

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 0,75 mg eptifibatida.

Jedna bočica sa 100 ml otopine za infuziju sadrži 75 mg eptifibatida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 172 mg (7,5 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eptifibatid Accord je namijenjen za primjenu zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom i nefrakcioniranim heparinom.

Eptifibatid Accord je indiciran za sprječavanje ranog infarkta miokarda u odraslih osoba koji imaju nestabilnu anginu ili infarkt miokarda bez Q-zupca, u kojih se posljednja epizoda boli u prsima dogodila u posljednja 24 sata i koji imaju promjene u elektrokardiogramu (EKG) i/ili povišene srčane enzime.

Eptifibatid Accord će najviše koristiti bolesnicima pod visokim rizikom od razvoja infarkta miokarda tijekom prva 3-4 dana nakon nastupa simptoma akutne angine, uključujući, na primjer, one koji će vjerojatno biti podvrgnuti ranoj perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje samo u bolnicama. Trebaju ga primjenjivati liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju akutnog koronarnog sindroma.

Eptifibatid Accord otopina za infuziju mora se upotrebljavati zajedno s Eptifibatid Accord otopinom za injekciju.

Preporuča se istodobna primjena heparina ukoliko za to ne postoje kontraindikacije poput anamnestičkog podatka o trombocitopeniji povezanoj s primjenom heparina (vidjeti dio 4.4 '*Primjena heparina*'). Eptifibatid Accord je također namijenjen za istodobnu primjenu s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), budući da je dio standardnog načina zbrinjavanja bolesnika s akutnim koronarnim sindromima, ukoliko njegova primjena nije kontraindicirana.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina starosti) s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca

Preporučena doza je intravenski bolus od 180 mikrograma/kg koji se daje što je moguće ranije od trenutka postavljanja dijagnoze, a nakon kojeg se nastavlja kontinuirana infuzija od 2 mikrograma/kg/min u trajanju do najviše 72 sata, do početka operacije ugradnje prenosnice koronarne arterije (CABG) ili do otpusta iz bolnice (ovisno o tome što se dogodi prije). Ako se perkutana koronarna intervencija (PCI) provodi za vrijeme terapije eptifibatidom, infuziju treba nastaviti 20 do 24 sata nakon PCI, do ukupnog trajanja terapije od najduže 96 sati.

Hitna ili poluelektivna kirurška intervencija

U slučaju da je tijekom terapije eptifibatidom bolesniku potrebna hitna intervencija ili hitni kardijalni kirurški zahvat, infuziju odmah treba prekinuti. Ako je bolesniku potrebna poluelektivna operacija, infuziju eptifibatida treba prekinuti dovoljno rano da se funkcija trombocita vrati na normalnu.

Oštećenje jetre

Iskustvo primjene u bolesnika s oštećenjem jetre je vrlo ograničeno. Lijek treba primjenjivati pažljivo u bolesnika s oštećenjem jetre kod kojih bi to moglo utjecati na koagulaciju (vidjeti dio 4.3, protrombinsko vrijeme). Kontraindiciran je u bolesnika s klinički značajnim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do < 50 ml/min), treba primijeniti intravenski bolus od 180 mikrograma/kg nakon kojeg se nastavlja kontinuirana infuzija doze od 1,0 mikrogram/kg/min tijekom cijelog trajanja terapije. Ova se preporuka temelji na farmakodinamičkim i farmakokinetičkim podacima. Međutim, dostupni klinički podaci ne mogu potvrditi da ovakva prilagodba doze rezultira održanom koristi (vidjeti dio 5.1). Primjena u bolesnika s težim oštećenjem bubrega je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatnih podataka nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost eptifibatida u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Intravenska primjena.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Eptifibatid Accord ne smiju koristiti bolesnici:

- preosjetljivi na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1: s potvrđenim gastrointestinalnim krvarenjem, jakim urogenitalnim krvarenjem ili drugim aktivnim abnormalnim krvarenjem unutar prethodnih 30 dana liječenja;
- koji su imali moždani udar unutar 30 dana prije liječenja ili hemoragijski moždani udar u povijesti bolesti;
- koji su bolovali od intrakranijalne bolesti (neoplazma, arteriovenska malformacija, aneurizma);
- koji su imali velik kirurški zahvat ili ozbiljnu ozljedu (traumu) tijekom posljednjih 6 tjedana;
- s hemoragijskom dijatezom u povijesti bolesti;
- s trombocitopenijom ($< 100\,000$ stanica/mm³);
- s protrombinskim vremenom $> 1,2$ puta u odnosu na kontrolnu vrijednost ili INR $\geq 2,0$;
- s teškom hipertenzijom (sistolički krvni tlak > 200 mm Hg ili dijastolički krvni tlak > 110 mm Hg uz terapiju antihipertenzivima);
- s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili oni koji ovise o dijalizi
- s klinički značajnim oštećenjem jetre;

- kojima se istodobno daje ili se planira davati drugi parenteralni inhibitor glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje

Eptifibatid Accord je antitrombotik koji djeluje inhibicijom agregacije trombocita; stoga bolesnika treba pomno nadzirati zbog naznaka krvarenja tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8.). Žene, starije osobe, osobe male tjelesne težine ili s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) mogu imati povećani rizik od krvarenja. Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati radi krvarenja.

Povećani rizik od krvarenja se može vidjeti i u bolesnika koji rano prime eptifibatid (npr. odmah po postavljenoj dijagnozi), u odnosu na primjenu neposredno prije PCI, kao što je zabilježeno u 'Early ACS' ispitivanju. Za razliku od odobrenog načina doziranja lijeka u EU, svi su bolesnici u tom ispitivanju primali dvostruku bolus dozu prije infuzije (vidjeti dio 5.1).

Krvarenje je najčešće na mjestu krvožilnog pristupa u bolesnika koji se podvrgavaju perkutanim arterijskim intervencijama. Potrebno je pažljivo nadzirati sva mjesta mogućeg krvarenja, kao što su npr. mjesto uvođenja katetera, mjesto uboda igle u venu ili arteriju, rezove, gastrointestinalni i urogenitalni sustav. Treba voditi računa i o ostalim potencijalnim mjestima krvarenja poput središnjeg i perifernog živčanog sustava i retroperitoneuma.

Budući da Eptifibatid Accord inhibira agregaciju trombocita, treba ga pažljivo primjenjivati s drugim lijekovima koji djeluju na hemostazu, uključujući tiklopidin, klopido­gre­l, trombolitike, oralne antikoagulanse, otopine dekstrana, adeno­zin, sulf­in­pi­ra­zon, prostaciklin, nesteroidne protuupalne lijekove ili dipiridamol (vidjeti dio 4.5).

Nema iskustava s primjenom eptifibatida i heparina niske molekulske težine.

Ograničeno je terapijsko iskustvo s eptifibatidom u bolesnika za koje je općenito indicirana trombolitička terapija (npr. akutni transmuralni infarkt miokarda s novim patološkim Q zubcima ili povišenim ST-segmentom ili blokom lijeve grane u EKG-u). Stoga se u takvim okolnostima ne preporuča primjena lijeka Eptifibatid Accord (vidjeti dio 4.5).

Infuziju lijeka Eptifibatid Accord treba odmah prekinuti ako nastupe okolnosti koje zahtijevaju primjenu trombolitičke terapije ili ako bolesnik mora pristupiti hitnoj ugradnji prenosnice koronarne arterije (CABG) ili zahtijeva intraaortnu balon pumpu.

Dode li do ozbiljnog krvarenja koje se ne da zaustaviti pritiskom, valja odmah prekinuti infuziju lijeka Eptifibatid Accord i nefrakcioniranog heparina koji se istodobno primjenjuje.

Arterijski postupci

Tijekom liječenja eptifibatidom dolazi do značajnog povećanja stope krvarenja, osobito u području femoralne arterije, gdje se postavlja uvodnica katetera. Treba paziti da se probije samo prednji zid femoralne arterije. Arterijske uvodnice mogu se odstraniti kad se koagulacija vrati u normalu (npr. kad je aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) manje od 180 sekundi (obično 2-6 sati nakon prestanka davanja heparina). Nakon vađenja uvodnice treba osigurati dobru hemostazu i pomno je nadzirati.

Trombocitopenija i imunogeničnost vezana uz GP IIb/IIIa inhibitore

Eptifibatid Accord inhibira agregaciju trombocita, ali čini se da ne utječe na sposobnost preživljavanja trombocita. Kao što je pokazano u kliničkim ispitivanjima, incidencija trombocitopenije bila je niska i slična u bolesnika koji su bili liječeni eptifibatidom ili placebo­m. Pri primjeni eptifibatida nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježena je trombocitopenija, uključujući akutnu, izraženu trombocitopeniju (vidjeti dio 4.8).

Mehanizam kojim eptifibatid može inducirati trombocitopeniju, bez obzira je li ona imunološki i/ili ne-imunološki posredovana, nije u potpunosti razjašnjen. Naime, liječenje eptifibatidom je bilo povezano s pojavom antitijela koja prepoznaju GPIIb/IIIa receptore koje je zauzeo eptifibatid, što upućuje na imunološki posredovan mehanizam. Trombocitopenija koja se javlja nakon prvog izlaganja inhibitoru GPIIb/IIIa može biti objašnjena činjenicom da se takva antitijela prirodno mogu naći u pojedinih, inače zdravih osoba.

Obzirom da ponovna izloženost bilo kojem GP IIb/IIIa ligand-mimetiku (poput abciksimaba ili eptifibatida) ili prva izloženost GP IIb/IIIa inhibitoru može biti povezano s imunološki posredovanim odgovorom u vidu trombocitopenije, praćenje je neophodno, tj. broj trombocita potrebno je provjeriti prije početka liječenja, unutar 6 sati od početka primjene, a nakon toga najmanje jednom dnevno tijekom samog liječenja ili i odmah ako nastupe klinički znakovi neočekivanog krvarenja.

Ako se utvrdi pad broja trombocita na $< 100\,000/\text{mm}^3$ ili akutno nastala teška trombocitopenija, treba odmah razmotriti prekid primjene svih lijekova za koje se zna ili za koje se sumnja da mogu imati trombocitopenični učinak, uključujući eptifibatid, heparin i klopidoogrel. Odluku o transfuziji trombocita treba temeljiti na kliničkoj prosudbi u svakom pojedinom slučaju.

Nema podataka o primjeni eptifibatida u bolesnika koji su razvili imunološki posredovanu trombocitopeniju nakon primjene drugih parenteralnih inhibitora GP IIb/IIIa. Prema tome, ne preporuča se primjena eptifibatida u bolesnika koji su već doživjeli imunološki posredovanu trombocitopeniju nakon primjene GP IIb/IIIa inhibitora, uključujući eptifibatid.

Primjena heparina

Preporuča se primjena heparina ukoliko za to ne postoje kontraindikacije (kao što je pojava trombocitopenije inducirane heparinom).

Nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-zupca : Za bolesnika koji teži ≥ 70 kg preporučuje se primjena bolus doze od 5000 jedinica, nakon koje treba uslijediti intravenska infuzija od 1000 jedinica/h. Ako bolesnik ima < 70 kg, preporuča se doza od 60 jedinica/kg u bolusu, nakon koje treba uslijediti infuzija od 12 jedinica/kg/h. Valja pratiti aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) da bi se održala vrijednost između 50 i 70 sekundi. Pri vrijednosti većoj od 70 sekundi može biti povećan rizik od krvarenja.

Ako je potrebno u uvjetima nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca izvesti PCI, potrebno je pratiti aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) kako bi se održala vrijednost između 300 i 350 sekundi. Primjenu heparina valja prekinuti ako ACT premaši 300 sekundi i ne smije se primjenjivati dok ACT ne padne ispod 300 sekundi.

