

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena infuzinio tirpalo mililitre yra 0,75 mg eptifibatido.

Viename 100 ml infuzinio tirpalo flakone yra 75 mg eptifibatido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekviena flakone yra 172 mg (7,5 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis tirpalas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eptifibatide Accord yra skirtas vartoti su acetilsalicilo rūgštimi ir nefrakcionuotu heparinu.

Eptifibatide Accord yra skiriamas ankstyvo miokardo infarkto profilaktikai tiems suaugusiesiems, kurie serga nestabilią krūtinės angina (NKA) arba miokardo infarktu be Q bangos (MIBQ), kai paskutinis krūtinės skausmo epizodas tęsiasi ne ilgiau kaip 24 valandas ir yra pokyčių elektrokardiogramoje (EKG) ir (arba) padidėjęs kardiofermentų kiekis kraujyje.

Eptifibatide Accord naudingiausias tiems pacientams, kuriems per 3-4 dienas po staiga kilusių ūminių krūtinės anginos simptomų yra didelė rizika išsivystyti miokardo infarktui, įskaitant ir tuos, kuriems artimiausiu laiku bus atliekama PTKA (perkutaninė transluminalinė koronarinė angioplastika) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas vartoti tik ligoninėje. Jį gali skirti tik gydytojas specialistas, turintis ūminių koronarių sindromų gydymo patirties.

Eptifibatide Accord infuzinis tirpalas turi būti naudojamas kartu su Eptifibatide Accord injekciniu tirpalu.

Rekomenduojama kartu skirti vartoti hepariną, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas dėl anksčiau pasireiškusių trombocitopenijos, susijusių su heparino vartojimu (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“). Be to, Eptifibatide Accord skiriamas vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi taikant įprastą pacientų, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas, gydymą, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas.

Dozavimas

Suaugusiesiems (≥ 18 metų), kuriems yra nestabilioji krūtinės angina (NKA) ar miokardo infarktas be Q bangos (MIBQ)

Rekomenduojama iš karto suleisti 180 mikrogramų/kg dozę, suleidžiamas nedelsiant po diagnozės nustatymo, po to tęsiant infuziją 2 mikrogramų/kg/min. greičiu iki 72 valandų, t. y. kol pradedama transplantato vainikinių arterijų šuntavimui (TVAŠ) operacija arba kol pacientas išrašomas iš ligoninės (žiūrint, kas nutinka pirmiau). Jei taikant eptifibatido terapiją atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), reikėtų tęsti infuziją 20-24 valandas po PKI, ilgiausiai 96 valandas.

Neatidėliotina pagalba ar planinė operacija

Jei pacientui reikia neatidėliotinos pagalbos arba būtina skubi širdies operacija eptifibatido terapijos metu, infuziją tuoj pat reikia nutraukti. Jei pacientui reikalinga planinė operacija, eptifibatido infuziją tam tikram laikui reikia nutraukti, kad būtų pakankamai laiko sunormalėti trombocitų funkcijai.

Kepenų pažeidimas

Patirtis gydant pacientus su kepenų pažeidimais yra labai maža. Atsargiai reikėtų skirti pacientams, kurių pažeistos kepenys, kadangi jiems dažniau galimas krešėjimo sutrikimas (žr. 4.3 skyrių, protrombino laiką). Kontraindikuotinas pacientams, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas.

Inkstų pažeidimas

Pacientams, kuriems yra vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas ≥ 30 -< 50 ml/min.), reikia skirti pradinę 180 mikrogramų/kg dozę iš karto suleidžiant į veną, po to nepertraukiama infuzija 1,0 mikrogramo/kg/min. dozę viso gydymo metu. Ši rekomendacija pagrįsta farmakodinamikos ir farmakokinetikos duomenimis. Vis dėlto, turimi klinikiniai duomenys negali patvirtinti, kad toks dozės pakeitimas duos ilgalaikės naudos (žr. 5.1 skyrių). Vartojimas pacientams, kuriems yra sunkesnis inkstų pažeidimas, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Kadangi nepakanka duomenų, eptifibatido vartojimo jaunesniems kaip 18 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Vartojimo būdas

Leisti į veną.

