
- kaasnev või planeeritav muu parenteraalse glükoproteiin (GP) IIb/IIIa inhibiitori manustamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks

Eptifibatide Accord on antitrombootiline aine, mis toimib trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivalt; seetõttu tuleb patsienti ravi ajal hoolikalt jälgida verejooksu nähtude suhtes (vt lõik 4.8). Naissoost, eakatel ja väikese kehakaalu või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $> 30...< 50$ ml/min) patsientidel võib esineda suurem verejooksu risk. Jälgige neid patsiente verejooksu suhtes hoolikalt.

Nagu näidati Early ACS uuringus, võib suurem verejooksu risk esineda ka neil patsientidel, kes saavad varakult eptifibatidi (nt juba diagnoosimisel), võrreldes nendega, kes saavad seda vahetult enne PCI-d. Erinevalt heakskiidetud näidustustest Euroopa Liidus, manustati kõikidele selles uuringus osalejatele enne infusiooni kahekordne boolusannus (vt lõik 5.1)

Verejooks on kõige tavalisem arteriaalse juurdepääsutee kohas patsientidel, kellele tehakse perkutaanseid arteriaalseid protseduure. Kõiki potentsiaalseid verejooksu kohti tuleb hoolikalt jälgida (nt kateetri paigalduskohad; arteriaalsed ja venoossed punktsiooni- või süstekohad; gastrointestinaal- ja urogenitaaltrakt). Samuti tuleb mõelda teistele potentsiaalsetele verejooksu kohtadele nagu tsentraalne ja perifeerne närvisüsteem ning retroperitoneaalruum.

Kuna Eptifibatide Accord inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, tuleb olla ettevaatlik ravimi kasutamisel koos teiste ravimitega, mis mõjutavad hemostaasi, sh tiklopidiin, klopidoogreel, trombolüütikumid, suukaudsed antikoagulandid, dekstraani lahused, adenosiin, sulfiinpürasoon, prostatsükliin, mittesteroidsed põletikuvastased ained või dipüridamool (vt lõik 4.5).

Puudub kogemus eptifibatidi ja madalmolekulaarsete hepariinide kooskasutamise osas.

Eptifibatidi kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle jaoks trombolüütiline ravi on üldiselt näidustatud (nt äge transmuraalne müokardi infarkt uute patoloogiliste Q-sakkidega või ST-segmendi elevatsiooniga või Hiši kimbu vasaku sääre blokaadiga EKG-s) on piiratud. Seetõttu ei soovitata nende seisundite korral Eptifibatide Accord'i kasutada (vt lõik 4.5).

Eptifibatide Accord'i infusioon tuleb lõpetada kohe, kui tekivad trombolüütilist ravi nõudvad asjaolud, kui patsiendile tuleb teha erakorraline koronaaršunteerimise operatsioon või patsient vajab intraaortaalselt balloonpumpa.

Kui tekib tõsine verejooks, mis ei ole surumise abil peatatav, tuleb otsekohe lõpetada Eptifibatide Accord'i ja samal ajal manustatava fraktsioneerimata hepariini infusioon.

Arteriaalsed protseduurid

Ravi ajal eptifibatidiga tõuseb oluliselt verejooksude sagedus, eriti reiearteri piirkonnas, kust viiakse sisse kateeter. Kontrollige, et punkteeritaks ainult reiearteri eesmine sein. Arteriaalse kanüüli võib eemaldada siis, kui vere hüübimine on muutunud normaalseks (nt kui aktiveeritud hüübivusaeg on alla 180 sekundi (tavaliselt 2...6 tundi pärast hepariini manustamise lõpetamist)). Pärast kanüüli eemaldamist tuleb tagada hemostaas ja seda hoolikalt jälgida.

Trombotsütopeenia ja GP IIb/IIIa inhibiitoritega seotud immunogeensus

Eptifibatide Accord inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, kuid tõenäoliselt ei mõjuta trombotsüütide eluvõimelisust. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et trombotsütopeenia esinemissagedus oli madal ja sarnane eptifibatidi ja platseeboga ravitud patsientidel. Turuletulekujärgselt on eptifibatidi manustamisel täheldatud trombotsütopeenia, sh ägeda väljendunud trombotsütopeenia esinemist (vt lõik 4.8).

Mehhanism, mille kaudu eptifibatid võib tekitada kas immuun- ja/või mitte-immuunvahendatud trombotsütopeeniat, ei ole täielikult selge. Immuunvahendatud mehhanismi poolt viitas eptifibatid-ravi seostamine antikehade tekkega, mis tunnevad ära eptifibatidi poolt haaratud GPIIb/IIIa retseptori. Trombotsütopeenia ilmnemist pärast esmast kokkupuudet GPIIb/IIIa inhibiitoriga võib seletada asjaoluga, et mõnedel inimestel ongi need antikehad organismis algselt olemas.

Kuna nii korduv kokkupuude mistahes GP IIb/IIIa ligandi-mimeetilise ainega (nt abtsiksimab või eptifibatid), kui ka GP IIb/IIIa inhibiitori esmakordne manustamine, võib olla seotud immuunvahendatud trombotsütopeenilise vastureaktsiooniga, on vajalik patsiendi jälgimine, st trombotsüütide arvu tuleb määrata enne ravi algust, 6 tunni jooksul pärast manustamist ja seejärel ravi ajal vähemalt kord päevas ning viivitamata ootamatu verejooksu kliiniliste tunnuste ilmnemisel.

Kui täheldatakse kas trombotsüütide arvu vähenemist kuni $< 100\,000/\text{mm}^3$ või ägeda väljendunud trombotsütopeenia esinemist, tuleb koheselt lõpetada mistahes ravimi manustamine, millel teadaolevalt on või võib olla trombotsütopeeniline toime, sh eptifibatid, hepariin ja klopidoogreel. Trombotsüütide ülekande vajadus tuleb igal üksikjuhul otsustada vastavalt kliinilise seisundile.

Eptifibatid kohta puuduvad andmed kasutamisest patsientidel, kellel on varem tekkinud immuunvahendatud trombotsütopeenia teistest parenteraalsetest GP IIb/IIIa inhibiitoritest. Seetõttu ei soovitata eptifibatiidi manustada patsientidele, kellel on varem esinenud immuunvahendatud trombotsütopeeniat GP IIb/IIIa inhibiitorite, sh eptifibatiidi, tõttu.