Praćenje laboratorijskih vrijednosti

Prije infuzije lijeka Eptifibatid Accord, preporučuju se sljedeći laboratorijski testovi u cilju otkrivanja postojećih hemostatskih poremećaja: protrombinsko vrijeme (PV) i aPTT, serumski kreatinin, broj trombocita, razina hemoglobina i hematokrita. Hemoglobin, hematokrit i broj trombocita treba također provjeriti i unutar 6 sati od početka liječenja, a nakon toga najmanje jednom dnevno tijekom samog liječenja (ili češće ako postoje dokazi značajnog pada). Ako broj trombocita padne ispod $100\,000/\text{mm}^3$, treba ponoviti test broja trombocita kako bi se isključila pseudotrombocitopenija. Treba ukinuti nefrakcionirani heparin. Ako se bolesnik podvrgava PCI, treba mjeriti i ACT.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 172 mg natrija po bočici, što odgovara 8,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Varfarin i dipiridamol

Nema pokazatelja da eptifibatid povećava rizik od većih i manjih krvarenja povezanih s istodobnom primjenom varfarina i dipiridamola. Nema pokazatelja da su bolesnici liječeni eptifibatidom, a imali su protrombinsko vrijeme (PV) > 14,5 sekundi i istodobno primali varfarin, bili izloženi većem riziku od krvarenja.

Eptifibatid i trombolitici

Ograničeni su podaci o primjeni eptifibatida u bolesnika koji primaju i trombolitike. Nema konzistentnih dokaza da eptifibatid povećava rizik od većih i manjih krvarenja povezanih s primjenom tkivnog aktivatora plazminogena u studijama s bolesnicima podvrgnutim PCI ili s akutnim infarktom miokarda. Čini se, međutim, da je eptifibatid povećao rizik od krvarenja kad se davao sa streptokinazom u istraživanjima na bolesnicima s akutnim infarktom miokarda. Kombinacija smanjene doze tenekteplaze i eptifibatida u usporedbi s placebom i eptifibatidom značajno je povisila rizik i velikih i manjih krvarenja kada je primjenjivana istodobno u ispitivanju na bolesnicima s akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom.

U ispitivanju akutnog infarkta miokarda koje je uključivalo 181 bolesnika, eptifibatid (pri doziranju bolus injekcija do 180 mikrograma/kg, nakon kojih je uslijedila infuzija u dozama do 2 mikrograma/kg/min tijekom najviše 72 sata) je primijenjen zajedno sa streptokinazom (1,5 milijuna jedinica kroz 60 minuta). Pri najvišim ispitivanim brzinama infuzije (1,3 mikrograma/kg/min i 2,0 mikrograma/kg/min), eptifibatid je bio povezan s povećanom incidencijom krvarenja i transfuzije u usporedbi s incidencijom prilikom primjene same streptokinaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni eptifibatida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu trudnoće, embriofetalnog razvoja, poroda i postnatalnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Eptifibatid Accord ne treba primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eptifibatid u majčino mlijeko. Preporučuje se prekinuti dojenje za vrijeme liječenja eptifibatidom.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka eptifibatida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno, budući da je Eptifibatid Accord namijenjen liječenju isključivo hospitaliziranih bolesnika.

4.8 Nuspojave

Većina nuspojava u bolesnika liječenih eptifibatidom obično je vezana uz krvarenja ili kardiovaskularne događaje koji su česti u toj populaciji bolesnika.

Klinička ispitivanja

Izvori podataka za procjenu učestalosti nuspojava uključivali su dva klinička ispitivanja faze III (PURSUIT i ESPRIT). Ova su ispitivanja ukratko opisana u nastavku teksta.

PURSUIT: randomizirana, dvostruka slijepa procjena djelotvornosti i sigurnosti primjene eptifibatida u odnosu na placebo, u smanjenju smrtnosti i (re)infarkta miokarda u bolesnika s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca.

ESPRIT: dvostruko slijepo, multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama, kojim se ispitivala sigurnost i djelotvornost terapije eptifibatidom u bolesnika predviđenih za ne-hitnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) s implantacijom stenta.

U PURSUIT ispitivanju prikupljani su podaci za krvarenja i događaje nevezane uz krvarenja nakon otpusta iz bolnice do kontrolne posjete 30. dana. U ESPRIT ispitivanju krvarenja su procjenjivana nakon 48 sati, a događaji nevezani uz krvarenja 30. dana. Dok su TIMI kriteriji za krvarenje (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) korišteni za kategorizaciju incidencije velikih i manjih krvarenja i u ispitivanju PURSUIT i u ESPRIT, podaci za PURSUIT su prikupljeni unutar 30 dana, dok su podaci za ESPRIT bili ograničeni na događaje unutar 48 sati ili do otpusta, što je nastupilo ranije.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). To su apsolutne frekvencije učestalosti bez uzimanja u obzir stope pri primjeni placeba. Za pojedine nuspojave, ako su podaci bili dostupni i iz PURSUIT i ESPRIT ispitivanja, za procjenu učestalosti nuspojave korištena je najviša prijavljena incidencija.

Treba napomenuti da uzročno-posljedična veza nije utvrđena za sve nuspojave.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	krvarenje (velika i manja krvarenja uključujući i krvarenje na mjestu pristupa femoralnoj arteriji, vezana uz CABG, gastrointestinalno, urogenitalno, retroperitonealno, intrakranijsko krvarenje, hematemeza, hematurija, oralno/orofaringealno krvarenje, pad hemoglobina/hematokrita i drugo)
Manje često	trombocitopenija
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	cerebralna ishemija
Srčani poremećaji	
Često	kardijalni arrest, fibrilacija ventrikula, ventrikularna tahikardija, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok, fibrilacija atrijska
Krvožilni poremećaji	
Često	šok, hipotenzija, flebitis

Kardijalni arrest, kongestivno zatajenje srca, fibrilacija atrijska, hipotenzija i šok koji se ubrajaju u česte nuspojave iz PURSUIT ispitivanja, bile su događaji vezani uz osnovnu bolest.

Primjena eptifibatida je povezana s porastom broja velikih i manjih krvarenja klasificiranih prema TIMI kriterijima. U preporučenim terapijskim dozama primijenjenim u PURSUIT ispitivanju koje je uključivalo gotovo 11 000 bolesnika, krvarenje je bila najčešća komplikacija tijekom terapije eptifibatidom. Najčešće su krvarenja kao komplikacije bile povezane s invazivnim kardijalnim procedurama (povezane s ugradnjom prenosnice koronarne arterije - CABG ili na mjestu punkcije femoralne arterije).

Manje krvarenje definirano je u PURSUIT-u kao spontana teška hematurija, spontana hematemeza, vidljiv gubitak krvi sa smanjenjem hemoglobina za više od 3 g/dl, ili smanjenje hemoglobina za više od 4 g/dl kad mjesto krvarenja nije vidljivo. Tijekom liječenja eptifibatidom u ovom ispitivanju manje krvarenje je bilo vrlo česta komplikacija ($>1/10$ ili 13,1 % uz eptifibatid u odnosu na 7,6 % uz placebo). Krvarenje je bilo češće u bolesnika koji su istodobno primali heparin i bili podvrgnuti PCI, kad je ACT premašio 350 sekundi (vidjeti dio 4.4., *Primjena heparina*).

Velika krvarenja definirana su u PURSUIT ispitivanju ili kao intrakranijalno krvarenje ili kao pad koncentracija hemoglobina za više od 5 g/dl. Veliko krvarenje bilo je također vrlo često, a zabilježeno je češće u bolesnika liječenih eptifibatidom nego onih koji su primali placebo u PURSUIT ispitivanju ($\geq 1/10$ ili 10,8 % prema 9,3 %), no bilo je manje često zabilježeno u većini bolesnika koji nisu bili podvrgnuti CABG-u unutar 30 dana od uključenja u ispitivanje. U bolesnika podvrgnutih CABG-u, incidencija krvarenja nije bila povišena primjenom eptifibatida u usporedbi s ispitanicima na placebo. U podskupini bolesnika koji su išli na PCI, veliko krvarenje zabilježeno je često, u 9,7 % bolesnika liječenih eptifibatidom naspram 4,6 % bolesnika koji su primali placebo.

Incidencija teških i po život opasnih krvarenja u bolesnika koji su dobivali eptifibatid bila je 1,9 % u usporedbi s 1,1 % bolesnika koji su dobivali placebo. Liječenje eptifibatidom neznatno je povećalo potrebu za transfuzijom krvi (11,8 % prema 9,3 % za placebo).

Promjene do kojih dolazi za vrijeme liječenja eptifibatidom posljedica su njegovog poznatog farmakološkog djelovanja, tj. inhibicije agregacije trombocita. Stoga su promjene u laboratorijskim parametrima povezane s krvarenjem (npr. vrijeme krvarenja) uobičajene i očekivane. Između bolesnika koji su dobivali eptifibatid ili placebo nisu uočene vidljive razlike u vrijednostima pretraga jetrene funkcije (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalna fosfataza) ili bubrežne funkcije (serumski kreatinin, ureja u krvi).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	krvarenje sa smrtnim ishodom (većina se odnosila na poremećaje središnjeg i perifernog živčanog sustava: cerebralno ili intrakranijalno krvarenje); plućna hemoragija, akutna teška trombocitopenija, pojava hematoma
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	anafilaktička reakcija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo rijetko	osip, poremećaji na mjestu primjene poput urtikarije

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju eptifibatidom u ljudi krajnje su ograničeni. Ne postoje naznake teških nuspojava povezanih sa slučajnim davanjem velikih bolus doza, brzim infuzijama prijavljenim kao predoziranje ili visokim kumulativnim dozama. U ispitivanju PURSUIT, 9 je bolesnika primilo doze bolusa i/ili infuzije koje su bile više nego dvostruko veće od onih preporučenih, ili za koje je ispitivač ustanovio da su primili preveliku dozu. Niti jedan od tih bolesnika nije pretjerano krvario, iako je zabilježeno da je jedan bolesnik koji je imao operaciju ugradnje srčane prenosnice umjereno krvario. Specifično, niti jedan bolesnik nije razvio intrakranijalno krvarenje.

Prevelika doza eptifibatida potencijalno može izazvati krvarenje. Zbog kratkog poluvijeka i vrlo brzog klirensa, djelovanje eptifibatida može se brzo zaustaviti prekidanjem infuzije. Stoga, iako se eptifibatid može dijalizirati, nije vjerojatno da će biti potrebna dijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici (inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina), ATK
oznaka: B01AC16

Mehanizam djelovanja

Eptifibatid, sintetski ciklički heptapeptid koji sadrži šest aminokiselina, uključujući jedan cisteinamid i jednu reziduu merkaptopropionila (dezaminocisteinil), je inhibitor agregacije trombocita i pripada klasi RGD (arginin-glicin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid reverzibilno inhibira agregaciju trombocita sprječavajući vezivanje fibrogena, von Willebrandovog faktora i drugih adhezivnih liganada za receptore glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

Farmakodinamički učinci

Eptifibatid inhibira agregaciju trombocita ovisno o dozi i koncentraciji što je pokazano *ex vivo* agregacijom trombocita pomoću adenozin-difosfata (ADP) i drugih agonista koji induciraju agregaciju trombocita. Učinak eptifibatida primijećen je neposredno nakon primjene 180 mikrograma/kg u intravenskom bolusu. Kad se nastavno primjeni 2,0 mikrograma/kg/min kontinuiranom infuzijom, ovaj režim dovodi do > 80 % inhibicije *ex vivo* ADP-om inducirane agregacije trombocita, pri fiziološkim koncentracijama kalcija, u više od 80 % bolesnika.

Inhibicija trombocita brzo se poništila, pri čemu se > 50 % funkcije trombocita vratila na početne vrijednosti 4 sata nakon prestanka kontinuirane infuzije od 2,0 mikrograma/kg/min. Mjerenja ADP-om inducirane *ex vivo* agregacije trombocita pri fiziološkim koncentracijama kalcija (D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin klorometil keton antikoagulans) u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca pokazala su inhibiciju ovisnu o koncentraciji s IC_{50} (50 % inhibitorne koncentracije) od približno 550 ng/ml i IC_{80} (80 % inhibitorne koncentracije) od približno 1100 ng/ml.