Vaistinio preparato praskiedimo prieš vartojimą instrukcijas rasite 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Eptifibatide Accord negalima gydyti pacientų, kuriems:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo virškinamojo trakto kraujavimai, dideli kraujavimai iš šlapimo ir lyties organų ar kiti pasikartojantys nenormalūs kraujavimai;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo insultas ar anamnezėje buvęs hemoraginis insultas;
- anamnezėje sirgta galvos smegenų ligomis (augliais, arterioveniniais sklaidos trūkumais, aneurizma);
- 6 savaičių laikotarpyje atlikta sudėtinga operacija ar patirta sunki trauma;
- anamnezėje buvusi hemoraginė diatezė;
- trombocitopenija ($< 100\,000$ ląstelių/mm³);
- protrombino laikas 1,2 karto didesnis už kontrolinį ar Tarptautinis Normalizuotas Santykis (INR) yra $\geq 2,0$;
- sunki hipertenzija (taikant antihipertenzinę terapiją sistolinis kraujo spaudimas > 200 mm Hg ar diastolinis kraujo spaudimas > 110 mm Hg);
- sunki inkstų liga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba atliekamos dializės;
- yra kliniškai reikšmingas kepenų pažeidimas;
- taikomas arba numatomas taikyti gydymas kitais parenteriniu būdu vartojamais glikoproteinų (GP) IIb/IIIa inhibitoriais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Eptifibatide Accord yra antitrombozinis vaistinis preparatas, kuris slopina trombocitų agregaciją, todėl gydymo metu reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl kraujavimo atsiradimo galimybės (žr. 4.8 skyrių). Moterims, senyviems žmonėms, ligoniams, kurių maža kūno masė, arba sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 30 - < 50 ml/min.) gali būti didesnė kraujavimo rizika, todėl šiuos pacientus reikia stebėti labai atidžiai.

EARLY-ACS tyrimas parodė, kad pacientams, anksti pradėjusiems vartoti eptifibatidą (t. y. po diagnozės nustatymo), gali būti didesnė kraujavimo rizika, palyginti su pacientais, vaistinį preparatą pavartojusiais prieš pat perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI). Skirtingai nuo patvirtinto dozavimo ES, visiems šiame tyrime dalyvavusiems pacientams iš karto (boliusu) buvo sušvirkštos dvigubos vaistinio preparato dozės prieš infuziją (žr. 5.1 skyrių).

Kraujavimas dažniausiai būna patekimo į arteriją vietoje tiems pacientams, kuriems taikomos perkutaninės arterinės procedūros. Visos potencialios kraujavimo vietos (pvz., kateterio įstatymo vieta, dūrimo į arterijas, venas ar adatų dūrių vietas, pjūviai bei virškinamasis traktas ir šlapimo bei lyties organų sistema) turėtų būti atidžiai stebimos. Kitos potencialaus kraujavimo vietos, tokios kaip centrinė ir periferinė nervų sistema bei retroperitoninė sritis, taip pat turėtų būti atidžiai stebimos.

Kadangi Eptifibatide Accord slopina trombocitų agregaciją, ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis kai jis vartojamas su kitais vaistiniais preparatais veikiančiais hemostazę, įskaitant tiklopidiną, klopidogrelį, trombolizinius preparatus, geriamuosius antikoagulantus, dekstrino tirpalus, adenoziną, sulfinpirazoną, prostacikliną, nesteroidinius priešuždegiminius vaistus ar dipiridamolį (žr. 4.5 skyrių).

Nėra patirties vartojant eptifibatidą kartu su mažos molekulinės masės heparinais.

Terapinė patirtis eptifibatidu gydant pacientus, kuriems paprastai reikalinga trombolizinė terapija (pvz., ūminis transmuralinis miokardo infarktas su nauja patologine Q banga arba ST segmento pakilimu arba kairės Hiso pluošto kojų blokada EKG), yra ribota. Todėl tokiais atvejais, Eptifibatide Accord vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Reikia nedelsiant nutraukti Eptifibatide Accord infuziją, jei būtina taikyti trombolizinę terapiją ar pacientui reikalinga skubi transplantato vainikinių arterijų šuntavimui operacija arba intraortinė kontrapulsacija.

Jei atsiranda stiprus kraujavimas, kurio negalima sustabdyti užspaudžiant kraujavimo vietą, reikia nedelsiant nutraukti Eptifibatide Accord ir kartu vartojamo nefrakcionuoto heparino infuzijas.

Arterinės procedūros

Gydymo eptifibatidu laikotarpiu būna didesnė kraujavimo galimybė, ypač šlaunies arterijos srityje, kur įstatoma kateterio makštis. Būtinai įsitikinti, kad yra perdurta tik priekinė šlaunies arterijos sienelė. Kateterio makštį iš arterijos galima pašalinti tik po to, kai krešėjimas sunormalėja, pavyzdžiui, kai aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) tampa mažesnis nei 180 sekundžių (nutraukus heparino vartojimą dažniausiai po 2-6 valandų). Ištraukus kateterio makštį, reikia atidžiai prižiūrėti, kad kraujavimas visiškai sustotų.