Hepariini manustamine

Hepariini manustamist soovitatakse juhul, kui ei ole vastunäidustusi (nt anamneesis hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenia).

UA/NQMI: Patsiendi jaoks, kes kaalub ≥ 70 kg, soovitatakse 5000-ühikulist boolust, millele järgneb pidev intravenoosne infusioon 1000 ühikut/tunnis. Kui patsient kaalub < 70 kg, soovitatakse boolust annuses 60 ühikut/kg, millele järgneb infusioon 12 ühikut/kg/tunnis. Aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT) tuleb jälgida, et hoida seda vahemikus 50 kuni 70 sekundit; aeg üle 70 sekundi võib suurendada verejooksude riski.

Kui UA/NQMI korral tahetakse teha PCI-d, jälgida aktiveeritud hüübimisaega, hoides seda vahemikus 300...350 sekundit. Hepariini manustamine lõpetada, kui aktiveeritud hüübivusaeg ületab 300 sekundit; mitte manustada hepariini enne, kui see langeb alla 300 sekundi.

Laboratoorsete näitude jälgimine

Enne Eptifibatide Accord'i infusiooni soovitatakse hemostaasi häirete kindlakstegemiseks teha järgmised laboratoorsed testid: protrombiini aeg (PT) ja aPTT, seerumi kreatiniini kontsentratsioon, trombotsüütide arv, hemoglobiini kontsentratsioon ja hematokrit. Hemoglobiini kontsentratsiooni, hematokriti ja trombotsüütide arvu tuleb samuti jälgida ravi esimese 6 tunni jooksul ja seejärel vähemalt kord päevas ravi ajal (või sagedamini, kui esineb oluline langus). Kui trombotsüütide arv langeb alla $100\,000/\text{mm}^3$, on vaja teha lisaanalüüse, et välistada pseudotrombotsütopeeniat. Fraktsioneerimata hepariini manustamine tuleb lõpetada. PCI patsientidel määrata ka aktiveeritud hüübimisaega.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab 172 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 8,6% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Varfariin ja dipüridamool

Eptifibatid ei suurendanud samaaegse varfariini ja dipüridamooli kasutamisega seotud suuremate ja väiksemate verejooksude riski. Eptifibatiidiga ravitud patsientidel, kelle protrombiini aeg (PT) oli $> 14,5$ sekundit ja kes said samaaegselt varfariini, ei esinenud suuremat verejooksude riski.

Eptifibatid ja trombolüütilised ained

Eptifibatiidi kasutamise kohta trombolüütilisi aineid saavatel patsientidel on andmed piiratud. Nii PCI kui ka ägeda müokardi infarkti uuringutes puudusid olulised tõendid selle kohta, et eptifibatid oleks suurendanud koe plasminogeeni aktivaatoriga seotud suurte või väikeste verejooksude riski. Ühes ägeda müokardi infarkti uuringus suurendas eptifibatid verejooksu riski manustamisel koos streptokinaasiga. ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti uuringus suurenes vähendatud annuses

tenekteplaasi ja eptifibatiidi koosmanustamisel oluliselt nii suuremate kui ka väiksemate verejooksude risk võrreldes platseebo ja eptifibatiidi kasutamisega.

181 patsienti hõlmanud ägeda müokardi infarkti uuringus manustati eptifibatiidi (režiimiga boolussüst kuni 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes infusioon kuni 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul) samaaegselt streptokinaasiga (1,5 miljonit ühikut 60 minuti jooksul). Kõige kõrgemate uuritud infusioonikiiruste juures (1,3 mikrogrammi/kg/min ja 2,0 mikrogrammi/kg/min) esines eptifibatiidi manustades verejookse sagedamini, kui ainult streptokinaasi manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eptifibatiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Eptifibatide Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas eptifibatiidi eritub inimese rinnapiima. Raviperioodil on soovitatav imetamine katkestada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed eptifibatiidi toime kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane, sest Eptifibatide Accord on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik eptifibatiidiga ravitud patsientidel esinevatest kõrvaltoimetest olid üldiselt seotud verejooksude või kardiovaskulaarsete komplikatsioonidega, mis esinevad selles patsientide populatsioonis sageli.

Kliinilised uuringud

Andmed kõrvaltoimete esinemissageduse kohta saadi kahest III faasi kliinilisest uuringust (PURSUIT ja ESPRIT). Neid uuringuid on lühidalt kirjeldatud allpool.

PURSUIT: See oli randomiseeritud topeltpimeuuring, mille käigus võrreldi eptifibatiidi ja platseebo efektiivsust ja ohutust suremuse ja müokardi (re)infarkti vähendamisel ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsientidel.

ESPRIT: See oli topeltpime, mitmekeskuseline, randomiseeritud, paralleelsete rühmadega platseebokontrolliga uuring, mille käigus hinnati eptifibatiidravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellele plaaniti teha mitte-erakorraline perkutaanne koronaarne protseduur (PCI) koos stendi paigaldamisega.

Uuringus PURSUIT koguti andmeid verejooksudega seotud ja mitteseotud komplikatsioonide kohta alates haiglast väljakirjutamisest kuni 30. päeva visiidini. Uuringus ESPRIT kirjeldati verejookse 48 tunni möödudes ja verejooksudega mitteseotud komplikatsioone 30 päeva möödudes. Kuigi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringus kasutati suurte ja väikeste verejooksude klassifitseerimisel TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) verejooksu kriteeriume, koguti PURSUIT andmed 30 päeva jooksul, samal ajal kui ESPRIT andmed piirdusid komplikatsioonidega 48 tunni jooksul või haiglast väljakirjutamiseni, ükskõik kumb saabus enne.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Need on absoluutsed teatamissagedused, mille puhul ei ole arvesse võetud platseebo puhul teatatud sagedusi. Iga kindla kõrvaltoime puhul, kui andmed saadi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringust, kasutati kõrvaltoime esinemissageduse määratlemisel suurimat kirjeldatud esinemissagedust.

Teadke, et kõikide kõrvaltoimete puhul ei ole kindlaks tehtud põhjuslikku seost.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: verejooks (suured ja väikesed verejooksud, sh reiearteri juurdepääsu, koronaararteri šunteerimisega [CABG-coronary artery bypass grafting] seotud, seedetrakti, urogenitaaltrakti, retroperitoneaalne, intrakraniaalne, hematomees, hematuuria, suuõõne/orofarüngeaalne, hemoglobiini/hematokriti langus ja muud).