Podaci o inhibiciji trombocita u bolesnika s bubrežnim oštećenjem su ograničeni. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 – 50 ml/min) postignuta je 100 % -tna inhibicija 24 sata nakon primjene 2 mikrograma/kg/min. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) u kojih je primijenjen lijek u dozi od 1 mikrogram/kg/min, nakon 24 sata postignuta je 80 % -tna inhibicija u više od 80 % bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje PURSUIT

PURSUIT je bila pivotalna klinička studija za liječenje nestabilne angine (NA)/ infarkta miokarda bez Q-zupca (NQIM). Ova je studija provedena u 726 centara u 27 zemalja, kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija, u koju je uključeno 10 948 bolesnika sa simptomima NA ili NQIM. Bolesnici su mogli biti uključeni samo ako su u prethodna 24 sata imali srčanu ishemiju u mirovanju (≥ 10 minuta) i jedno od sljedećeg:

- promjene ST-segmenta: depresiju ST segmenta > 0,5 mm u trajanju manjem od 30 minuta ili trajnu ST elevaciju > 0,5 mm koja ne zahtijeva reperfuzijsku terapiju ili trombolitike, inverziju T-vala (> 1 mm)
- ili povišeni CK-MB.

Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je primala eptifibatid 180 mikrograma/kg u bolusu, te nakon toga infuziju od 2,0 mikrograma/kg/min (180/2,0), ili u skupinu koja je primala eptifibatid 180 mikrograma/kg u bolusu, te nakon toga infuziju od 1,3 mikrograma/kg/min (180/1,3).

Infuzija se nastavila do otpusta iz bolnice, do početka operacije ugradnje prenosnice koronarne arterije (CABG) ili do najviše 72 sata, ovisno o tome što se dogodilo prije. Ako se provodila perkutana

koronarna intervencija (PCI), infuzija eptifibatida se nastavila 24 sata nakon zahvata, do ukupno najduže 96 sati.

Krak 180/1,3 prekinut je nakon interim analize predviđene planom ispitivanja, kad se ustanovilo da dva aktivno liječena kraka imaju sličnu incidenciju krvarenja.

Bolesnici su bili liječeni prema uobičajenim standardima ispitivačkog centra; učestalost angiografije, PCI i CABG su se stoga dosta razlikovale od centra do centra i od zemlje do zemlje. Od bolesnika uključenih u PURSUIT, 13 % je imalo PCI tijekom infuzije eptifibatida, od kojih je u oko 50 % ugrađen intrakoronarni stent; 87 % je primalo samo lijekove (bez PCI tijekom infuzije eptifibatida).

Velika većina bolesnika primala je acetilsalicilatnu kiselinu (75-325 mg jednom na dan).

Nefrakcionirani heparin je primijenjen intravenski ili supkutano prema odluci liječnika, najčešće u obliku intravenskog bolusa od 5000 jedinica, te potom kontinuirane infuzije 1000 jedinica na sat. Preporučeno je ciljni aPTT od 50-70 sekundi. Ukupno je 1250 bolesnika podvrgnuto PCI unutar 72 sata nakon randomizacije, i tada su primili nefrakcionirani heparin intravenski kako bi se održalo aktivno vrijeme zgrušavanja (ACT) od 300-350 sekundi.

Primarna mjera ishoda studije bila je pojava smrti zbog bilo kojeg uzroka ili novog infarkta miokarda (IM) (prema evaluaciji zaslijepljenog Povjerenstva za kliničke događaje) unutar 30 dana od randomizacije. Komponenta IM može se definirati kao asimptomatska s povišenjem enzima CK-MB ili novonastalim Q-zupcem.

U usporedbi s placebom, eptifibatid primijenjen u dozi od 180/2,0 značajno je smanjio incidenciju događaja primarne mjere ishoda (Tablica 1), što predstavlja oko 15 izbjegnutih događaja na 1000 liječenih bolesnika:

Tablica 1: Incidencija smrti/infarkta miokarda utvrđenog od strane Povjerenstva za kliničke događaje (populacija „liječena prema randomizaciji“)

Vrijeme	Placebo	Eptifibatid	p-vrijednost
30 dana	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Paersonov hi-kvadrat razlike između placeba i eptifibatida.

Rezultati primarne mjere ishoda prvenstveno su bili pripisani nastupu infarkta miokarda. Smanjenje incidencije događaja mjere ishoda u bolesnika koji su primali eptifibatid dogodilo se u ranoj fazi liječenja (u prvih 72-96 sati) i to se smanjenje održalo tijekom 6 mjeseci, bez značajnog utjecaja na mortalitet.

Bolesnici kojima će eptifibatid vjerojatno najviše koristiti su oni pod visokim rizikom od razvoja infarkta miokarda unutar prva 3-4 dana nakon nastupa akutne angine.

Prema epidemiološkim podacima, veća incidencija kardiovaskularnih događaja povezana je s određenim pokazateljima, na primjer:

- dob
- ubrzana srčana frekvencija ili povišeni krvni tlak
- perzistentna ili ponavljajuća ishemična bol u predjelu srca
- izražene promjene EKG-a (osobito poremećaji ST-segmenta)
- povišeni srčani enzimi ili markeri (npr. CK-MB, troponini) i
- zatajenje srca.

PURSUIT ispitivanje je provedeno u vrijeme kada je standard liječenja akutnih koronarnih sindroma bio različit od današnjeg u pogledu upotrebe tienopiridina i rutinske ugradnje intrakoronarnih stentova.

Ispitivanje ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) je bila dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija (n= 2064) za neurgentne PCI s ugradnjom intrakoronarnog stenta.

Svi bolesnici primali su rutinsku standardnu njegu i bili su randomizirani ili u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je primala eptifibatid (2 bolus doze od 180 mikrograma/kg i zatim kontinuirana infuzija do otpusta iz bolnice ili maksimalno 18-24 sata).

Prvi bolus i infuzija započeti su simultano, neposredno prije početka PCI postupka, a zatim je uslijedio drugi bolus 10 minuta nakon prvog. Bolesnici s razinom serumskog kreatinina ≤ 175 mikromola/l primili su infuziju od 2,0 mikrograma/kg/min, a bolesnici s razinom serumskog kreatinina > 175 do 350 mikromola/l infuziju od 1,0 mikrograma/kg/min.

U kraku ispitivanja koji je primao eptifibatid, gotovo svi bolesnici primali su aspirin (99,7 %), a 98,1 % ih je primalo tienopiridin, (klopidogrel u 95,4 % i tiklopidin u 2,7 %). Na dan PCI, prije kateterizacije, 53,2 % bolesnika dobilo je tienopiridin (klopidogrel 52,7 %; tiklopidin 0,5 %) – većinom kao udarnu dozu (300 mg ili više). Placebo krak je bio usporediv (aspirin 99,7 %, klopidogrel 95,9 %, tiklopidin 2,6 %).

U studiji ESPRIT koristio se pojednostavljeni režim primjene heparina tijekom PCI koji se sastojao od inicijalnog bolusa od 60 jedinica/kg, s ciljnim ACT od 200 - 300 sekundi. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je smrt, infarkt miokarda, hitna revaskularizacija ciljne krvne žile (UTVR) i akutna antitrombotska hitna intervencija inhibitorom GP IIb/IIIa (RT) unutar 48 sati od randomizacije.

Infarkt miokarda određivao se prema CK-MB osnovnim laboratorijskim kriterijima. Za ovu dijagnozu u 24 sata od PCI postupka najmanje dvije CK-MB vrijednosti morale su biti ≥ 3 x iznad gornje granice normale; stoga validacija od strane Povjerenstva za kliničke događaje nije bila potrebna. Infarkt miokarda se mogao prijaviti i nakon što je Povjerenstvo za kliničke događaje provjerilo ispitivačevo izvješće.

Analiza primarne mjere ishoda [kompozitna mjera sastavljena od četiri komponente: smrti, infarkta miokarda, hitne revaskularizacije ciljne krvne žile i tzv. 'bail-out' trombolize tijekom 48 sati] pokazala je 37 % relativno, te 3,9 % apsolutno smanjenje u skupini koja je primala eptifibatid (6,6 % događaja vs 10,5 %, $p = 0,0015$). Rezultati primarne mjere ishoda uglavnom se mogu pripisati smanjenju enzimskih IM, definiranih kao nastup ranog povišenja vrijednosti srčanih enzima nakon PCI (80 od 92 infarkta miokarda u placebo skupini vs 47 od 56 infarkta miokarda u skupini na eptifibatidu). Klinički značaj tih enzimskih infarkta miokarda još uvijek je kontroverzan.

Slični rezultati dobiveni su i za 2 sekundarne mjere ishoda procjenjivane nakon 30 dana: kompozitna mjera sastavljena od tri komponente: smrti, infarkta miokarda i hitne revaskularizacije ciljne krvne žile te robustnija kombinacija smrti i infarkta.

Smanjenje incidencije događaja mjere ishoda u bolesnika koji su primali eptifibatid dogodilo se u ranoj fazi liječenja. Nakon toga, tijekom jedne godine, nije bilo dodatne koristi.

Produljenje vremena krvarenja

Davanje eptifibatida intravenskim bolusom i infuzijom uzrokuje produljenje vremena krvarenja do 5 puta. Produljenje se brzo normalizira po prestanku infuzije, a vrijeme krvarenja vraća se prema polaznoj vrijednosti za oko 6 sati (2-8 h). Kad se daje sam, eptifibatid nema mjerljiv učinak na protrombinsko vrijeme (PV) ili na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT).

Ispitivanje EARLY-ACS

Ispitivanje pod nazivom EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) je bilo ispitivanje rane rutinske primjene eptifibatida u odnosu

na placebo, (s odgođenom privremenom upotrebom eptifibatida u laboratoriju za kateterizaciju), primijenjenog u kombinaciji s antitrombotičkim lijekovima (ASK, nefrakcionirani heparin, bivalirudin, fondaparinuks ili niskomolekularni heparin), u visokorizičnih NSTEMI ACS bolesnika. Bolesnici su trebali biti podvrgnuti invazivnom liječenju nakon primanja ispitivanog lijeka tijekom 12 do 96 sati. Bolesnici su mogli biti nakon liječenja lijekovima prosljeđeni na ugradnju CABG ili podvrgnuti PCI. Za razliku od odobrenog načina doziranja u EU, u ovom je ispitivanju korištena primjena dvostrukog bolusa ispitivanog lijeka (u razmaku od 10 minuta) prije kontinuirane infuzije.

Rana rutinska primjena eptifibatida u ovoj populaciji visokorizičnih, optimalno liječenih NSTEMI ACS bolesnika koji su liječeni i invazivnim metodama, nije rezultirala statistički značajnim smanjenjem združenog primarnog ishoda ispitivanja - stopa smrti, infarkta miokarda, RI-UR i 'bail-out' trombolize tijekom 96 sati, u usporedbi s režimom odgođene privremene primjene eptifibatida (9,3 % u bolesnika s ranom primjenom eptifibatida vs 10,0 % u bolesnika s odgođenom privremenom primjenom eptifibatida; omjer vjerojatnosti = 0,920; 95% CI = 0,802 - 1,055; $p=0,234$). Prema GUSTO kriterijima, jako/životno ugrožavajuće krvarenje je bilo manje često i usporedivo u pojavnosti za obje ispitivane skupine (0,8 %). GUSTO umjereno ili jako/životno ugrožavajuće krvarenje se javljalo značajno češće uz ranu rutinsku primjenu eptifibatida (7,4 % *naspram* 5,0 % pri odgođenoj privremenoj primjeni eptifibatida; $p < 0,001$). Slične su razlike zamijećene za velika krvarenja prema TIMI kriterijima (118 [2,5 %] u ranoj rutinskoj primjeni vs 83 [1,8 %] pri odgođenoj privremenoj primjeni; $p = 0,016$).

Statistički se značajna dobrobit rane rutinske primjene eptifibatida nije pokazala u podskupini bolesnika koji su nekirurški liječeni ili tijekom nekirurškog liječenja prije PCI ili CABG.