Trombocitopenija ir imunogeninės reakcijos, susijusios su GP IIb/IIIa inhibitoriais

Eptifibatide Accord slopina trombocitų agregaciją, bet neatrodo, kad paveiktų trombocitų gyvybingumą. Kaip parodė klinikiniai tyrimai, trombocitopenijos atvejų dažnis buvo mažas ir jie buvo panašūs pacientams, gydytiems eptifibatidu ir placebo. Vartojant eptifibatidą po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo pastebėta trombocitopenijos, įskaitant ir sunkios trombocitopenijos, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Mechanizmas (imuninis ir [arba] neimuninis), kuriuo eptifibatidas gali sukelti trombocitopeniją, nėra visiškai aiškus. Vis dėlto gydymas eptifibatidu buvo susijęs su antikūnų, kurie atpažįsta su eptifibatidu

susijungusį GPIIb/IIIa, atsiradimu, o tai rodo imuninį mechanizmą. Trombocitopeniją po pirmosios GPIIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicijos galima paaiškinti tuo, kad antikūnų natūraliai yra kai kurių asmenų organizme.

Kadangi ir kartotinė bet kurio GP IIB/IIIa ligando mimetiko (pvz.: abciksimabo ar eptifibatido) ekspozicija, ir GP IIB/IIIa inhibitoriaus ekspozicija pirmą kartą gali būti susijusi su imuniniu trombocitopeniniu atsaku, pacientai turi būti stebimi (t. y. turi būti skaičiuojamas trombocitų kiekis prieš gydymą, per 6 vartojimo valandas ir vėliau bent vieną kartą per parą gydymo metu, ir nedelsiant, kai tik atsiranda netikėto kraujavimo tendencijos klinikinių požymių).

Ir nustačius trombocitų skaičiaus sumažėjimą iki $< 100\,000/\text{mm}^3$, ir diagnozavus ryškia ūminę trombocitopeniją, bet kurio vaistinio preparato, kuris kaip žinoma arba įtariama sukelia trombocitopeninį poveikį, įskaitant eptifibatido, heparino ar klopidoogrelio, vartojimas apsvarsčius turi būti nedelsiant nutrauktas. Ar perpilti trombocitų, turėtų būti sprendžiama individualiai, remiantis klinikiniu įvertinimu.

Duomenų apie eptifibatido vartojimą pacientams, kuriems anksčiau vartojant kitus parenterinius GP IIB/IIIa inhibitorius buvo pasireiškusi imuninė trombocitopenija, nėra. Todėl eptifibatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems anksčiau vartojant GP IIB/IIIa inhibitorių, įskaitant eptifibatidą, pasireiškė imuninė trombocitopenija.

Heparino vartojimas

Heparino vartoti rekomenduojama, nebent yra kontraindikacijų (pvz., anamnezėje trombocitopenija buvo susijusi su heparino vartojimu).

NKA/ MIBQ: Pacientui, kurio kūno masė ≥ 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto (bolus) 5 000 VV dozę, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 1 000 VV/val. dozę. Jei paciento kūno masė yra < 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto 60 VV/kg dozę, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 12 VV/kg/val. dozę. Reikia stebėti dalinį aktyvuoto tromboplastino laiką (aDTL) ir jį palaikyti 50-70 sekundžių ribose; ilgesnis nei 70 sekundžių laikas rodo padidėjusią kraujavimo riziką.

Jei PKI buvo atlikta esant NKA/MIBQ, reikia stebėti aktyvintą krešėjimo laiką (AKL), kad jo vertė būtų palaikoma 300-350 sekundžių ribose. Heparino vartojimą būtina nutraukti, jei AKL yra ilgesnis nei 300 sekundžių, ir jo nevartoti tol, kol AKL vertė tampa mažesnė negu 300 sekundžių.

Laboratorinių rodiklių stebėjimas

Prieš atliekant Eptifibatide Accord infuzijas, kad būtų nustatyti esami kraujo krešėjimo sutrikimai, rekomenduojama atlikti laboratorinius tyrimus: nustatyti protrombino laiką (PL) ir aDTL, kreatinino kiekį serume, trombocitų, hemoglobino kiekį ir hematokritą. Hemoglobino ir trombocitų kiekį bei hematokritą reikia stebėti 6 valandų laikotarpyje nuo terapijos pradžios ir vėliau tikrinti bent kartą per dieną visos terapijos metu (arba dažniau, jei atsiranda žymaus kritimo požymių). Jei trombocitų kiekis tampa mažesnis negu $100\,000/\text{mm}^3$, reikia atlikti papildomą trombocitų kiekio tyrimą, kad būtų galima atmesti pseudo trombocitopenijos galimybę. Reikia nutraukti nefrakcionuoto heparino vartojimą. Jei pacientui atliekama PKI, taip pat stebėkite jo AKL.

Natris

Šio vaistinio preparato viename flakone yra 172 mg natrio, tai atitinka 8,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varfarinas ir dipiridamolis

Nemanoma, kad eptifibatido, vartojamas kartu su varfarinu ar dipiridamoliu, didintų stiprių ir nedidelių kraujavimų riziką. Eptifibatidu gydomi pacientai, kurie drauge vartojo varfariną ir kurių protrombino laikas (PL) buvo $> 14,5$ sekundės, neturėjo padidėjusios kraujavimo rizikos.