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: ajuisheemia.

Südame häired

Sage: südameseiskus, vatsakeste virvendus, ventrikulaarne tahhükardia, kongestiivne südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus.

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon, šokk, flebiit.

Südameseiskus, kongestiivne südamepuudulikkus, kodade virvendus, hüpotensioon ja šokk, mida kirjeldati sageli uuringus PURSUIT, olid põhihaigusega seotud kõrvaltoimed.

Eptifibatiidi manustamine on seotud TIMI uuringugrupi kriteeriumide järgi klassifitseeritud suurte ja väikeste verejooksude esinemissageduse suurenemisega. Soovitatud terapeutilise annuse kasutamisel, mida manustati PURSUIT uuringus peaaegu 11000 patsiendile, oli verejooks kõige sagedasem eptifibatiidravi ajal täheldatud komplikatsioon. Kõige sagedasemad verejooksud olid seotud südame invasiivsete protseduuridega (koronaararteri šunteerimise [coronary artery bypass grafting, CABG] või reiearteri juurdepääsuga).

Väikest verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui spontaanset makrohematuuariat, spontaanset hematomeesi, nähtavat verekaotust hemoglobiini langusega üle 3 g/dl või hemoglobiini langust üle 4 g/dl nähtava veritsuskoha puudumisel. Selles uuringus oli väike verejooks eptifibatiid-ravi väga sage komplikatsioon ($>1/10$ ehk 13,1% eptifibatiidi versus 7,6% platseebo puhul). Verejooks tekkis sagedamini patsientidel, kes said samaaegselt hepariini, kui neile tehti PCI ja aktiveeritud hüübimisaeg (ACT) ületas 350 sekundit (vt lõik 4.4, hepariini kasutamine).

Suurt verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui intrakraniaalset hemorraagiat või hemoglobiini kontsentratsiooni langust üle 5 g/dl. Suurt verejooksu esines PURSUIT uuringus samuti väga sageli ja seda kirjeldati sagedamini eptifibatiidi kui platseebo kasutamisel ($\geq 1/10$ ehk 10,8% versus 9,3%), kuid seda esines harva suurel enamusel patsientidest, kellele ei tehtud koronaararteri šunteerimist 30 päeva jooksul pärast uuringuga liitumist. Koronaararteri šunteerimise läbi teinud patsientidel ei suurenenud verejooksu esinemissagedus eptifibatiidi toimet platseebot saanud patsientidega võrreldes. PCI läbi teinud patsientide alagrupis täheldati suurt verejooksu sageli: 9,7% eptifibatiidiga ravitud vs. 4,6% platseebot saanud patsientidest.

Tõsiste või eluohtlike verejooksude esinemissagedus oli eptifibatiidi puhul 1,9% ja platseebo puhul 1,1%. Vereülekannete vajadus suurenes eptifibatiid-ravi tõttu mõõdukalt (11,8% versus 9,3% platseebo puhul).

Eptifibatiidravi ajal tekkinud muutused on tingitud ravimi teadaolevast farmakoloogilisest toimest, st trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimisest. Seega on verejooksuga seotud laboratoorsete näitajate (nt veritsusaeg) muutused sagedased ja eeldatavad. Maksafunktsiooni (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubiin, alkaalne fosfataas) või neerufunktsiooni näitajate (seerumi kreatiniini- ja vere jääklämmastiku sisaldus) osas ei täheldatud ilmseid erinevusi eptifibatiidiga ravitud ja platseebot saanud patsientide vahel.

Turuletulekujärgne kogemus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: surmaga lõppenud verejooks (enamik hõlmas kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häireid: aju- või intrakraniaalseid hemorraagiaid); kopsuverejooks, äge väljendunud trombotsütopeeniat, hematoom.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaktilised reaktsioonid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: lööve, manustamiskoha häired nagu urtikaaria.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#))* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused eptifibatiidi üleannustamise kohta inimestel on äärmiselt piiratud. Juhuslike suurte booluste manustamise, üleannustamisena teatatud kiire infundeerimise või suurte kumulatiivsete annuste manustamisel ei tekkinud raskeid kõrvaltoimeid. PURSUIT uuringus oli 9 patsienti, kes said booluse ja/või infusiooni soovitatud annusest vähemalt kaks korda suuremas annuses või kes identifitseeriti uurija poolt kui üleannuse saanud patsient. Ühelgi neist patsientidest ei esinenud rasket verejooksu, kuigi ühe patsiendi puhul, kellele tehti koronaararterite šunteerimine, teatati mõõdukast verejooksust. Ühelgi patsiendil ei esinenud koljusisest verejooksu.

Potentsiaalselt võib eptifibatiidi üleannustamine viia verejooksu tekkimisele. Lühikese poolväärtusaja ja kiire kliirensi tõttu saab eptifibatiidi aktiivsust kohe tõkestada infusiooni peatamisega. Seetõttu ei ole dialüüsi vajadus tõenäoline, kuigi eptifibatiid on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained (trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin), ATC kood: B01AC16.

Toimemehhanism

Eptifibatiid on sünteetiline tsükliline heptapeptiid, mis sisaldab kuut aminohapet, sh ühte tsüsteinamiidi ja ühte merkaptopropionüüli (desaminotsüsteinüül) jääki. Ravim on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor ja kuulub RGD (arginiin-glütsiin-aspartaat)-mimetikumide klassi.

Eptifibatiid inhibeerib pöördvalt trombotsüütide agregatsiooni, vältides fibrinogeeni, von Willebrandi faktori ja teiste adhesiivsete ligandide seostumist glükoproteiini (GP)IIb/IIIa retseptoriga.

Farmakodünaamilised toimed

Eptifibatiid inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni annusest ja kontsentratsioonist sõltuvalt, nagu on näidatud *ex vivo* trombotsüütide agregatsioonil, kasutades trombotsüütide agregatsiooni indutseerimiseks adenosiindifosfaati (*adenosine diphosphate*, ADP) ja teisi agoniste. Eptifibatiidi toime tekib kohe pärast 180 mikrogrammi/kg intravenoosse booluse manustamist. Kui sellele järgneb 2,0 mikrogrammi/kg/min pidev infusioon, tekitab see režiim rohkem kui 80%-l patsientidest > 80%-lise ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures.