Iz *post hoc* analize EARLY ACS ispitivanja ne mogu se izvući zaključci o odnosu rizika i koristi primjene smanjene doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Stopa događaja primarnog ishoda je iznosila 11,9 % u bolesnika koji su primili smanjenu dozu (1 mikrogram/kg/min) *naspram* 11,2 % u bolesnika koji su primili standardnu dozu (2 mikrograma/kg/min), kada je eptifibatid primijenjen kao rana rutinska terapija ($p=0,81$). Uz odgođenu privremenu primjenu eptifibatida, stope događaja su za bolesnike sa smanjenom dozom lijeka iznosile 10 % u odnosu na 11,5 % u bolesnika na standardnoj dozi ($p=0,61$). TIMI veliko krvarenje je nastupilo u 2,7 % bolesnika koji su primali smanjenu dozu (1 mikrogram/kg/min) *naspram* 4,2 % bolesnika na standardnoj dozi (2 mikrogram/kg/min) uz ranu rutinsku primjenu eptifibatida ($p=0,36$). Uz odgođenu privremenu primjenu eptifibatida, TIMI velika krvarenja su iznosila 1,4 % u bolesnika koji su primali smanjenu dozu *naspram* 2,0 % u bolesnika na standardnoj dozi ($p=0,54$). Nisu zapažene razlike u stopama GUSTO jakih krvarenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika eptifibatida je linearna i proporcionalna dozi bolusa od 90 do 250 mikrograma/kg i brzini infuzije od 0,5 do 3,0 mikrogram/kg/min.

Distribucija

Kod infuzije od 2,0 mikrogram/kg/min u stanju dinamičke ravnoteže eptifibatida u plazmi iznose od 1,5 do 2,2 mikrogram/kg u bolesnika s koronarnom bolesti srca. Te koncentracije u plazmi se postižu vrlo brzo kada infuziji prethodi bolus injekcija od 180 mikrogram/kg eptifibatida.

Biotransformacija

Količina eptifibatida vezanog na proteine plazme u ljudi je oko 25 %. U istoj populaciji, poluvrijeme eliminacije iz plazme je približno 2,5 sata, klirens plazme je 55 do 80 ml/kg/h i volumen distribucije je približno 185 do 260 ml/kg.

Eliminacija

U zdravih ispitanika, izlučivanje putem bubrega je odgovorno za oko 50 % ukupnog tjelesnog klirensa; približno 50 % od te količine se izlučuje nepromijenjeno. U bolesnika s umjerenim do teškim

oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), klirens eptifibatida smanjuje se za oko 50 %, a koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su približno udvostručene.

Formalna istraživanja farmakokinetičkih interakcija nisu provedena. Međutim, u populacijskim farmakokinetičkim ispitivanjima nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između eptifibatida i sljedećih istodobno primijenjenih lijekova: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furosemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrati, nifedipin i varfarin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološke studije provedene s eptifibatidom uključuju ispitivanja s jednokratnim ili ponavljanim dozama na štakorima, kunićima i majmunima, ispitivanja utjecaja na reprodukciju štakora i kunića, *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti, te ispitivanja iritacije, preosjetljivosti i antigeničnosti. Nisu zamijećeni neočekivani toksični učinci za tvar s takvim farmakološkim profilom i na osnovu rezultata moglo se predvidjeti kliničko iskustvo, s krvarenjem kao glavnom nuspojavom. Nije zabilježena genotoksičnost eptifibatida.

Provedena su teratološka ispitivanja kontinuiranom intravenskom infuzijom eptifibatida gravidnim ženama štakora u ukupnim dnevnim dozama do 72 mg/kg/dan (oko 4 puta većoj od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude, mjereno prema površini tijela) i kunića u ukupnoj dnevnoj dozi do 36 mg/kg/dan (isto oko 4 puta većoj od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude, mjereno prema površini tijela). Ova ispitivanja nisu dokazala da je reproduktivna sposobnost narušena ili da je fetus oštećen zbog davanja eptifibatida.

Nisu provedene reproduktivne studije na životinjama gdje bi eptifibatid pokazao sličnu farmakološku aktivnost kao u ljudi. Stoga ova ispitivanja nisu prikladna za ocjenu toksičnosti eptifibatida na reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 4.6).

Karcinogeni potencijal eptifibatida nije evaluiran u dugotrajnim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Citratna kiselina hidrat
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Eptifibatid Accord nije kompatibilan s furosemidom.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, Eptifibatid Accord se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna staklena bočica (staklo tipa I) od 100 ml, zatvorena gumenim čepom (butil guma) i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ispitivanje fizikalne i kemijske kompatibilnosti pokazuje da se Eptifibatid Accord može primijeniti intravenskom linijom zajedno s atropin sulfatom, dobutaminom, heparinom, lidokainom, meperidinom, metoprololom, midazolamom, morfinom, nitroglicerinom, aktivatorom tkivnog plazminogena ili verapamilom. Eptifibatid Accord je kemijski i fizikalno kompatibilan s 0,9 %- tnom otopinom natrijevog klorida za infuziju i 5 %- tnom glukozom u Normosolu R s ili bez kalijevog klorida do 92 sata kada se čuva na temperaturi od 20-25 °C. Molimo pogledati sažetak opisa svojstava lijeka Normosol R otopine za detaljni sastav iste.

Prije upotrebe provjerite sadržaj bočice. Ako su u bočici prisutne bilo kakve čestice ili je promijenjena boja, lijek se ne smije koristiti. Za vrijeme primjene otopinu Eptifibatid Accord nije potrebno štititi od svjetlosti.

Nakon otvaranja, sav neiskorišteni lijek treba baciti .

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1065/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. siječnja 2016.
Datum posljednjee obnove odobrenja: 30. rujna 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Eptifibatid Accord 2 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 2 mg eptifibatida.

Jedna bočica s 10 ml otopine za injekciju sadrži 20 mg eptifibatida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 34,5 mg (1,5 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eptifibatid Accord je namijenjen za primjenu zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom i nefrakcioniranim heparinom.

Eptifibatid Accord je indiciran za sprječavanje ranog infarkta miokarda u odraslih osoba koji imaju nestabilnu anginu ili infarkt miokarda bez Q-zupca, u kojih se posljednja epizoda boli u prsima dogodila u posljednja 24 sata i koji imaju promjene u elektrokardiogramu (EKG) i/ili povišene srčane enzime.

Eptifibatid Accord će najviše koristiti bolesnicima pod visokim rizikom od razvoja infarkta miokarda tijekom prva 3-4 dana nakon nastupa simptoma akutne angine, uključujući, na primjer, one koji će vjerojatno biti podvrgnuti ranoj perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje samo u bolnicama. Trebaju ga primjenjivati liječnici specijalisti s iskustvom u liječenju akutnog koronarnog sindroma.

Eptifibatid Accord otopina za injekciju mora se upotrebljavati zajedno s Eptifibatid Accord otopinom za infuziju.

Preporuča se istodobna primjena heparina ukoliko za to ne postoje kontraindikacije poput anamnestičkog podatka o trombocitopeniji povezanoj s primjenom heparina (vidjeti dio 4.4 '*Primjena heparina*'). Eptifibatid Accord je također namijenjen za istodobnu primjenu s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) budući da je dio standardnog načina zbrinjavanja bolesnika s akutnim koronarnim sindromima, ukoliko njegova primjena nije kontraindicirana.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina starosti) s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca

Preporučena doza je intravenski bolus od 180 mikrograma/kg koji se daje što je moguće ranije od trenutka postavljanja dijagnoze, a nakon kojeg se nastavlja kontinuirana infuzija od 2 mikrograma/kg/min u trajanju do najviše 72 sata, do početka operacije ugradnje prenosnice koronarne arterije (CABG) ili do otpusta iz bolnice (ovisno o tome što se dogodi prije). Ako se perkutana koronarna intervencija (PCI) provodi za vrijeme terapije eptifibatidom, infuziju treba nastaviti 20 do 24 sata nakon PCI, do ukupnog trajanja terapije od najduže 96 sati.

Hitna ili poluelektivna kirurška intervencija

U slučaju da je tijekom terapije eptifibatidom bolesniku potrebna hitna intervencija ili hitni kardijalni kirurški zahvat, infuziju odmah treba prekinuti. Ako je bolesniku potrebna poluelektivna operacija, infuziju eptifibatida treba prekinuti dovoljno rano da se funkcija trombocita vrati na normalnu.

Oštećenje jetre

Iskustvo primjene u bolesnika s oštećenjem jetre je vrlo ograničeno. Lijek treba primjenjivati pažljivo u bolesnika s oštećenjem jetre kod kojih bi to moglo utjecati na koagulaciju (vidjeti dio 4.3, protrombinsko vrijeme). Kontraindiciran je u bolesnika s klinički značajnim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do < 50 ml/min) treba primijeniti intravenski bolus od 180 mikrograma/kg nakon kojeg se nastavlja kontinuirana infuzija doze od 1,0 mikrogram/kg/min tijekom cijelog trajanja terapije. Ova se preporuka temelji na farmakodinamičkim i farmakokinetičkim podacima. Međutim, dostupni klinički podaci ne mogu potvrditi da ovakva prilagodba doze rezultira održanom koristi (vidjeti dio 5.1). Primjena u bolesnika s težim oštećenjem bubrega je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatnih podataka nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost eptifibatida u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Intravenska primjena.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Eptifibatid Accord ne smiju koristiti bolesnici:

- preosjetljivi na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- s potvrđenim gastrointestinalnim krvarenjem, jakim urogenitalnim krvarenjem ili drugim aktivnim abnormalnim krvarenjem unutar prethodnih 30 dana liječenja;
- koji su imali moždani udar unutar 30 dana prije liječenja ili bilo kakav hemoragijski moždani udar u povijesti bolesti;
- koji su bolovali od intrakranijalne bolesti (neoplazma, arteriovenska malformacija, aneurizma);
- koji su imali velik kirurški zahvat ili ozbiljnu ozljedu (traumu) tijekom posljednjih 6 tjedana;
- s hemoragijskom dijatezom u povijesti bolesti;
- s trombocitopenijom (< 100000 stanica/mm³);
- s protrombinskim vremenom $> 1,2$ puta u odnosu na kontrolnu vrijednost ili INR $\geq 2,0$;
- s teškom hipertenzijom (sistolički krvni tlak > 200 mm Hg ili dijastolički krvni tlak > 110 mm Hg uz terapiju antihipertenzivima);
- s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili oni koji ovise o dijalizi
- s klinički značajnim oštećenjem jetre;
- kojima se istodobno daje ili se planira davati drugi parenteralni inhibitor glikoproteina (GP)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje

Eptifibatid Accord je antitrombotik koji djeluje inhibicijom agregacije trombocita, stoga bolesnika treba pomno nadzirati zbog naznaka krvarenja tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8.). Žene, starije osobe, osobe male tjelesne težine ili s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) mogu imati povećani rizik od krvarenja. Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati radi krvarenja.

Povećani rizik od krvarenja se može vidjeti i u bolesnika koji rano prime eptifibatid (npr. odmah po postavljenoj dijagnozi), u odnosu na primjenu neposredno prije PCI, kao što je zabilježeno u 'Early ACS' ispitivanju. Za razliku od odobrenog načina doziranja lijeka u EU, svi su bolesnici u tom ispitivanju primali dvostruku bolus dozu prije infuzije (vidjeti dio 5.1).

Krvarenje je najčešće na mjestu krvožilnog pristupa u bolesnika koji se podvrgavaju perkutanim arterijskim intervencijama. Potrebno je pažljivo nadzirati sva mjesta mogućeg krvarenja, kao što su npr. mjesto uvođenja katetera, mjesto uboda igle u venu ili arteriju, rezove, gastrointestinalni i urogenitalni sustav. Treba voditi računa i o ostalim potencijalnim mjestima krvarenja poput središnjeg i perifernog živčanog sustava i retroperitoneuma.

Budući da Eptifibatid Accord inhibira agregaciju trombocita, treba ga pažljivo primjenjivati s drugim lijekovima koji djeluju na hemostazu uključujući tiklopidin, klopogrel, trombolitike, oralne antikoagulanse, otopine dekstrana, adenozin, sulfpirazon, prostaciklin, nesteroidne protuupalne lijekove ili dipiridamol (vidjeti dio 4.5).

Nema iskustava s primjenom eptifibatida i heparina niske molekulske težine.