Eptifibatidas ir tromboliziniai vaistai

Duomenys apie eptifibatido vartojimą pacientams, kurie gydomi trombolizininiais preparatais, yra riboti. Nėra tvirto įrodymo, kad eptifibatidas, vartojamas su audinių plazminogeno aktyvatoriumi, padidino stipraus ar silpno kraujavimo riziką, nei PKI, nei ūminio miokardo infarkto studijose. Atrodo, kad eptifibatidas padidino kraujavimo riziką, jei jo buvo vartojama su streptokinaze ūminio miokardo infarkto studijoje. Sumažintos tenekteplazės dozės vartojimas kartu su eptifibatidu, palyginti su placebo vartojimu kartu su eptifibatidu, reikšmingai didino ir stipraus, ir silpno kraujavimo riziką, jeigu kartu buvo vartojami ūminėje ST-pakilimo fazėje miokardo infarkto tyrimo metu.

Ūminio miokardo infarkto tyrime dalyvavo 181 pacientas, kurie vartojo eptifibatidą (jiems buvo iš karto suleista ne didesnė kaip 180 mikrogramų/kg dozė, toliau ne ilgiau kaip 72 valandas infuzijos būdu lašinama 2 mikrogramų/kg/min. dozė) kartu su streptokinaze (1,5 milijono vienetų per 60 minučių). Esant tyrimo metu taikytam didžiausiam infuzijos greičiui (1,3 mikrogramų/kg/min. ir 2,0 mikrogramų/kg/min.) eptifibatidas buvo susijęs su didesniu kraujavimų dažniu ir kraujo perpylimų skaičiumi, lyginant su atvejais, kuomet buvo vartojama vien streptokinazė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie eptifibatido vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai ir (arba) embriono/vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir (arba) postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Eptifibatide Accord nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar eptifibatido prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Rekomenduotina nutraukti žindymą gydymo metu.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie vaistinės medžiagos eptifibatido poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs, nes Eptifibatide Accord yra skirtas vartoti tik ligoninėje gydomiems pacientams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė eptifibatidą vartojantiems pacientams, dažniausiai buvo susijusios su kraujavimu ar kardiovaskuliniais reiškiniais, kurie buvo dažni šioje pacientų populiacijoje.

Klinikiniai tyrimai

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas remiantis dviejų III fazės klinikinių tyrimų (PURSUIT ir ESPRIT) duomenimis. Šie tyrimai trumpai aprašyti toliau.

PURSUIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas atsitiktinių imčių eptifibatido veiksmingumo ir saugumo mažinant mirtingumą ir (pakartotinio) miokardo infarkto dažnį pacientams, kuriems pasireiškia nestabili krūtinės angina ar miokardo infarktas be Q bangos, įvertinimo, palyginti su placebo, tyrimas.

ESPRIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas daugiacentris atsitiktinių imčių paralelinių grupių placebo kontroliuojamasis tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo eptifibatidu saugumas ir

veiksmingumas pacientams, kuriems atliekama planinė neskubi perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ir implantuojamas stentas.

PURSUIT tyrimo duomenys apie kraujavimą ir su kraujavimu nesusijusius reiškinius buvo renkami per laikotarpį nuo išrašymo iš ligoninės iki apsilankymo 30-tą parą. ESPRIT tyrimo metu kraujavimo reiškiniai buvo registruojami po 48 val., o su kraujavimu nesusiję reiškiniai 30-tą parą. Abiejų (ir PURSUIT, ir ESPRIT) tyrimų metu stiprus ir nedidelis kraujavimas buvo skirstomi pagal dažnį, naudojant trombolizės sergant miokardo infarktu TIMI kraujavimo kriterijus, vis dėlto PURSUIT tyrimo duomenys buvo renkami 30 parų, o ESPRIT tyrimo duomenys apsiribojo tik tais reiškiniais, kurie pasireiškė per 48 val. arba išrašant iš ligoninės (žiūrint, kas nutinka pirmiau).

Nepageidaujamas poveikis išvardytas toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Nurodytas absoliutus sutrikimų dažnis, neatsižvelgiant į dažnį placebo grupėje. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų atveju, jeigu duomenys apie jas gauti ir PURSUIT, ir ESPRIT metu, nurodyti duomenys to tyrimo, kurio metu nepageidaujama reakcija pasireiškė dažniau.