Trombotsüütide agregatsioon oli kergesti pöörduv ning trombotsüütide funktsioon taastus algsele tasemele (> 50% trombotsüütide agregatsioonist) 4 tunni jooksul pärast 2,0 mikrogrammi/kg/min pideva infusiooni lõpetamist. ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni mõõtmised kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures (D-fenüülalanüül-L-prolüül-L-arginiinklorometüülketoon antikoagulant) patsientidel, kellel esines ebastabiilne stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkt, näitasid kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerimist, mille puhul IC₅₀ (50% inhibeeriv kontsentratsioon) oli ligikaudu 550 ng/ml ja IC₈₀ (80% inhibeeriv kontsentratsioon) oli ligikaudu 1100 ng/ml.

Neerukahjustusega patsientidel on trombotsüütide agregatsiooni pärssimise kohta andmeid piiratud hulgal. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) saavutati 2 mikrogrammi/kg/min manustamise järgselt 24 tunniks 100% inhibeerimine. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30ml/min), kellele manustati 1 mikrogrammi/kg/min, saavutati 24 tunniks 80% inhibeerimine enam kui 80% patsientidest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

PURSUIT uuring

Ebastabiilse stenokardia (UA)/Q-sakita müokardi infarkti (NQMI) peamine uuring oli PURSUIT. Selles topeltpimedas, randomiseeritud ja platseebokontrolliga uuringus osales 726 keskust 27 riigist ja see hõlmas 10 948 ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsienti. Patsiendid kaasati uuringusse ainult siis, kui neil oli viimase 24 tunni jooksul esinenud puhkeolekus stenokardia (≥ 10 minuti) ja neil esines:

- kas ST-segmendi muutused: ST depressioon > 0,5 mm alla 30 minuti või püsiv ST tõus > 0,5 mm, mis ei vajanud reperfusioonravi ega trombolüütilisi aineid; T-saki inversioon (> 1 mm),
- või CK-MB aktiivsuse tõus.

Patsiendid randomiseeriti saama rühmas kas platseebot, eptifibatiidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 2,0 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/2,0) või eptifibatiidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 1,3 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/1,3).

Infusiooni jätkati kas haiglast väljakirjutamiseni, koronaararterite šunteerimiseni (CABG) või kuni 72 tunni jooksul olenevalt sellest, milline sündmus toimus esimesena. PCI teostamisel jätkati eptifibatiidi infusiooni 24 tunni jooksul pärast protseduuri ja sel juhul võis infusiooni kestus ulatuda 96 tunnini.

Vastavalt protokollile lõpetati uuring 180/1,3 rühmas pärast vaheanalüüsi, kui selgus, et mõlemas aktiivse ravi rühmas esines sama verejooksude sagedus.

Patsiente raviti vastavalt uurimiskeskuse tavalistele standarditele. Seetõttu erinesid angiograafia, PCI ja CABG sagedused keskuste ja riikide vahel küllaltki palju. PURSUIT uuringus osalenud patsientidest tehti 13%-l eptifibatiidi infusiooni ajal PCI, kellest umbes 50%-le paigaldati intrakoronaarsed stendid; 87% raviti medikamentoosselt (ilma PCI-ta eptifibatiidi infusiooni ajal).

Suur enamus patsientidest sai atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas).

Fraktsioneerimata hepariini manustati intravenoosselt või subkutaanselt vastavalt arsti korraldusele, kõige sagedamini intravenoosse 5000-ühikulise boolusena, millele järgnes pidev infusioon 1000 ühikut/h. Soovitatav eesmärk oli saavutada aPPT 50...70 sekundit. Kokku 1250 patsiendil sooritati PCI 72 tunni jooksul pärast randomiseerimist ning sel juhul said nad fraktsioneerimata hepariini, et hoida aktiveeritud hüübimisaeg vahemikus 300...350 sekundit.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm ükskõik millisel põhjusel või uus müokardi infarkt (MI) (hinnatud pimesüsteemil vastava komitee poolt) 30 päeva jooksul alates randomiseerimisest. MI esinemist võis defineerida kui asümptomaatilist, mida näitas CK-MB aktiivsuse tõus või uue Q-saki ilmumine.

Eptifibatiid, manustatuna annuses 180/2,0, vähendas platseeboga võrreldes oluliselt esmase tulemusnäitaja esinemissagedust (tabel 1): 1000 ravitud patsiendi kohta umbes 15 ärahoitud juhtu.

Tabel 1: Surmajuhtude / komitee poolt hinnatud MI esinemissagedus («Vastavalt randomiseerimisele ravitud» populatsioon)

Aeg	Platseebo	Eptifibatiid	p-väärtus
30 päeva	743/4,697 (15,8%)	667/4,680 (14,3%)	0,034 ^a

a: Platseebo ja eptifi a: Platseebo ja eptifibatiidi erinevuse Pearsoni hii-ruut test.

Esmane tulemusnäitaja oli enamasti seotud müokardi infarktiga.

Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel ravi varases järgus (esimese 72...96 tunni jooksul) ja vähenemine püsis 6 kuu jooksul ilma oluliselt suuremust mõjutamata.

Eptifibatiidist saavad kõige rohkem kasu need patsiendid, kellel esineb kõrge risk müokardi infarkti tekkimiseks esimese 3...4 päeva jooksul pärast ebastabiilse stenokardia algust.

Vastavalt epidemioloogilistele leidudele on kardiovaskulaarsete tüsistuste suurem esinemissagedus seotud teatud näitajatega, näiteks:

- vanus,
- tõusnud pulsisagedus või vererõhk,
- püsiv või korduv isheemiline kardiaalne valu,
- väljendunud muutused EKG-s (eriti ST-segmendi muutused),
- tõusnud südame ensüümide aktiivsus või markerid (nt CK-MB, troponiinid) ja
- südamepuudulikkus.

PURSUIT-uuring viidi läbi sellel ajal, kui ägeda koronaarsündroomi standardravi erines praegusest, kus ravi põhineb trombotsüütide ADP retseptorite (P2Y12) antagonistide kasutamisel ning rutiinsel koronaarisest stentide paigaldamisel.

ESPRIT uuring

ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy* – trombotsüütide IIb/IIIa retseptori supressiooni tugevdamine eptifibatiidi raviga) oli intrakoronaarse stentimisega plaanilise PCI puhune topelttime, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuring (n=2064).