Ograničeno je terapijsko iskustvo s eptifibatidom u bolesnika za koje je općenito indicirana trombolitička terapija (npr. akutni transmuralni infarkt miokarda s novim patološkim Q zubcima ili povišenim ST-segmentom ili blokom lijeve grane u EKG-u). Stoga se u takvim okolnostima ne preporuča primjena lijeka Eptifibatid Accord (vidjeti dio 4.5).

Infuziju lijeka Eptifibatid Accord treba odmah prekinuti ako nastupe okolnosti koje zahtijevaju primjenu trombolitičke terapije ili ako bolesnik mora pristupiti hitnoj ugradnji prenosnice koronarne arterije (CABG) ili zahtijeva intraaortnu balon pumpu.

Dode li do ozbiljnog krvarenja koje se ne da zaustaviti pritiskom, valja odmah prekinuti infuziju lijeka Eptifibatid Accorda i nefrakcioniranog heparina koji se istodobno primjenjuje.

Arterijski postupci

Tijekom liječenja eptifibatidom dolazi do značajnog povećanja stope krvarenja, osobito u području femoralne arterije, gdje se postavlja uvodnica katetera. Treba paziti da se probije samo prednji zid femoralne arterije. Arterijske uvodnice mogu se odstraniti kad se koagulacija vrati u normalu (npr. kad je aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) manje od 180 sekundi (obično 2-6 sati nakon prestanka davanja heparina). Nakon vađenja uvodnice treba osigurati dobru hemostazu i pomno je nadzirati.

Trombocitopenija i imunogeničnost vezana uz GP IIb/IIIa inhibitore

Eptifibatid Accord inhibira agregaciju trombocita, ali čini se da ne utječe na sposobnost preživljavanja trombocita. Kao što je pokazano u kliničkim ispitivanjima, incidencija trombocitopenije bila je niska i slična u bolesnika koji su bili liječeni eptifibatidom ili placebo. Pri primjeni eptifibatida nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježena je trombocitopenija, uključujući akutnu, izraženu trombocitopeniju (vidjeti dio 4.8).

Mehanizam kojim eptifibatid može inducirati trombocitopeniju, bez obzira je li ona imunološki i/ili ne-imunološki posredovana, nije u potpunosti razjašnjen. Naime, liječenje eptifibatidom je bilo povezano s pojavom antitijela koja prepoznaju GPIIb/IIIa receptore koje je zaposleo eptifibatid, što upućuje na imunološki posredovan mehanizam. Trombocitopenija koja se javlja nakon prvog izlaganja inhibitoru GPIIb/IIIa može biti objašnjena činjenicom da se takva antitijela prirodno mogu naći u pojedinih, inače zdravih osoba.

Obzirom da ponovna izloženost bilo kojem GP IIb/IIIa ligand-mimetiku (poput abciksimaba ili eptifibatida) ili prva izloženost GP IIb/IIIa inhibitoru može biti povezano s imunološki posredovanim odgovorom u vidu trombocitopenije, praćenje je neophodno, tj. broj trombocita potrebno je provjeriti prije početka liječenja, unutar 6 sati od početka primjene, a nakon toga najmanje jednom dnevno tijekom samog liječenja ili i odmah ako nastupe klinički znakovi neočekivanog krvarenja.

Ako se utvrdi pad broja trombocita na $< 100000/\text{mm}^3$ ili akutno nastala teška trombocitopenija, treba odmah razmotriti prekid primjene svih lijekova za koje se zna ili za koje se sumnja da mogu imati trombocitopenični učinak, uključujući eptifibatid, heparin i klopidoogrel. Odluku o transfuziji trombocita treba temeljiti na kliničkoj prosudbi u svakom pojedinom slučaju.

Nema podataka o primjeni eptifibatida u bolesnika koji su razvili imunološki posredovanu trombocitopeniju nakon primjene drugih parenteralnih inhibitora GP IIb/IIIa. Prema tome, ne preporuča se primjena eptifibatida u bolesnika koji su već doživjeli imunološki posredovanu trombocitopeniju nakon primjene GP IIb/IIIa inhibitora, uključujući eptifibatid.

Primjena heparina

Preporuča se primjena heparina ukoliko za to ne postoje kontraindikacije (kao što je pojava trombocitopenije inducirane heparinom).

Nestabilna angina ili infarkt miokarda bez Q-zupca: Za bolesnika koji teži ≥ 70 kg preporučuje se primjena bolus doze od 5000 jedinica, nakon koje treba uslijediti intravenska infuzija od 1000 jedinica/h. Ako bolesnik ima < 70 kg, preporuča se doza od 60 jedinica/kg u bolusu, nakon koje treba uslijediti infuzija od 12 jedinica/kg/h. Valja pratiti aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) da bi se održala vrijednost između 50 i 70 sekundi. Pri vrijednosti većoj od 70 sekundi može biti povećan rizik od krvarenja.

Ako je potrebno u uvjetima nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca izvesti PCI, potrebno je pratiti aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) kako bi se održala vrijednost između 300 i 350 sekundi. Primjenu heparina valja prekinuti ako ACT premaši 300 sekundi i ne smije se primjenjivati dok ACT ne padne ispod 300 sekundi.

Praćenje laboratorijskih vrijednosti

Prije infuzije lijeka Eptifibatid Accord, preporučuju se sljedeći laboratorijski testovi u cilju otkrivanja postojećih hemostatskih poremećaja: protrombinsko vrijeme (PV) i aPTT, serumski kreatinin, broj trombocita, razina hemoglobina i hematokrita. Hemoglobin, hematokrit i broj trombocita treba također provjeriti i unutar 6 sati od početka liječenja, a nakon toga najmanje jednom dnevno tijekom samog liječenja (ili češće ako postoje dokazi značajnog pada). Ako broj trombocita padne ispod $100000/\text{mm}^3$, treba ponoviti test broja trombocita kako bi se isključila pseudotrombocitopenija. Treba ukinuti nefrakcionirani heparin. Ako se bolesnik podvrgava PCI, treba mjeriti i ACT.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 34,5 mg natrija po bočici, što odgovara 1,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Varfarin i dipiridamol

Nema pokazatelja da eptifibatid povećava rizik od većih i manjih krvarenja povezanih s istodobnom primjenom varfarina i dipiridamola. Nema pokazatelja da su bolesnici liječeni eptifibatidom, a imali su protrombinsko vrijeme (PV) > 14,5 sekundi i istodobno primali varfarin, bili izloženi većem riziku od krvarenja.

Eptifibatid i trombolitici

Ograničeni su podaci o primjeni eptifibatida u bolesnika koji primaju i trombolitike. Nema konzistentnih dokaza da eptifibatid povećava rizik od većih i manjih krvarenja povezanih s primjenom tkivnog aktivatora plazminogena u studijama s bolesnicima podvrgnutim PCI ili s akutnim infarktom miokarda. Čini se, međutim, da je eptifibatid povećao rizik od krvarenja kad se davao sa streptokinazom u istraživanjima na bolesnicima s akutnim infarktom miokarda. Kombinacija smanjene doze tenekteplaze i eptifibatida u usporedbi s placebom i eptifibatidom značajno je povisila rizik i velikih i malih krvarenja kada je primjenjivana istodobno u ispitivanju na bolesnicima s akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom.

U ispitivanju akutnog infarkta miokarda koje je uključivalo 181 bolesnika, eptifibatid (pri doziranju bolus injekcija do 180 mikrograma/kg, nakon kojih je uslijedila infuzija u dozama do 2 mikrograma/kg/min tijekom najviše 72 sata) je primijenjen zajedno sa streptokinazom (1,5 milijuna jedinica kroz 60 minuta). Pri najvišim ispitivanim brzinama infuzije (1,3 mikrograma/kg/min i 2,0 mikrograma/kg/min), eptifibatid je bio povezan s povećanom incidencijom krvarenja i transfuzije u usporedbi s incidencijom prilikom primjene same streptokinaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni eptifibatida u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu trudnoće, embriofetalnog razvoja, poroda i postnatalnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Eptifibatid Accord ne treba primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju jasne potrebe.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eptifibatid u majčino mlijeko. Preporučuje se prekinuti dojenje za vrijeme liječenja eptifibatidom.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka eptifibatida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno, budući da je Eptifibatid Accord namijenjen liječenju isključivo hospitaliziranih bolesnika.

4.8 Nuspojave

Većina nuspojava u bolesnika liječenih eptifibatidom obično je vezana uz krvarenja ili kardiovaskularne događaje koji su česti u toj populaciji bolesnika.

Klinička ispitivanja

Izvori podataka za procjenu učestalosti nuspojava uključivali su dva klinička ispitivanja faze III (PURSUIT i ESPRIT). Ova su ispitivanja ukratko opisana u nastavku teksta.

PURSUIT: randomizirana, dvostruka slijepa procjena djelotvornosti i sigurnosti primjene eptifibatida u odnosu na placebo, u smanjenju smrtnosti i (re)infarkta miokarda u bolesnika s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez Q-zupca.

ESPRIT: dvostruko slijepo, multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje ispitivanje s paralelnim skupinama, kojim se ispitivala sigurnost i djelotvornost terapije eptifibatidom u bolesnika predviđenih za ne-hitnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) s implantacijom stenta.

U PURSUIT ispitivanju prikupljani su podaci za krvarenja i događaje nevezane uz krvarenja nakon otpusta iz bolnice do kontrolne posjete 30. dana. U ESPRIT ispitivanju krvarenja su procjenjivana nakon 48 sati, a događaji nevezani uz krvarenja 30. dana. Dok su TIMI kriteriji za krvarenje (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) korišteni za kategorizaciju incidencije velikih i manjih krvarenja i u ispitivanju PURSUIT i u ESPRIT, podaci za PURSUIT su prikupljani unutar 30 dana, dok su podaci za ESPRIT bili ograničeni na događaje unutar 48 sati ili do otpusta, što je nastupilo ranije.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). To su apsolutne frekvencije učestalosti bez uzimanja u obzir stope nuspojava pri primjeni placeba. Za pojedine nuspojave, ako su podaci bili dostupni i iz PURSUIT i ESPRIT ispitivanja, za procjenu učestalosti nuspojave korištena je najviša prijavljena incidencija.

Treba napomenuti da uzročno-posljedična veza nije utvrđena za sve nuspojave.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	krvarenje (velika i manja krvarenja uključujući i krvarenje na mjestu pristupa femoralnoj arteriji, vezana uz CABG, gastrointestinalno, urogenitalno, retroperitonealno, intrakranijalno krvarenje, hematemeza, hematurija, oralno/orofaringealno krvarenje, pad hemoglobina/hematokrita i drugo)
Manje često	trombocitopenija
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	cerebralna ishemija
Srčani poremećaji	
Često	kardijalni arrest, fibrilacija ventrikula, ventrikularna tahikardija, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok, fibrilacija atrijske
Krvožilni poremećaji	
Često	šok, hipotenzija, flebitis

Kardijalni arrest, kongestivno zatajenje srca, fibrilacija atrijske, hipotenzija i šok koji se ubrajaju u česte nuspojave iz PURSUIT ispitivanja, bile su događaji vezani uz osnovnu bolest.

Primjena eptifibatida je povezana s porastom broja velikih i manjih krvarenja klasificiranih prema TIMI kriterijima. U preporučenim terapijskim dozama primijenjenim u PURSUIT ispitivanju koje je uključivalo gotovo 11 000 bolesnika, krvarenje je bila najčešća komplikacija tijekom terapije eptifibatidom. Najčešće su krvarenja kao komplikacije bile povezane s invazivnim kardijalnim procedurama (povezane s ugradnjom prenosnice koronarne arterije - CABG ili na mjestu punkcije femoralne arterije).

Manje krvarenje definirano je u PURSUIT-u kao spontana teška hematurija, spontana hematemeza, vidljiv gubitak krvi sa smanjenjem hemoglobina za više od 3 g/dl ili smanjenje hemoglobina za više od 4 g/dl kad mjesto krvarenja nije vidljivo. Tijekom liječenja eptifibatidom u ovom ispitivanju manje krvarenje je bilo vrlo česta komplikacija ($>1/10$ ili 13,1 % uz eptifibatid u odnosu na 7,6 % uz placebo). Krvarenje je bilo češće u bolesnika koji su istodobno primali heparin i bili podvrgnuti PCI, kad je ACT premašio 350 sekundi (vidjeti dio 4.4., *Primjena heparina*).