Pastaba. Priežastinis ryšys nustatytas ne visos nepageidaujamoms reakcijoms.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Kraujavimas (stiprus arba nedidelis, įskaitant iš patekimo į šlaunies arteriją vietas, su TVAŠ susijusį kraujavimą, kraujavimą iš virškinimo trakto, lytinių organų ir šlapimo takų, intrakranijinį kraujavimą, vėmimą krauju, hematuriją, kraujavimą iš burnos [burnos ir gerklės], hemoglobino [hematokrito] sumažėjimą ir kt.).
Nedažni	Trombocitopenija.
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Smegenų išemija.
Širdies sutrikimai	
Dažni	Širdies sustojimas, skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Šokas, hipotenzija, flebitas.

Širdies sustojimas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių virpėjimas, hipotenzija ir šokas, kurie pasireiškė dažnai PURSUIT tyrimo metu, buvo su gretutine liga susiję reiškiniai.

Eptifibatido vartojimas susijęs su stipraus ir nedidelio kraujavimo, klasifikuojamo pagal TIMI, padažnėjimu tyrimo grupėje. Vartojant rekomenduojamą gydomąją dozę, kurią PURSUIT tyrimo metu vartojo beveik 11 000 pacientų, kraujavimas buvo dažniausia gydymo eptifibatidu metu pasireiškusi komplikacija. Dažniausios kraujavimo komplikacijos buvo susijusios su invazinėmis širdies procedūromis (susijusios su transplantatu vainikinės arterijos šuntavimui [TVAŠ] ar patekimo į šlaunies arteriją vieta).

Kaip nedidelis kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinama savaiminė didelė hematurija, savaiminis vėmimas krauju, diagnozuotas kraujavimas ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 3 g/dl arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 4 g/dl ir nenustatyta kraujavimo vieta. Gydant eptifibatidu šio tyrimo metu, nedidelis kraujavimas buvo labai dažna komplikacija ($> 1/10$ arba 13,1 % eptifibatido grupėje, palyginti su 7,6 % placebo grupėje). Kraujavimo reiškiniai pasireiškė dažniau pacientams, kurie kartu vartojo hepariną taikant PKI, kai AKL viršijo 350 sekundžių (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“).

Kaip stiprus kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinamas intrakranijinis kraujavimas arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 5 g/dl. PURSUIT tyrimo metu stiprus kraujavimas taip pat pasireiškė labai dažnai ir dažniau vartojant eptifibatidą nei placebo ($\geq 1/10$ arba

10,8 %, palyginti su 9,3 %), bet buvo nedažnas didelei daugumai pacientų, kuriems per 30 parų po priėmimo į šį tyrimą TVAS operacija neatlikta. Pacientams, kuriems atlikta TVAS operacija, kraujavimas vartojant eptifibatidą, nepadažnėjo, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. Pacientų, kuriems atlikta PKI, pogrupyje, stiprus kraujavimas pasireiškė dažnai (9,7 % eptifibatidą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 4,6 % placebo vartojusių pacientų grupėje).

Sunkių ar gyvybei pavojingų kraujavimo reiškinių dažnis vartojant eptifibatidą buvo 1,9 %, palyginti su 1,1 %, vartojant placebo. Gydant eptifibatidu, vidutiniškai padidėjo kraujo perpylimo poreikis (11,8 %, palyginti su 9,3 %, vartojant placebo).

Gydant eptifibatidu, pokyčiai atsiranda dėl žinomo farmakologinio poveikio, t. y. trombocitų agregacijos slopinimo. Taigi laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai, susiję su kraujavimu (t. y. kraujavimo laiku), dažnai būna numatyti. Žymių kepenų funkcijos (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubino, šarminės fosfatazės koncentracijos) ar inkstų funkcijos (kreatinino koncentracijos serume, kraujo šlapalo azoto) rodmenų skirtumų vartojant eptifibatidą ar placebo nenustatyta.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Mirtinas kraujavimas (daugeliu atvejų apėmė centrinės ir periferinės nervų sistemos sutrikimus: kraujavimą į smegenis ar intrakranijinį kraujavimą), kraujavimas iš plaučių, ūminė didelė trombocitopenija, hematoma.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Anafilaksinės reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Išbėrimas, sutrikimai vartojimo vietoje, pavyzdžiui, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie eptifibatido perdozavusius pacientus yra labai menka. Nėra jokių duomenų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, susijusius su atsitiktinai iš karto suleista didele doze, greita infuzija, kuri laikyta perdozavimu, arba didele kumuliacine doze. PURSUIT tyrimo metu buvo 9 pacientai, kuriems iš karto suleista arba sulašinta daugiau negu dvigubai didesnė už rekomenduojamą dozę arba kurie tyrėjų buvo įvertinti kaip suvartoję per didelę dozę. Nei vienam iš šių pacientų neatsirado stiprus kraujavimas, nors vienam pacientui, kuriam buvo atlikta TVAS operacija, silpnas kraujavimas buvo. Nei vienam pacientui nebuvo intrakranijinio kraujavimo.