Kõik patsiendid said rutiinset standardravi ja nad randomiseeriti saama rühmas kas platseebot või eptifibatiidi (2 boolust 180 mikrogrammi/kg ja pidev infusioon kuni haiglast välja kirjutamiseni või maksimaalselt 18...24 tunni jooksul).

Esimest boolust ja infusiooni alustati samaaegselt, kohe pärast PCI protseduuri ning sellele järgnes teine boolus 10 minutit pärast esimest. Infusiooni kiirus oli 2,0 mikrogrammi/kg/min patsientidel,

kelle seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli ≤ 175 mikromooli/l või 1,0 mikrogrammi/kg/min kui seerumi kreatiniin oli > 175 kuni 350 mikromooli/l.

Uuringu eptifibatiidi rühmas said peaaegu kõik patsiendid aspiriini (99,7 %) ning 98,1 % said tienopüridiini (klopidogreeli 95,4 % ja tiklopidiini 2,7 %). PCI päeval enne kateteriseerimist said 53,2 % tienopüridiini (klopidogreeli 52,7 %; tiklopidiini 0,5 %), seda peamiselt küllastusannusena (300 mg või rohkem). Platseebo rühm oli võrreldav (aspiriin 99,7 %, klopidogreel 95,9 %, tiklopidiini 2,6 %).

ESPRIT uuring kasutas PCI ajal hepariini manustamise lihtsustatud režiimi, mis koosnes algsest boolusest 60 ühikut/kg, eesmärgiga saavutada aktiveeritud hüübimisaeg 200...300 sekundit. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm (D), MI, kiire südamelihase revaskulariseerimine (UTVR - *urgent target vessel revascularisation*) ja akuutne antitrombootiline ravi GP IIb/IIIa inhibiitoriga (RT - *rescue therapy*) 48 tunni jooksul alates randomiseerimisest.

MI identifitseeriti laboratoorsete CK-MB põhikriteeriumite alusel. Selle diagnoosi jaoks pidi pärast PCI protseduuri esinema 24 tunni jooksul vähemalt kaks CK-MB väärtust, mis olid ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri. Seetõttu polnud diagnoosi kinnitamine komitee poolt tarvilik. MI võidi ka arvesse võtta pärast komitee otsuse langetamist uurija raporti kohta.

Esmase tulemusnäitaja [surm, MI, UTVR või trombolüütiline ravi 48 tunni jooksul] analüüs näitas 37 % suhtelist ja 3,9 % absoluutset vähenemist eptifibatiidirühmas (6,6 % episoode *versus* 10,5 %, $p = 0,0015$). Esmase tulemusnäitaja sagedus oli seotud peamiselt ensümaatilise MI esinemise, mis identifitseeriti PCI järgse südameensüümide aktiivsuse varase tõusuga, vähenemisega (80 MI-d 92-st platseeborühmas vs 47 MI-d 56-st eptifibatiidirühmas). Ensümaatilise MI kliiniline olulisus on senini vastuoluline.

Sarnased tulemused saadi ka kahe sekundaarse tulemusnäitaja puhul, mida hinnati 30 päeva pärast: kolmest komponendist - surm, MI ja UTVR – koosnev tulemusnäitaja või surma ja MI kombinatsioon.

Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel üsna ravi alul. Hilisemat lisanduvat kasu ei täheldatud kuni 1 aasta jooksul.

Veritsusaja pikenemine

Eptifibatiidi manustamine intravenoosse booluse ja infusioonina pikendab veritsusaega ligikaudu 5 korda. See pikenemine on pöörduv infusiooni lõpetamisel, kusjuures veritsusajad saavutavad enam-vähem baasväärtuse ligikaudu 6 (2...8) tunni jooksul. Eptifibatiit üksi manustatuna ei avaldanud mõõdetavat toimet protrombiini ajale (PT) või aktiveeritud osalisele tromboplastiini ajale (aPTT).

EARLY-ACS uuring

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – glükoproteiin IIb/IIIa varane inhibeerimine mitte-ST-segmendi elevatsiooniga koronaarsündroomi korral) uuringus võrreldi NSTEMI ACS kõrge riskiga patsientidel eptifibatiidi varast rutiinset manustamist platseebo manustamisega (koos eptifibatiidi hilisema provisoorse kasutamisega kateteriseerimise laboris), mida kasutati kombinatsioonis antitrombootilise raviga (ASA, UFH, bivalirudiin, fondapariinuks või madalmolekulaarne hepariin). 12...96 tundi pärast uuringuravimi manustamist pidid patsiendid edasise ravina läbima invasiivse protseduuri. Patsiendid võisid saada medikamentooset ravi, läbima koronaararteri šunteerimise (CABG) või perkutaanse koronaarinterventsiooni (PCI). Erinevalt Euroopa Liidus heaks kiidetud annustamise skeemist manustati uuringus enne infusiooni uuringuravimit kaks korda boolusena (10 minutilise vahega).

Eptifibatiidi varane rutiinne kasutamine invasiivset ravi saanud kõrge riskiga NSTEMI-ACS optimaalselt ravitud populatsioonil ei andnud statistiliselt olulist vähenemist liidetud esmaste tulemusnäitajate osas nagu surm, MI, RI-UR ja TBO 96 tunni jooksul võrreldes hilisema provisoorse eptifibatiidi ravirežiimiga (9,3% varase eptifibatiidi patsientidel *versus* 10,0% patsientidel, kes said hilisema provisoorse eptifibatiidi; riskide suhe OR=0,920; 95% CI=0,802-1,055; $p=0,234$). GUSTO tõsist/eluohutlikku verejooksu esines harva ja see oli võrreldav mõlemas ravirühmas (0,8%). GUSTO

mõõdukat või tõsist/eluohhtlikku verejooksu esines märkimisväärselt sagedamini varase rutiinse eptifibatiidi grupis (7,4% *versus* 5,0% hilisema provisoorse eptifibatiidi grupis; $p < 0,001$). Sarnaseid erinevusi täheldati TIMI suure verejooksu osas (118 [2,5%] varane rutiinne kasutamine vs. 83 [1,8%] hilisem provisoorne kasutamine; $p = 0,016$).

Varase rutiinse eptifibatiidi ravist saadavat statistiliselt olulist kasu ei demonstreeritud patsientide alagrupis, keda raviti medikamentoosselt või medikamentoose ravi ajal enne PCI või CABG läbiviimist.