Velika krvarenja definirana su u PURSUIT- ispitivanju ili kao intrakranijalno krvarenje ili kao pad koncentracije hemoglobina za više od 5 g/dl. Veliko krvarenje bilo je također vrlo često, a zabilježeno je češće u bolesnika liječenih eptifibatidom nego onih koji su primali placebo u PURSUIT ispitivanju ($\geq 1/10$ ili 10,8 % prema 9,3 %), no bilo je manje često zabilježeno u većini bolesnika koji nisu bili podvrgnuti CABG-u unutar 30 dana od uklanjanja u ispitivanje. U bolesnika podvrgnutih CABG-u, incidencija krvarenja nije bila povišena primjenom eptifibatida u usporedbi s ispitanicima na placebo. U podskupini bolesnika koji su išli na PCI, veliko krvarenje zabilježeno je često, u 9,7 % bolesnika liječenih eptifibatidom naspram 4,6 % bolesnika koji su primali placebo.

Incidencija teških i po život opasnih krvarenja u bolesnika koji su dobivali eptifibatid bila je 1,9 % u usporedbi s 1,1 % bolesnika koji su dobivali placebo. Liječenje eptifibatidom neznatno je povećalo potrebu za transfuzijom krvi (11,8 % prema 9,3 % za placebo).

Promjene do kojih dolazi za vrijeme liječenja eptifibatidom posljedica su njegovog poznatog farmakološkog djelovanja, tj. inhibicije agregacije trombocita. Stoga su promjene u laboratorijskim parametrima povezane s krvarenjem (npr. vrijeme krvarenja) uobičajene i očekivane. Između bolesnika koji su dobivali eptifibatid ili placebo nisu uočene vidljive razlike u vrijednostima pretraga jetrene funkcije (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalna fosfataza) ili bubrežne funkcije (serumski kreatinin, ureja u krvi).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	krvarenje sa smrtnim ishodom (većina se odnosila na poremećaje središnjeg i perifernog živčanog sustava: cerebralno ili intrakranijalno krvarenje); plućna hemoragija, akutna teška trombocitopenija, pojava hematoma
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	anafilaktička reakcija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo rijetko	osip, poremećaji na mjestu primjene poput urtikarije

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju eptifibatidom u ljudi krajnje su ograničeni. Ne postoje naznake teških nuspojava povezanih sa slučajnim davanjem velikih bolus doza, brzim infuzijama prijavljenim kao predoziranje ili visokim kumulativnim dozama. U ispitivanju PURSUIT, 9 je bolesnika primilo doze bolusa i/ili infuzije koje su bile više nego dvostruko veće od onih preporučenih ili za koje je ispitivač ustanovio da su primili preveliku dozu. Niti jedan od tih bolesnika nije pretjerano krvario, iako je zabilježeno da je jedan bolesnik koji je imao operaciju ugradnje srčane prenosnice umjereno krvario. Specifično, niti jedan bolesnik nije razvio intrakranijalno krvarenje.

Prevelika doza eptifibatida potencijalno može izazvati krvarenje. Zbog kratkog poluvijeka i vrlo brzog klirensa, djelovanje eptifibatida može se brzo zaustaviti prekidanjem infuzije. Stoga, iako se eptifibatid može dijalizirati, nije vjerojatno da će biti potrebna dijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotički (inhibitor agregacije trombocita izuzev heparina), ATK
oznaka: B01AC16

Mehanizam djelovanja

Eptifibatid, sintetski ciklički heptapeptid koji sadrži šest aminokiselina, uključujući jedan cisteinamid i jednu reziduu merkaptopropionila (dezaminocisteinil), je inhibitor agregacije trombocita i pripada klasi RGD (arginin-glicin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid reverzibilno inhibira agregaciju trombocita sprječavajući vezivanje fibrogena, von Willebrandovog faktora i drugih adhezivnih liganada za receptore glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

Farmakodinamički učinci

Eptifibatid inhibira agregaciju trombocita ovisno o dozi i koncentraciji, što je pokazano *ex vivo* agregacijom trombocita pomoću adenosin-difosfata (ADP) i drugih agonista koji induciraju agregaciju trombocita. Učinak eptifibatida primijećen je neposredno nakon primjene 180 mikrograma/kg u intravenskom bolusu. Kad se nastavno primjeni 2,0 mikrograma/kg/min kontinuiranom infuzijom, ovaj režim dovodi do > 80 % inhibicije *ex vivo* ADP-om inducirane agregacije trombocita, pri fiziološkim koncentracijama kalcija, u više od 80 % bolesnika.

Inhibicija trombocita brzo se poništila, pri čemu se > 50 % funkcije trombocita vratila na početne vrijednosti 4 sata nakon prestanka kontinuirane infuzije od 2,0 mikrograma/kg/min. Mjerenja ADP-om inducirane *ex vivo* agregacije trombocita pri fiziološkim koncentracijama kalcija (D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin klorometil keton antikoagulans) u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez Q-zupca pokazala su inhibiciju ovisnu o koncentraciji s IC_{50} (50 % inhibitorne koncentracije) od približno 550 ng/ml i IC_{80} (80 % inhibitorne koncentracije) od približno 1100 ng/ml.

Podaci o inhibiciji trombocita u bolesnika s bubrežnim oštećenjem su ograničeni. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina (GFR) 30 – 50 ml/min) postignuta je 100 % -tna inhibicija 24 sata nakon primjene 2 mikrograma/kg/min. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) u kojih je primijenjen lijek u dozi od 1 mikrogram/kg/min, nakon 24 sata postignuta je 80 % -tna inhibicija u više od 80 % bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje PURSUIT

PURSUIT je bila pivotalna klinička studija za liječenje nestabilne angine (NA)/ infarkta miokarda bez Q-zupca (NQIM). Ova je studija provedena u 726 centara u 27 zemalja, kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija, u koju je uključeno 10 948 bolesnika sa simptomima NA ili NQIM. Bolesnici su mogli biti uključeni samo ako su u prethodna 24 sata imali srčanu ishemiju u mirovanju (≥ 10 minuta) i jedno od sljedećeg:

- promjene ST-segmenta: depresiju ST segmenta > 0,5 mm u trajanju manjem od 30 minuta ili trajnu ST elevaciju > 0,5 mm koja ne zahtijeva reperfuzijsku terapiju ili trombolitike, inverziju T-vala (> 1 mm)
- ili povišeni CK-MB.

Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je primala eptifibatid 180 mikrograma/kg u bolusu, te nakon toga infuziju od 2,0 mikrograma/kg/min (180/2,0) ili u skupinu koja je primala eptifibatid 180 mikrograma/kg u bolusu, te nakon toga infuziju od 1,3 mikrograma/kg/min (180/1,3).

Infuzija se nastavila do otpusta iz bolnice, do početka operacije ugradnje prenosnice koronarne arterije (CABG) ili do najviše 72 sata, ovisno o tome što se dogodilo prije. Ako se provodila perkutana

koronarna intervencija (PCI), infuzija eptifibatida se nastavila 24 sata nakon zahvata, do ukupno najduže 96 sati.

Krak 180/1,3 prekinut je nakon interim analize predviđene planom ispitivanja, kad se ustanovilo da dva aktivno liječena kraka imaju sličnu incidenciju krvarenja.

Bolesnici su bili liječeni prema uobičajenim standardima ispitivačkog centra; učestalost angiografije, PCI i CABG su se stoga dosta razlikovale od centra do centra i od zemlje do zemlje. Od bolesnika uključenih u PURSUIT, 13 % je imalo PCI tijekom infuzije eptifibatida, od kojih je u oko 50 % ugrađen intrakoronarni stent; 87 % je primalo samo lijekove (bez PCI tijekom infuzije eptifibatida).

Velika većina bolesnika primala je acetilsalicilatnu kiselinu (75-325 mg jednom na dan).

Nefrakcionirani heparin je primijenjen intravenski ili supkutano prema odluci liječnika, najčešće u obliku intravenskog bolusa od 5000 jedinica, te potom kontinuirane infuzije 1000 jedinica na sat. Preporučeno je ciljni aPTT od 50-70 sekundi. Ukupno je 1250 bolesnika podvrgnuto PCI unutar 72 sata nakon randomizacije, i tada su primili nefrakcionirani heparin intravenski kako bi se održalo aktivno vrijeme zgrušavanja (ACT) od 300-350 sekundi.

Primarna mjera ishoda studije bila je pojava smrti zbog bilo kojeg uzroka ili novog infarkta miokarda (IM) (prema evaluaciji zaslijepljenog Povjerenstva za kliničke događaje) unutar 30 dana od randomizacije. Komponenta IM može se definirati kao asimptomatska s povišenjem enzima CK-MB ili novonastalim Q-zupcem.

U usporedbi s placebom, eptifibatid primijenjen u dozi od 180/2,0 značajno je smanjio incidenciju događaja primarne mjere ishoda (Tablica 1), što predstavlja oko 15 izbjegnutih događaja na 1000 liječenih bolesnika:

Tablica 1: Incidencija smrti/infarkta miokarda utvrđenog od strane Povjerenstva za kliničke događaje (populacija „liječena prema randomizaciji“)

Vrijeme	Placebo	Eptifibatid	p-vrijednost
30 dana	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Paersonov hi-kvadrat razlike između placeba i eptifibatida.

Rezultati primarne mjere ishoda prvenstveno su bili pripisani nastupu infarkta miokarda. Smanjenje incidencije događaja mjere ishoda u bolesnika koji su primali eptifibatid dogodilo se u ranoj fazi liječenja (u prvih 72-96 sati) i to se smanjenje održalo tijekom 6 mjeseci, bez značajnog utjecaja na mortalitet.

Bolesnici kojima će eptifibatid vjerojatno najviše koristiti su oni pod visokim rizikom od razvoja infarkta miokarda unutar prva 3-4 dana nakon nastupa akutne angine.

Prema epidemiološkim podacima, veća incidencija kardiovaskularnih događaja povezana je s nekim određenim pokazateljima, na primjer:

- dob
- ubrzana srčana frekvencija ili povišeni krvni tlak
- perzistentna ili ponavljajuća ishemična bol u predjelu srca
- izražene promjene EKG-a (osobito poremećaji ST-segmenta)
- povišeni srčani enzimi ili markeri (npr. CK-MB, troponini) i
- zatajenje srca.

PURSUIT ispitivanje je provedeno u vrijeme kada je standard liječenja akutnih koronarnih sindroma bio različit od današnjeg u pogledu upotrebe tienopiridina i rutinske ugradnje intrakoronarnih stentova.

Ispitivanje ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) je bila dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija (n= 2064) za neurgentne PCI s ugradnjom intrakoronarnog stenta.

Svi bolesnici primali su rutinsku standardnu njegu i bili su randomizirani ili u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je primala eptifibatid (2 bolus doze od 180 mikrograma/kg i zatim kontinuirana infuzija do otpusta iz bolnice ili maksimalno 18-24 sata).

Prvi bolus i infuzija započeti su simultano, neposredno prije početka PCI postupka, a zatim je uslijedio drugi bolus 10 minuta nakon prvog. Bolesnici s razinom serumskog kreatinina ≤ 175 mikromola/l primili su infuziju od 2,0 mikrograma/kg/min, a bolesnici s razinom serumskog kreatinina > 175 do 350 mikromola/l infuziju od 1,0 mikrograma/kg/min.

U kraku ispitivanja koji je primao eptifibatid gotovo svi bolesnici primali su aspirin (99,7 %), a 98,1 % ih je primalo tienopiridin, (klopidogrel u 95,4 % i tiklopidin u 2,7 %). Na dan PCI, prije kateterizacije, 53,2 % bolesnika dobilo je tienopiridin (klopidogrel 52,7 %; tiklopidin 0,5 %) – većinom kao udarnu dozu (300 mg ili više). Placebo krak je bio usporediv (aspirin 99,7 %, klopidogrel 95,9 %, tiklopidin 2,6 %).