Eptifibatido perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Dėl trumpo pusinio gyvavimo periodo ir greito klirenso eptifibatido veikimą galima sustabdyti nutraukus infuziją. Nors eptifibatidą galima šalinti dialize, jos poreikis yra mažai tikėtinas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitrombozinis preparatas (trombocitų agregacijos inhibitoriai, neįskaitant heparino), ATC kodas: B01AC16.

Veikimo mechanizmas

Eptifibatidas yra sintetinis ciklinis heptapeptidas, turintis šešias amino rūgštis, įskaitant vieną cisteino amidą ir vieną merkaptopropionilio (desamincistenilio) liekaną, yra trombocitų agregacijos inhibitorius ir priklauso RGD (arginio-glicino-aspartato) mimetikams.

Eptifibatidas laikinai slopina trombocitų agregaciją, kadangi neleidžia jungtis fibrinogenui, Vilebrando faktoriui ir kitiems adhezininiams ligandams prie glikoproteino (GP) IIb/IIIa receptorių.

Farmakodinaminis poveikis

Eptifibatidas slopina trombocitų agregaciją tokiu nuo dozės ir koncentracijos priklausomu būdu, kokiu vyksta *ex vivo* trombocitų agregacija, kai veikia adenosino difosfatas (ADF) ir kitas agonistas, skatinantis trombocitų agregaciją. Suleidus į veną iš karto 180 mikrogramų/kg dozė, nedelsiant pastebimas eptifibatido poveikis. Toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinant 2,0 mikrogramų/kg/min dozė, daugiau nei 80 % pacientų > 80 % slopinama ADF *ex vivo* sukelta trombocitų agregacija, esant fiziologinei kalcio koncentracijai.

Po 4 valandų, sustabdžius 2,0 mikrogramų/kg/min. infuziją, lengvai atsistato trombocitų agregacija ir sunormalėja jų funkcija (> 50 % trombocitų agregacijos). Pacientų, sergančių nestabilia krūtinės angina ir miokardo infarktu be Q bangos, ADF sukelti *ex vivo* trombocitų agregacijos matavimai esant fiziologinei kalcio koncentracijai (antikoaguliantas D-fenilalanil-L-propil-L-argino chlormetilketonas (FPACK) parodė, kad slopinimas priklauso nuo koncentracijos: IK_{50} (50 % inhibicinė koncentracija) yra apytikriai 550 ng/ml ir IK_{80} (80 % inhibicinė koncentracija) apytikriai 1 100 ng/ml.

Duomenys apie trombocitų funkcijos slopinimą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), 100 % slopinimas pasireiškė per 24 val. po 2 mikrogramų/kg/min. dozės pavartojimo. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pavartojus 1 mikrogramo/kg/min. dozė, 80 % slopinimas pasireiškė daugiau kaip 80 % pacientų po 24 val.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PURSUIT klinikinis tyrimas

Pagrindinis nestabiliosios krūtinės anginos (NKA) ir miokardo infarkto be Q bangos (MIBQ) klinikinis tyrimas buvo PURSUIT. Šis tyrimas vyko 726 centruose, 27 šalyse, buvo dvigubai aklas, randomizuotas, kontroliuojamas placebo. Tyrime dalyvavo 10 948 pacientai, sergantys NA ar MIBQ. Tyrime galėjo dalyvauti tik pacientai, kurie patyrė širdies išemiją ramybės būsenoje (≥ 10 minučių) per pastarąsias 24 valandas ir buvo būdingi:

- arba ST segmentų pokyčiai: ST nusileidimas > 0,5 mm mažiau nei 30 minučių arba nuolatinis ST pakilimas > 0,5 mm, nereikalaujantis reperfuzinės terapijos ar trombolizinio preparato, T bangos inversija (> 1 mm),
- arba padidėjęs kreatininkinazės mioglobino frakcijos (KK-MB) aktyvumas.

Pacientai atsitiktiniu būdu vartojo arba placebo, arba eptifibatidą, kurio 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. dozė (180/2,0), arba 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 1,3 mikrogramų/kg/min. dozė (180/1,3).

Priklausomai nuo aplinkybių vaistas buvo lašinamas iki išrašymo iš ligoninės, iki transplantato vainikinių arterijų šuntavimui (TVAŠ) operacijos pradžios arba net 72 valandas. Jei buvo taikoma PKI, eptifibatido infuzijos buvo tęsiamos dar 24 valandas po procedūros. Tokiu atveju bendra infuzijos trukmė galėjo būti net 96 valandos.

180/1,3 schema buvo nutraukta pagal protokolą, po išankstinės analizės nustatčius, kad dvi aktyvios gydymo schemas turi vienodą kraujavimo tikimybę.