EARLY ACS uuringu *post hoc* analüüsis oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse vähendamisest saadava kasu riski suhe ebaveenev. Esmase tulemusnäitaja juhtumite esinemus oli 11,9 % nendel patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 11,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel ($p = 0,81$). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli juhtumite esinemus 10% *versus* 11,5% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust ($p = 0,61$). TIMI suur verejooks esines 2,7 % patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 4,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel ($p = 0,36$). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli TIMI suurte verejooksude esinemus 1,4% *versus* 2,0% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust ($p = 0,54$). GUSTO tõsise verejooksu esinemuses märkimisväärselt erinevust ei olnud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eptifibatiidi farmakokineetika on lineaarne ja annusega proportsionaalne booluse annuste 90 kuni 250 mikrogrammi/kg ja infusioonikiiruste 0,5 kuni 3,0 mikrogrammi/kg/min puhul.

Jaotumine

2,0 mikrogrammi/kg/min infusiooni puhul on keskmine eptifibatiidi plasma tasakaalukontsentratsioon südame isheemiatõvega patsientidel 1,5 kuni 2,2 mikrogrammi/ml. Need plasmakontsentratsioonid saavutatakse kiiresti, kui infusioonile eelneb 180 mikrogrammi/kg boolus.

Biotransformatsioon

Eptifibatiidi sidumise tase inimese plasma proteiinidega on ligikaudu 25 %. Samas populatsioonis on plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 2,5 tundi, plasma kliirens 55 kuni 80 ml/kg/tunnis ja jaotusruumala ligikaudu 185 kuni 260 ml/kg.

Eritumine

Tervetel isikutel moodustas renaalne ekskretsioon ligikaudu 50 % kogu keha kliirensist; ligikaudu 50 % eritub muutumatu kujul. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel vähenes eptifibatiidi kliirens ligikaudu 50% ja püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon ligikaudu kahekordistus.

Formaalseid farmakokineetilisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus ei leitud eptifibatiidil koostoimeid järgmiste ravimitega: amlodipiin, atenolool, atropiin, kaptopriil, tsefasoliin, diasepaam, digoksiin, diltiaseem, difenhüdramiin, enalapriil, fentanüül, furosemiid, hepariin, lidokaiin, lisinopriil, metoprolool, midasolaam, morfiin, nitraadid, nifedipiin ja varfariin.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eptifibatiidi toksikoloogiliste uuringute hulka kuuluvad ühekordsete ja korduvate annuste uuringud rottidel, küülikutel ja ahvidel, reproduktiooni uuringud rottidel ja küülikutel, *in vitro* ja *in vivo* geneetilised toksilisuse uuringud ning ärrituse, ülitundlikkuse ja antigeensuse uuringud. Sellise farmakoloogilise profiiliga ainel ei leitud mingeid ootamatuid toksilisi toimeid ja tulemused kinnitusid hilisema kliinilise kogemuse alusel. Peamiseks kõrvaltoimeks olid verejooksud. Eptifibatiidil ei leitud genotoksilist toimet.

Teratoloogilised uuringud on läbi viidud eptifibatiidi pideva intravenoosse infusiooniga tiinetele rottidele päevastes koguannustes kuni 72 mg/kg/päevas (ligikaudu 4 korda suurem inimesel soovitatavast maksimaalsest annusest keha pindala alusel) ning tiinetele küülikutele päevastes koguannustes kuni 36 mg/kg/päevas (ligikaudu 4 korda suurem inimesel soovitatavast maksimaalsest annusest keha pindala alusel). Neis uuringutes ei leitud viiteid sigivushäiretele või loote kahjustustele eptifibatiidi tõttu. Reproduktiooni uuringud loomaliikidel, kellel eptifibatiid on samasuguse farmakoloogilise aktiivsusega kui inimesel, ei ole kättesaadaval. Seetõttu ei saa nende alusel hinnata eptifibatiidi toksilisust reproduktiivsele funktsioonile (vt lõik 4.6).

Eptifibatiidi kantserogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Eptifibatide Accord ei sobi kokku furosemiidiga.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi Eptifibatide Accord'i segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 10 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud butüülkummist korgiga ja millel on äratõmmatav alumiiniumist ümbris.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Füüsikalised ja keemilised sobivuse testid näitavad, et Eptifibatide Accord'i võib manustada intravenoosselt koos atropiinsulfaadi, dobutamiini, hepariini, lidokaiini, meperidiini, metoprolooli, midasolaami, morfiini, nitroglütseriini, koeplasminogeeni aktivaatori või verapamiiliga. Eptifibatide Accord on keemiliselt ja füüsikaliselt kokkusobiv 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahusega ja 5% glükoosiga Normosol R-is nii kaaliumkloriidiga kui ilma kuni 92 tundi kui seda hoitakse temperatuuril 20...25°C. Täpsem informatsioon Normosol R-i koostise kohta vt ravimi omaduste kokkuvõte.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist. Sademe esinemise või värvuse muutuse korral mitte kasutada. Manustamise ajal ei ole vajalik Eptifibatide Accord'i lahust valguse eest kaitsta.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/15/1065/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. september 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Euroopa majanduspiirkonnas ravimipartii vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusioonilahus
eptifibatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 0,75 mg eptifibatiidi.

Üks 100 ml viaal sisaldab 75 mg eptifibatiidi.

3. ABIAINED

Abiained: Sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal 100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/15/1065/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

ETIKETT – 100 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusioonilahus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 100 ml viaal sisaldab 75 mg eptifibatiidi.

3. ABIAINED

Abiained: Sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/15/1065/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml süstelahus
eptifibatiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 2 mg eptifibatiidi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 20 mg eptifibatiidi.

3. ABIAINED

Abiained: Sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal 10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/15/1065/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT – 10 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Eptifibatide Accord 2 mg/ml süstelahus
eptifibatiid

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusioonilahus eptifibatiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekriga või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Eptifibatide Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eptifibatide Accord'i manustamist
3. Kuidas Eptifibatide Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eptifibatide Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eptifibatide Accord ja milleks seda kasutatakse

Eptifibatide Accord on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. See tähendab, et ravim aitab vältida verehüüvete tekkimist.