U studiji ESPRIT koristio se jednostavan režim primjene heparina tijekom PCI koji se sastojao od inicijalnog bolusa od 60 jedinica/kg, s ciljnim ACT od 200 - 300 sekundi. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je smrt, infarkt miokarda, hitna revaskularizacija ciljne krvne žile (UTVR) i akutna antitrombotska hitna intervencija inhibitorom GP IIb/IIIa (RT) unutar 48 sati od randomizacije.

Infarkt miokarda određivao se prema CK-MB osnovnim laboratorijskim kriterijima. Za ovu dijagnozu u 24 sata od PCI postupka najmanje dvije CK-MB vrijednosti morale su biti ≥ 3 x iznad gornje granice normale; stoga validacija od strane Povjerenstva za kliničke događaje nije bila potrebna. Infarkt miokarda se mogao prijaviti i nakon što je Povjerenstvo za kliničke događaje provjerilo ispitivačevo izvješće.

Analiza primarne mjere ishoda [kompozitna mjera sastavljena od četiri komponente: smrti, infarkta miokarda, hitne revaskularizacije ciljne krvne žile i tzv. 'bail-out' trombolize tijekom 48 sati] pokazala je 37 % relativno, te 3,9 % apsolutno smanjenje u skupini koja je primala eptifibatid (6,6 % događaja vs 10,5 %, $p = 0,0015$). Rezultati primarne mjere ishoda ispitivanja uglavnom se mogu pripisati smanjenju enzimskih IM, definiranih kao nastup ranog povišenja vrijednosti srčanih enzima nakon PCI (80 od 92 infarkta miokarda u placebo skupini vs 47 od 56 infarkta miokarda u skupini na eptifibatidu). Klinički značaj tih enzimskih infarkta miokarda još uvijek je kontroverzan.

Slični rezultati dobiveni su i za 2 sekundarne mjere ishoda procjenjivane nakon 30 dana: kompozitna mjera sastavljena od tri komponente: smrti, infarkta miokarda i hitne revaskularizacije ciljne krvne žile te robustnija kombinacija smrti i infarkta.

Smanjenje incidencije događaja mjere ishoda u bolesnika koji su primali eptifibatid dogodilo se u ranoj fazi liječenja. Nakon toga, tijekom jedne godine, nije bilo dodatne koristi.

Produljenje vremena krvarenja

Davanje eptifibatida intravenskim bolusom i infuzijom uzrokuje produljenje vremena krvarenja do 5 puta. Produljenje se brzo normalizira po prestanku infuzije, a vrijeme krvarenja vraća se prema polaznoj vrijednosti za oko 6 sati (2-8 h). Kad se daje sam, eptifibatid nema mjerljiv učinak na protrombinsko vrijeme (PV) ili na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT).

Ispitivanje EARLY-ACS

Ispitivanje pod nazivom EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) je bilo ispitivanje rane rutinske primjene eptifibatida u odnosu

na placebo, (s odgođenom privremenom upotrebom eptifibatida u laboratoriju za kateterizaciju), primijenjenog u kombinaciji s antitrombotičkim lijekovima (ASK, nefrakcionirani heparin, bivalirudin, fondaparinux ili niskomolekularni heparin), u visokorizičnih NSTEMI ACS bolesnika. Bolesnici su trebali biti podvrgnuti invazivnom liječenju nakon primanja ispitivanog lijeka tijekom 12 do 96 sati. Bolesnici su mogli biti nakon liječenja lijekovima prosljeđeni na ugradnju CABG ili podvrgnuti PCI. Za razliku od odobrenog načina doziranja u EU, u ovom je ispitivanju korištena primjena dvostrukog bolusa ispitivanog lijeka (u razmaku od 10 minuta) prije kontinuirane infuzije.

Rana rutinska primjena eptifibatida u ovoj populaciji visokorizičnih, optimalno liječenih NSTEMI ACS bolesnika koji su liječeni i invazivnim metodama, nije rezultirala statistički značajnim smanjenjem združenog primarnog ishoda ispitivanja - stopa smrti, infarkta miokarda, RI-UR i 'bail-out' trombolize tijekom 96 sati, u usporedbi s režimom odgođene privremene primjene eptifibatida (9,3 % u bolesnika s ranom primjenom eptifibatida vs 10,0 % u bolesnika s odgođenom privremenom primjenom eptifibatida; omjer vjerojatnosti = 0,920; 95% CI = 0,802 - 1,055; $p=0,234$). Prema GUSTO kriterijima, jako/životno ugrožavajuće krvarenje je bilo manje često i usporedivo u pojavnosti za obje ispitivane skupine (0,8 %). GUSTO umjereno ili jako/životno ugrožavajuće krvarenje se javljalo značajno češće uz ranu rutinsku primjenu eptifibatida (7,4 % naspram 5,0 % pri odgođenoj privremenoj primjeni eptifibatida; $p<0,001$). Slične su razlike zamijećene za velika krvarenja prema TIMI kriterijima (118 [2,5 %] u ranoj rutinskoj primjeni naspram 83 [1,8 %] pri odgođenoj privremenoj primjeni; $p=0,016$).

Statistički se značajna dobrobit rane rutinske primjene eptifibatida nije pokazala u podskupini bolesnika koji su ne-kirurški liječeni ili tijekom nekirurškog liječenja prije PCI ili CABG.

Iz *post hoc* analize EARLY ACS ispitivanja ne mogu se izvući zaključci o odnosu rizika i koristi primjene smanjene doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Stopa događaja primarnog ishoda je iznosila 11,9 % u bolesnika koji su primili smanjenu dozu (1 mikrogram/kg/min) naspram 11,2 % u bolesnika koji su primili standardnu dozu (2 mikrograma/kg/min), kada je eptifibatid primijenjen kao rana rutinska terapija ($p=0,81$). Uz odgođenu privremenu primjenu eptifibatida, stope događaja su za bolesnike sa smanjenom dozom lijeka iznosile 10 % u odnosu na 11,5 % u bolesnika na standardnoj dozi ($p=0,61$). TIMI veliko krvarenje je nastupilo u 2,7 % bolesnika koji su primali smanjenu dozu (1 mikrogram/kg/min) naspram 4,2 % bolesnika na standardnoj dozi (2 mikrogram/kg/min) uz ranu rutinsku primjenu eptifibatida ($p=0,36$). Uz odgođenu privremenu primjenu eptifibatida, TIMI velika krvarenja su iznosila 1,4 % u bolesnika koji su primali smanjenu dozu naspram 2,0 % u bolesnika na standardnoj dozi ($p=0,54$). Nisu zapažene razlike u stopama GUSTO jakih krvarenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika eptifibatida je linearna i proporcionalna dozi bolusa od 90 do 250 mikrograma/kg i brzini infuzije od 0,5 do 3,0 mikrograma/kg/min.

Distribucija

Kod infuzije od 2,0 mikrograma/kg/min u stanju dinamičke ravnoteže eptifibatida u plazmi iznose od 1,5 do 2,2 mikrograma/kg u bolesnika s koronarnom bolesti srca. Te koncentracije u plazmi se postižu vrlo brzo kada infuziji prethodi bolus injekcija od 180 mikrograma/kg eptifibatida.

Biotransformacija

Količina eptifibatida vezanog na proteine plazme u ljudi je oko 25 %. U istoj populaciji, poluvrijeme eliminacije iz plazme je približno 2,5 sata, klirens plazme je 55 do 80 ml/kg/h i volumen distribucije je približno 185 do 260 ml/kg.

Eliminacija

U zdravih ispitanika, izlučivanje putem bubrega je odgovorno za oko 50 % ukupnog tjelesnog klirensa; približno 50 % od te količine se izlučuje nepromijenjeno. U bolesnika s umjerenim do teškim

oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), klirens eptifibatida smanjuje se za oko 50 %, a koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su približno udvostručene.

Formalna istraživanja farmakokinetičkih interakcija nisu provedena. Međutim, u populacijskim farmakokinetičkim ispitivanjima nije bilo dokaza o farmakokinetičkim interakcijama između eptifibatida i sljedećih istodobno primijenjenih lijekova: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furosemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrati, nifedipin i varfarin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološke studije provedene s eptifibatidom uključuju ispitivanja s jednokratnim ili ponavljanim dozama na štakorima, kunićima i majmunima, ispitivanja utjecaja na reprodukciju štakora i kunića, *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti, te ispitivanja iritacije, preosjetljivosti i antigeničnosti. Nisu zamijećeni neočekivani toksični učinci za tvar s takvim farmakološkim profilom i na osnovu rezultata moglo se predvidjeti kliničko iskustvo, s krvarenjem kao glavnom nuspojavom. Nije zabilježena genotoksičnost eptifibatida.

Provedena su teratološka ispitivanja kontinuiranom intravenskom infuzijom eptifibatida gravidnim ženama štakora u ukupnim dnevnim dozama do 72 mg/kg/dan (oko 4 puta većoj od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude, mjereno prema površini tijela) i kunića u ukupnoj dnevnoj dozi do 36 mg/kg/dan (isto oko 4 puta većoj od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude, mjereno prema površini tijela). Ova ispitivanja nisu dokazala da je reproduktivna sposobnost narušena ili da je fetus oštećen zbog davanja eptifibatida.

Nisu provedene reproduktivne studije na životinjama gdje bi eptifibatid pokazao sličnu farmakološku aktivnost kao u ljudi. Stoga ova ispitivanja nisu prikladna za ocjenu toksičnosti eptifibatida na reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 4.6).

Karcinogeni potencijal eptifibatida nije evaluiran u dugotrajnim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Citratna kiselina hidrat
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Eptifibatid Accord nije kompatibilan s furosemidom.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, Eptifibatid Accord se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna staklena bočica (staklo tipa I) od 10 ml, zatvorena gumenim čepom (butil guma) i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ispitivanje fizikalne i kemijske kompatibilnosti pokazuje da se Eptifibatid Accord može primijeniti intravenskom linijom zajedno s atropin sulfatom, dobutaminom, heparinom, lidokainom, meperidinom, metoprololom, midazolamom, morfinom, nitroglicerinom, aktivatorom tkivnog plazminogena ili verapamilom. Eptifibatid Accord je kemijski i fizikalno kompatibilan s 0,9 %- tnom otopinom natrijevog klorida za infuziju i 5 %- tnom glukozom u Normosolu R, s ili bez kalijevog klorida do 92 sata kada se čuva na temperaturi od 20-25 °C. Molimo pogledati sažetak opisa svojstava lijeka Normosol R otopine za detaljni sastav iste.

Prije upotrebe provjerite sadržaj bočice. Ako su u bočici prisutne bilo kakve čestice ili je promijenjena boja, lijek se ne smije koristiti. Za vrijeme primjene otopinu Eptifibatid Accord nije potrebno štititi od svjetlosti.

Nakon otvaranja, sav neiskorišteni lijek treba baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1065/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. siječnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujna 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml otopina za infuziju
eptifibatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 0,75 mg eptifibatida.

Jedna bočica od 100 ml sadrži 75 mg eptifibatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 bočica od 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/15/1065/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA za bočicu od 100 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml otopina za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 100 ml sadržava 75 mg eptifibatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1065/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Eptifibatid Accord 2 mg/ml otopina za injekciju
eptifibatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za injekciju sadržava 2 mg eptifibatida.

Jedna bočica od 10 ml sadržava 20 mg eptifibatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/15/1065/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA za bočicu od 10 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eptifibatid Accord 2 mg/ml otopina za injekciju
eptifibatid

Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml otopina za infuziju eptifibatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eptifibatid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Eptifibatid Accord
3. Kako primjenjivati Eptifibatid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eptifibatid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eptifibatid Accord i za što se koristi

Eptifibatid Accord je inhibitor agregacije trombocita. To znači da pomaže u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka.