Pacientams buvo taikomi įprasti tyrime dalyvavusiam centrui tyrimo standartai. Todėl angiografijos, PKI ir TVAS dažnis labai skyrėsi skirtingose vietose ir šalyse. Iš visų pacientų, dalyvavusių PURSUIT tyrime, eptifibatido terapijos metu 13 % buvo taikoma PKI, iš kurių 50 % buvo įstatyti intrakoronariniai stentai, 87 % buvo gydomi medikamentais (eptifibatido infuzijų metu PKI neatlikta).

Didžioji dauguma pacientų gėrė acetilsalicilo rūgšties (75-325 mg vieną kartą per dieną). Nefrakcionuotas heparinas buvo skiriamas intraveninėmis ar poodinėmis injekcijomis gydytojo nuožiūra, dažniausiai iš karto suleidžiama į veną 5 000 VV dozė, toliau infuzijos būdu lašinama 1 000 VV/val. dozė. Rekomenduojama palaikyti aDTL – 50-70 sekundžių ribose. Iš viso 1 250 pacientams buvo atliekama PKI per 72 valandas po randomizacijos, šiuo atveju jiems buvo leidžiamas į veną nefrakcionuoto heparino, kad aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) būtų 300-350 sekundžių.

Pagrindinė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo mirtis dėl kokių nors priežasčių arba naujas miokardo infarktas (MI) (nustatytas Klinikinių atvejų komiteto) per 30 randomizacijos dienų. MI galėjo būti besimptomis, su KK-MB aktyvumo padidėjimu arba nauja Q banga.

Palyginus su placebo, eptifibatido vartojimas pagal 180/2,0 schemą stipriai sumažino pagrindinės vertinamosios baigties atvejų skaičių (1 lentelė). Tai atitinka maždaug 15 atvejų, kurių išvengė 1 000 gydomų pacientų.

1 lentelė: Mirties atvejų dažnis/KAK nustatytas MI (“gydyti pagal randomizaciją” populiacijoje)

Laikas	Placebas	Eptifibatidas	p-vertė
30 dienų	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearson chi kvadrato testas, rodantis skirtumus tarp placebo ir eptifibatido.

Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus labiausiai lėmė miokardo infarkto atvejai. Pagrindinės vertinamosios baigties dažnio sumažėjimas eptifibatidą vartojančių pacientų tarpe buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje (per pirmąsias 72-96 valandas) ir šis sumažėjimas laikėsi 6 mėnesius, be jokio reikšmingo poveikio mirtingumui.

Pacientai, kuriems buvo naudingiausias gydymas eptifibatidu, buvo tie, kurie turėjo didžiausią besivystančio miokardo infarkto, atsirandančio per 3-4 dienas po ūmios krūtinės anginos, riziką. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, didesnė širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizika buvo siejama su tam tikrais faktoriais, pavyzdžiui:

- amžiumi;
- pagreitėjusiu širdies ritmu ar padidėjusiu kraujo spaudimu;
- nuolatiniais ar pasikartojančiais širdies išeminiais skausmais;
- ryškiais EKG pokyčiais (ypač ST-segmento pakitimais);
- padidėjusiu kardiofermentų ar žymeklių (pvz., KK-MB, troponino) aktyvumu;
- širdies nepakankamumu.

PURSUIT tyrimas buvo atliktas tuo metu, kai įprastas ūminių koronarinių sindromų gydymas buvo kitoks nei šiuo metu taikomas gydymas trombocitų ADF receptorių (P2Y₁₂) antagonistais ir įprastai naudojamais intrakoronariniais stentais.

ESPRIT tyrimas

ESPRIT (Trombocitų IIb/IIIa receptorių slopinimo stiprinimas, taikant eptifibatido terapiją) buvo dvigubai aklas, randomizuotas, kontroliuojamas placebo klinikinis tyrimas (n = 2 064), kurio metu buvo atliekama planinė PKI ir į širdies vainikinę arteriją įstatomas stentas.

Visiems pacientams taikyta standartinė įprastinė slauga, jie atsitiktiniu būdu paskirstyti į grupes, kurios vartojo atitinkamai placebo ir eptifibatidą (du kartus iš karto suleista į veną 180 mikrogramų/kg dozė, toliau iki išrašymo iš ligoninės arba ne ilgiau kaip 18-24 valandas vaisto lašinta į veną).

Pirmasis greita injekcija į veną ir infuzija buvo pradėti tuo pat metu, iš karto prieš PKI procedūrą, antroji greita injekcija į veną suleista 10 minučių po pirmosios. Infuzijos greitis buvo 2,0 migrogramų/kg/min. pacientams, kurių serumo kreatininas buvo ≤ 175 mikromolių/l arba 1,0 migrogramų/kg/min., kurių serumo kreatininas buvo > 175 -350 mikromolių/l.