Seda kasutatakse täiskasvanutel, kellel esineb raske koronaarpuudulikkus, mida iseloomustavad spontaanne ja hiljuti esinenud valu rindkeres koos muutustega EKG-s ja biokeemilistes näitajates. Tavaliselt manustatakse seda koos aspiriini ja fraktsioneerimata hepariiniga.

2. Mida on vaja teada enne Eptifibatide Accord'i manustamist

Eptifibatide Accord'i ei tohi kasutada:

- kui olete allergiline eptifibatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hiljuti esinenud verejooks maost, sooltest, põiest või teistest organitest, näiteks on esinenud verd väljaheites või uriinis (v.a menstruaalverejooks) viimase 30 päeva jooksul.
- kui teil on viimase 30 päeva jooksul esinenud insult või ükskõik millal hemorraagiline insult (kontrollige, et teie arst teaks sellest, kui teil on kunagi varem olnud insult).
- kui teil on olnud ajukasvaja või seisund, mis mõjutab aju veresooni.
- kui teil on viimase 6 nädala jooksul olnud suur operatsioon või tõsine vigastus.
- kui teil on või on olnud probleeme verejooksudega.
- kui teil on või on olnud raskusi vere hüübimisega või madal trombotsüütide arv.
- kui teil on või on olnud raske hüpertensioon (kõrge vererõhk).
- kui teil on või on olnud raskeid neeru- või maksaprobleeme.
- kui teid on ravitud mõne muu sama tüüpi ravimiga kui Eptifibatide Accord.

Palun informeerige oma arsti, kui teil on esinenud nimetatud seisundeid. Kui teil on küsimusi, pöörduge oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõe poole.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud :

- Eptifibatide Accord on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanud hospitaliseeritud patsientidel haigla kardioloogilise intensiivravi osakonnas.
- Eptifibatide Accord ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel või noorukitel.
- Enne Eptifibatide Accord'i ravi alustamist ja ravi ajal tehakse teil vere analüüse, et vähendada ootamatute verejooksude tekke ohtu.
- Eptifibatide Accord'i kasutamise ajal kontrollitakse teid hoolikalt ebatavaliste või ootamatute verejooksu nähtude suhtes.

Enne Eptifibatide Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti, haigla apteekri või meditsiiniõega.

Muud ravimid ja Eptifibatide Accord

Võimalike koostoimete vältimiseks teatage oma arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita saadavaid ravimeid,

Eriti:

- verevedeldajad (suukaudsed antikoagulandid) või
- ravimid, mis väldivad verehüüvete tekkimist, kaasa arvatud varfariin, dipüridamool, tiklopidiin, aspiriin (välja arvatud ravimid, mida teile võidakse anda osana ravist Eptifibatide Accord'iga).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tavaliselt ei soovitata Eptifibatide Accord'i raseduse ajal kasutada. Öelge oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst kaalub raseduse ajal ravimi kasutamisest saadavat kasu teile ja võimalikke riske lapsele.

Kui imetate last, tuleb ravi ajaks imetamine katkestada.

Eptifibatide Accord sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 172 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 8,6% naatriumi soovitatud maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Eptifibatide Accord'i kasutada

Eptifibatide Accord'i manustatakse süstina veeni, millele järgneb infusioon (tilgutamine). Manustatav annus arvestatakse lähtuvalt teie kehakaalust. Soovitatav annus on 180 mikrogrammi/kg boolusena (kiire veenisisene süst), millele järgneb infusioon (tilgutamine) 2 mikrogrammi/kg/minutis kuni 72 tunni jooksul. Kui te põete neeruhaigust, võidakse infusiooniannust vähendada kuni 1 mikrogrammi/kg/minutis.

Kui ravi ajal Eptifibatide Accord'iga tehakse teile perkutaanne koronaarne protseduur, võidakse teile veeni kaudu lahust manustada kuni 96 tunni jooksul.

Teile võidakse manustada ka aspiriini ja hepariini (kui see ei ole teile vastunäidustatud).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- väike või suur verejooks (näiteks veri uriinis, veri väljaheites, veriokse või kirurgiliste protseduuridega seotud verejooks).
- aneemia ehk kehvveresus (punaste vereliblede arvu vähenemine).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- veenipõletik.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu vähenemine .
- aju verevarustuse halvenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10000-st

- tõsine verejooks (näiteks verejooks kõhuõõnde, ajju või kopsudesse).
- surmaga lõppev verejooks.
- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu tõsine vähenemine.
- nahalööve (näiteks nõgestõbi).
- järsku tekkiv tõsine allergiline reaktsioon.

Kui märkate mingit verejooksu ilmingut, teatage sellest otsekohe arstile või haigla apteekrile või meditsiiniõele. Väga harva võib verejooks kulgeda raskelt ja lõppeda isegi surmaga. Selle vältimiseks tehakse teile vereanalüüse ja haigla personal jälgib tähelepanelikult teie tervislikku seisundit.

Kui teil tekib raske allergiline reaktsioon või nõgestõbi, teatage sellest kohe arstile, haigla apteekrile või õele.

Teised seda tüüpi ravi vajavatel patsientidel tekkida võivad kõrvaltoimed on seotud seisundiga, mida teil ravitakse (näiteks kiire või ebaregulaarne südametegevus, madal vererõhk, šokk või südameseiskus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haigla apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eptifibatide Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil, pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Manustamise ajal ei ole Eptifibatide Accord'i lahust vajalik valguse eest kaitsta.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist.

Sademe esinemise või värvuse muutuse korral Eptifibatide Accord'i mitte kasutada.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eptifibatide Accord sisaldab

- Toimeaine on eptifibatiid.
- Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: infusioonilahuse 1 ml sisaldab 0,75 mg eptifibatiidi. Üks viaal 100 ml infusioonilahusega sisaldab 75 mg eptifibatiidi.
- Abiained on sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Eptifibatide Accord välja näeb ja pakendi sisu

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusioonilahus: 100 ml viaal, pakendis üks viaal.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: selge, värvitu lahus 100 ml klaasviaalis, mis on suletud butüülkummist korgiga ja millel on äratõmmatav alumiiniumist ümbris.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootjad:

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

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

Infoleht on viimati uuendatud: <{KK/AAAA}>.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Eptifibatide Accord 2 mg/ml süstelahus eptifibatiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Eptifibatide Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eptifibatide Accord'i manustamist
3. Kuidas Eptifibatide Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eptifibatide Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eptifibatide Accord ja milleks seda kasutatakse

Eptifibatide Accord on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. See tähendab, et ravim aitab vältida verehüüvete tekkimist.