Koristi se u bolesnika s teškom koronarnom insuficijencijom, koja se definira kao spontana i nedavna bol u prsištu s elektrokardiografskim abnormalnostima ili biološkim promjenama. Obično se primjenjuje zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom i nefrakcioniranim heparinom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Eptifibatid Accord

Nemojte primjenjivati Eptifibatid Accord:

- ako ste alergični na eptifibatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste nedavno imali krvarenje iz želuca, crijeva, mokraćnog mjehura ili drugih organa, na primjer ako ste uočili abnormalnu pojavu krvi u stolici ili mokraći (osim menstrualnog krvarenja) u proteklih 30 dana.
- ako ste u proteklih 30 dana doživjeli moždani udar ili bilo koju vrstu izljeva krvi u mozak (također, liječnik svakako mora znati ako ste ikada doživjeli moždani udar).
- ako ste imali tumor na mozgu ili stanje koje utječe na krvne žile oko mozga.
- ako ste imali veliki operativni zahvat ili tešku ozljedu tijekom proteklih 6 tjedana.
- ako ste imali ili imate problema s krvarenjima.
- ako ste imali ili imate problema s zgrušavanjem krvi ili nizak broj trombocita.
- ako ste imali ili imate tešku hipertenziju (visoki krvni tlak).
- ako ste imali ili imate ozbiljnih problema s bubrezima ili jetrom.
- ako ste bili liječeni nekim drugim lijekom iste vrste kao Eptifibatid Accord.

Recite svom liječniku ako ste imali ili imate bilo koje od ovih stanja. Ako imate nekih pitanja, pitajte svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru.

Upozorenja i mjere opreza:

- Eptifibatid Accord se preporučuje za primjenu jedino u odraslih bolesnika, koji se nalaze u bolnici u koronarnim jedinicama.
- Eptifibatid Accord nije namijenjen za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Prije i tijekom liječenja s lijekom Eptifibatid Accord, kao mjera sigurnosti služi provjera uzoraka Vaše krvi, kako bi se smanjila mogućnost neočekivanog krvarenja. Tijekom primjene lijeka Eptifibatid Accord, posebna pažnja bit će usmjerena uočavanju bilo kakvih znakova neuobičajenog i neočekivanog krvarenja.

Obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Eptifibatid Accord.

Drugi lijekovi i Eptifibatid Accord

Kako biste izbjegli mogućnost pojave interakcije s drugim lijekovima, obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Naročito: oralne antikoagulanse (lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi) ili lijekove koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka, uključujući varfarin, dipiridamol, tiklopidin, acetilsalicilatnu kiselinu (osim onih koje Vam liječnik može dati kao dio liječenja lijekom Eptifibatid Accord).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Primjena lijeka Eptifibatid Accord u trudnoći se obično ne preporučuje. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Vaš će liječnik procijeniti korist primjene Eptifibatid Accorda za Vas i rizik za Vaš plod tijekom trudnoće.

Ako dojite, potrebno je prekinuti dojenje tijekom perioda liječenja.

Eptifibatid Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 172 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 8,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Eptifibatid Accord

Eptifibatid Accord se daje u venu (intravenski) direktnom injekcijom nakon koje slijedi infuzija (drip otopina). Doza lijeka se određuje prema Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena doza iznosi 180 mikrograma/kg primijenjena u bolusu (brza intravenska injekcija), nakon koje slijedi infuzija (drip otopina) u dozi od 2 mikrograma/kg/minuti u trajanju do 72 sata. Ako bolujete od neke bolesti bubrega, infuzijska doza može se smanjiti na 1 mikrogram/kg/minuti.

Ako se tijekom liječenja lijekom Eptifibatid Accord provede perkutana koronarna intervencija (PCI), infuzija intravenske otopine može se nastaviti davati i do 96 sati.

Također morate uzimati acetilsalicilatnu kiselinu i heparin (ako nisu kontraindicirani u Vašem slučaju).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- manja ili velika krvarenja (npr. krv u mokraći, krv u stolici, krv u povraćenom sadržaju ili krvarenje pri kirurškom zahvatu).

- anemija (smanjeni broj crvenih krvnih stanica).

Česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala vene.

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- smanjenje broja trombocita (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi).
- smanjeni dotok krvi u mozak.

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- ozbiljno krvarenje (na primjer krvarenje u trbušnoj šupljini, u mozgu i u plućima).
- krvarenje sa smrtnim ishodom.
- ozbiljno smanjenje broja trombocita (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi).
- osip kože (kao što je koprivnjača).
- iznenadna, teška alergijska reakcija.

Ako primijetite bilo kakav znak krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Vrlo rijetko, krvarenje može postati jako ili završiti smrću. Mjere sigurnosti koje se poduzimaju kako bi se ovo spriječilo uključuju pretrage krvi i pažljiv nadzor koji provode zdravstveni radnici koji brinu o Vama.

Ako nastupi jaka alergijska reakcija ili koprivnjača, odmah o tome obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru.

Drugi događaji koji mogu nastupiti u bolesnika koji zahtijevaju ovu vrstu terapije uključuju one koji su povezani sa stanjima koja se liječe, kao što su brz ili nepravilan rad srca, niski krvni tlak, šok ili zastoj rada srca.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eptifibatid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zaštita otopine lijeka Eptifibatid Accord od svjetlosti nije potrebna tijekom primjene.

Prije primjene, sadržaj bočice treba pregledati.

Eptifibatid Accord se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje otopine.

Nakon otvaranja, neupotrijebljeni lijek treba odbaciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog bolničkog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eptifibatid Accord sadrži

- Djelatna tvar je eptifibatid.
Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml: jedan ml otopine za infuziju sadrži 0,75 mg eptifibatida. Jedna bočica sa 100 ml otopine za infuziju sadrži 75 mg eptifibatida.
- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Eptifibatid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml otopina za infuziju: bočica sa 100 ml, kutija s jednom bočicom.

Eptifibatid Accord 0,75 mg/ml: bistra bezbojna otopina u staklenoj bočici od 100 ml, zatvorenoj s gumenim čepom (butil guma) i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Eptifibatid Accord 2 mg/m lotopina za injekciju eptifibatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eptifibatid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Eptifibatid Accord
3. Kako primjenjivati Eptifibatid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eptifibatid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije.

1. Što je Eptifibatid Accord i za što se koristi

Eptifibatid Accord je inhibitor agregacije trombocita. To znači da pomaže u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka.

Koristi se u bolesnika s teškom koronarnom insuficijencijom, koja se definira kao spontana i nedavna bol u prsištu s elektrokardiografskim abnormalnostima ili biološkim promjenama. Obično se primjenjuje zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom i nefrakcioniranim heparinom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Eptifibatid Accord

Nemojte primjenjivati Eptifibatid Accord:

- ako ste alergični na eptifibatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste nedavno imali krvarenje iz želuca, crijeva, mokraćnog mjehura ili drugih organa, na primjer ako ste uočili abnormalnu pojavu krvi u stolici ili mokraći (osim menstrualnog krvarenja) u proteklih 30 dana
- ako ste u proteklih 30 dana doživjeli moždani udar ili bilo koju vrstu izljeva krvi u mozak (također, liječnik svakako mora znati ako ste ikada doživjeli moždani udar)
- ako ste imali tumor na mozgu ili stanje koje utječe na krvne žile oko mozga
- ako ste imali veliki operativni zahvat ili tešku ozljedu tijekom proteklih 6 tjedana
- ako ste imali ili imate problema s krvarenjima
- ako ste imali ili imate problema s zgrušavanjem krvi ili nizak broj trombocita
- ako ste imali ili imate tešku hipertenziju (visoki krvni tlak)
- ako ste imali ili imate ozbiljnih problema s bubrezima ili jetrom
- ako ste bili liječeni nekim drugim lijekom iste vrste kao Eptifibatid Accord.

Recite svom liječniku ako ste imali ili imate bilo koje od ovih stanja. Ako imate nekih pitanja, pitajte svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru.

Upozorenja i mjere opreza:

- Eptifibatid Accord se preporučuje za primjenu jedino u odraslih bolesnika, koji se nalaze u koronarnim jedinicama.
- Eptifibatid Accord nije namijenjen za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Prije i tijekom liječenja lijekom Eptifibatid Accord, kao mjera sigurnosti služi provjera uzoraka Vaše krvi, kako bi se smanjila mogućnost neočekivanog krvarenja. Tijekom primjene lijeka Eptifibatid Accord, posebna pažnja bit će usmjerena uočavanju bilo kakvih znakova neuobičajenog i neočekivanog krvarenja.

Obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Eptifibatid Accord.

Drugi lijekovi i Eptifibatid Accord

Kako biste izbjegli mogućnost pojave interakcije s drugim lijekovima, obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Naročito:

- oralne antikoagulanse (lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi) ili
- lijekove koje sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka, uključujući varfarin, dipiridamol, tiklopidin, acetilsalicilatnu kiselinu (osim onih koje Vam liječnik može dati kao dio liječenja lijekom Eptifibatid Accord).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Primjena Eptifibatid Accorda u trudnoći se obično ne preporučuje. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Vaš će liječnik procijeniti korist primjene lijeka Eptifibatid Accord za Vas i rizik za Vaš plod tijekom trudnoće.

Ako dojite, potrebno je prekinuti dojenje tijekom perioda liječenja.

Eptifibatid Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 34,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,7 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Eptifibatid Accord

Eptifibatid Accord se daje u venu (intravenski) direktnom injekcijom nakon koje slijedi infuzija (drip otopina). Doza lijeka se određuje prema Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena doza iznosi 180 mikrograma/kg primijenjena u bolusu (brza intravenska injekcija), nakon koje slijedi infuzija (drip otopina) u dozi od 2 mikrograma/kg/minuti u trajanju do 72 sata. Ako bolujete od neke bolesti bubrega, infuzijska doza može se smanjiti na 1 mikrogram/kg/minuti.

Ako se tijekom liječenja lijekom Eptifibatid Accord provede perkutana koronarna intervencija (PCI), infuzija intravenske otopine može se nastaviti davati i do 96 sati.

Također morate uzimati acetilsalicilatnu kiselinu i heparin (ako nisu kontraindicirani u Vašem slučaju).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- manja ili velika krvarenja (npr. krv u mokraći, krv u stolici, krv u povraćenom sadržaju ili krvarenje pri kirurškom zahvatu).
- anemija (smanjeni broj crvenih krvnih stanica).

Česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala vene.

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- smanjenje broja trombocita (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi).
- smanjeni dotok krvi u mozak.

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- ozbiljno krvarenje (na primjer krvarenje u trbušnoj šupljini, u mozgu i u plućima).
- krvarenje sa smrtnim ishodom.
- ozbiljno smanjenje broja trombocita (krvnih stanica neophodnih za zgrušavanje krvi).
- osip kože (kao što je koprivnjača).
- iznenadna, teška alergijska reakcija.

Ako primijetite bilo kakav znak krvarenja, odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Vrlo rijetko, krvarenje može postati jako ili završiti smrću. Mjere sigurnosti koje se poduzimaju kako bi se ovo spriječio uključuju pretrage krvi i pažljiv nadzor koji provode zdravstveni radnici koji brinu o Vama.

Ako nastupi jaka alergijska reakcija ili koprivnjača, odmah o tome obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru.

Drugi događaji koji mogu nastupiti u bolesnika koji zahtijevaju ovu vrstu terapije uključuju one koji su povezani sa stanjima koja se liječe, kao što su brz ili nepravilan rad srca, niski krvni tlak, šok ili zastoj rada srca.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eptifibatid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zaštita otopine lijeka Eptifibatid Accord od svjetlosti nije potrebna tijekom primjene.

Prije primjene, sadržaj bočice treba pregledati.

Eptifibatid Accord se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje otopine.

Nakon otvaranja, neupotrijebljeni lijek treba odbaciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog bolničkog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eptifibatid Accord sadrži

- Djelatna tvar je eptifibatid.
Eptifibatid Accord 2mg/ml: jedan ml otopine za injekciju sadrži 2 mg eptifibatida. Jedna bočica sa 10 ml otopine za injekciju sadržava 20 mg eptifibatida.
- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Eptifibatid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Eptifibatid Accord 2 mg/ml otopina za injekciju: bočica s 10 ml, kutija s jednom bočicom.

Eptifibatid Accord 2 mg/ml: bistra bezbojna otopina u staklenoj bočici od 10 ml, zatvorenoj s gumenim čepom (butil guma) i aluminijskim prstenom s „flip-off“ poklopcem.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>