Seda kasutatakse täiskasvanutel, kellel esineb raske koronaarpuudulikkus, mida iseloomustavad spontaanne ja hiljuti esinenud valu rindkeres koos muutustega EKG-s ja biokeemilistes näitajates. Tavaliselt manustatakse seda koos aspiriini ja fraktsioneerimata hepariiniga.

2. Mida on vaja teada enne Eptifibatide Accord'i manustamist

Eptifibatide Accord'i ei tohi kasutada:

- kui olete allergiline eptifibatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hiljuti esinenud verejooks maost, sooltest, põiest või teistest organitest, näiteks on esinenud verd väljaheites või uriinis (v.a menstruaalverejooks) viimase 30 päeva jooksul.
- kui teil on viimase 30 päeva jooksul esinenud insult või ükskõik millal hemorraagiline insult (kontrollige, et teie arst teaks sellest, kui teil on kunagi varem olnud insult).
- kui teil on olnud ajukasvaja või seisund, mis mõjutab aju veresooni.
- kui teil on viimase 6 nädala jooksul olnud suur operatsioon või tõsine vigastus.
- kui teil on või on olnud probleeme verejooksudega.
- kui teil on või on olnud raskusi vere hüübimisega või madal trombotsüütide arv.
- kui teil on või on olnud raske hüpertensioon (kõrge vererõhk).
- kui teil on või on olnud raskeid neeru- või maksaprobleeme.
- kui teid on ravitud mõne muu sama tüüpi ravimiga kui Eptifibatide Accord.

Palun informeerige oma arsti, kui teil on esinenud nimetatud seisundeid. Kui teil on küsimusi, pöörduge oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõe poole.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud :

- Eptifibatide Accord on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanud hospitaliseeritud patsientidel haigla kardioloogilise intensiivravi osakonnas.
- Eptifibatide Accord ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel või noorukitel.
- Enne Eptifibatide Accord'i ravi alustamist ja ravi ajal tehakse teil vere analüüse, et vähendada ootamatute verejooksude tekke ohtu.
- Eptifibatide Accord'i kasutamise ajal kontrollitakse teid hoolikalt ebatavaliste või ootamatute verejooksu nähtude suhtes.

Enne Eptifibatide Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti, haigla apteekri või meditsiiniõega.

Muud ravimid ja Eptifibatide Accord

Võimalike koostoimete vältimiseks teatage oma arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita saadavaid ravimeid,

Eriti:

- verevedeldajad (suukaudsed antikoagulandid) või
- ravimid, mis võivad verehüüvete tekkimist, kaasa arvatud varfariin, dipüridamool, tiklopidiin, aspiriin (välja arvatud ravimid, mida teile võidakse anda osana ravist Eptifibatide Accord'iga).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tavaliselt ei soovitata Eptifibatide Accord'i raseduse ajal kasutada. Öelge oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst kaalub raseduse ajal ravimi kasutamisest saadavat kasu teile ja võimalikke riske lapsele.

Kui imetate last, tuleb ravi ajaks imetamine katkestada.

Eptifibatide Accord sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 34,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,7% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Eptifibatide Accord'i kasutada

Eptifibatide Accord'i manustatakse süstina veeni, millele järgneb infusioon (tilgutamine). Manustatav annus arvestatakse lähtuvalt teie kehakaalust. Soovitatav annus on 180 mikrogrammi/kg boolusena (kiire veenisisene süst), millele järgneb infusioon (tilgutamine) 2 mikrogrammi/kg/minutis kuni 72 tunni jooksul. Kui te põete neeruhaigust, võidakse infusiooniannust vähendada kuni 1 mikrogrammi/kg/minutis.

Kui ravi ajal Eptifibatide Accord'iga tehakse teile perkutaanne koronaarne protseduur, võidakse teile veeni kaudu lahust manustada kuni 96 tunni jooksul.

Teile võidakse manustada ka aspiriini ja hepariini (kui see ei ole teile vastunäidustatud).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- väike või suur verejooks (näiteks veri uriinis, veri väljaheites, veriokse või kirurgiliste protseduuridega seotud verejooks).
- aneemia ehk kehvveresus (punaste vereliblede arvu vähenemine).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- veenipõletik.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu vähenemine.
- aju verevarustuse halvenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10000-st

- tõsine verejooks (näiteks verejooks kõhuõõnde, ajju või kopsudesse).
- surmaga lõppev verejooks.
- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu tõsine vähenemine.
- nahalööve (näiteks nõgestõbi).
- järsku tekkiv tõsine allergiline reaktsioon.

Kui märkate mingit verejooksu ilmingut, teatage sellest otsekohe arstile või haigla apteekrile või meditsiiniõele. Väga harva võib verejooks kulgeda raskelt ja lõppeda isegi surmaga. Selle vältimiseks tehakse teile vereanalüüse ja haigla personal jälgib tähelepanelikult teie tervislikku seisundit.

Kui teil tekib raske allergiline reaktsioon või nõgestõbi, teatage sellest kohe arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele.

Teised seda tüüpi ravi vajavatel patsientidel tekkida võivad kõrvaltoimed on seotud seisundiga, mida teil ravitakse (näiteks kiire või ebaregulaarne südamestegevus, madal vererõhk, šokk või südameseiskus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haigla apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eptifibatide Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil, pärast „EXP:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Manustamise ajal ei ole Eptifibatide Accord'i lahust vajalik valguse eest kaitsta.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist.

Sademe esinemise või värvuse muutuse korral Eptifibatide Accord'i mitte kasutada.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eptifibatide Accord sisaldab

- Toimeaine on eptifibatid.
- Eptifibatide Accord 2 mg/ml: süstelahuse 1 ml sisaldab 2 mg eptifibatiidi. Üks viaal 10 ml süstelahusega sisaldab 20 mg eptifibatiidi.
- Abiained on sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Eptifibatide Accord välja näeb ja pakendi sisu

Eptifibatide Accord 2 mg/ml süstelahus: 10 ml viaal, pakendis üks viaal.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: selge, värvitu lahus 10 ml klaasviaalis, mis on suletud butüülkummist korgiga jaja millel on äratõmmatav alumiiniumist ümbris.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

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

Tootjad:

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

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

Infoleht on viimati uuendatud: <{KK/AAAA}>.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.