Grupėje, kuri buvo gydoma eptifibatidu, beveik visi pacientai gėrė aspirino (99,7 %) ir 98,1 % vartojo tienopiridinų (95,4 % klopidoogrelis ir 2,7 % tiklopidino). PKI dieną, prieš kateterizaciją, 53,2 % vartojo tienopiridinų (klopidoogrelis 52,7 %; tiklopidino 0,5 %) dažniausiai maksimalią dozę (300 mg ar daugiau). Grupėje, kuri vartojo placebo, buvo panašiai (aspirino gėrė 99,7 %, klopidoogrelis 95,9 %, tiklopidino 2,6 % pacientų).

ESPRIT tyrimo metu heparinas buvo vartojamas supaprastintu metodu: pradžioje iš karto suleidžiama 60 VV/kg dozė, kad AKL būtų 200-300 sekundžių. Pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo: mirtis (M), MI, skubi kraujagyslių revaskuliarizacija (SKR), pagerėjimas taikant antitrombozinį gydymą GP IIb/IIIa inhibitorių terapija (RT) per 48 randomizacijos valandas.

MI buvo nustatytas remiantis KK-MB laboratoriniais kriterijais. Šiai diagnozei nustatyti per 24 valandas po PKI procedūros, turėjo būti nustatytos bent dvi KK-MB vertės ≥ 3 kartus viršijančios ribą, todėl diagnozės patvirtinimas KAK buvo nebūtinas. MI galėjo būti nustatytas KAK sprendimu pagal tyrėjo pranešimą.

Pagrindinės vertinamosios baigties analizė (keturios mirties priežasčių grupės, MI, skubi kraujagyslių revaskuliarizacija (SKR) ir trombo išsivymas per 48 valandas) parodė 37 % santykinį ir 39 % absoliutų sumažėjimą eptifibatido grupėje (6,6 % atvejų, palyginti su 10,5 % atvejų, $p = 0,0015$). Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatas daugiausia priklausė nuo fermentinio MI, nustatyto pagal ankstyvą širdies fermentų padidėjimą po PKI (80 iš 92 MI-ų placebo grupėje ir 47 iš 56 MI-ų eptifibatido grupėje), atvejų sumažėjimo. Klinikinė tokio enziminių MI atvejų svarba iki šiol yra ginčytina.

Panašūs buvo ir 2 antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti per 30 dienų, (trys mirties priežasčių grupės, MI ir SKR, bei daug stipresnė mirties ir MI kombinacija).

Vertinamosios baigties dažnio sumažėjimas pacientams, vartojantiems eptifibatidą, buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje. Kad po to nauda būtų didesnė, per metus nepastebėta.

Kraujavimo laiko pailgėjimas

Eptifibatido injekcija į veną iš karto ir infuzijomis gali iki 5 kartų padidinti kraujavimo laiką. Šis padidėjimas yra laikinas, nutraukus infuziją, kraujavimo laikas sunormalėja maždaug per 6 (2-8) valandas. Jei vartojamas tik eptifibatidas, jis nedaro pastebimos įtakos protrombino laikui (PL) ar daliniam aktyvuotam tromboplastino laikui (aDTL).

EARLY-ACS tyrimas

EARLY ACS (angl. *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – ankstyvas glikoproteino IIb/IIIa slopinimas ūminio koronarinio sindromo be ST segmento pakilimo atveju) yra įprastinio eptifibatido vartojimo, palyginti su placebo (vėluojant laikinai vartoti eptifibatidą kateterizavimo laboratorijoje), kartu taikant antitrombozinį gydymą (acetilsalicilo rūgštimi (ASR), nefracionuotu heparinu (NFH), bivalirudinu, fondaparinuxu ar mažos molekulinės masės heparinu), tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta didelė ūminio koronarinio sindromo (ŪKS) be ST segmento pakilimo rizika. Praėjus 12-96 val. po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo, pacientams buvo taikyti invaziniai gydymo metodai. Pacientai galėjo būti gydomi vaistinėmis preparatais, jiems galėjo būti atlikta transplantato vainikinės arterijos šuntavimui [TVAS] operacija arba perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PKI). Kitaip nei patvirtintas dozavimas ES, tyrimo metu prieš greitą infuziją buvo sušvirkšta dviguba tiriamojo vaistinio preparato dozė (antra dozė praėjus 10 minučių po pirmosios).

Ankstyvas eptifibatido paskyrimas šios didelės ŪKS be ST segmento pakilimo rizikos grupės pacientams, kuriems buvo taikytas optimalus gydymas, kuriems nebuvo taikyti invaziniai gydymo būdai, nelėmė statistškai reikšmingo jungtinės svarbiausios vertinamosios baigties (mirtingumas, miokardo infarktas (MI), *RI-UR* [angl. *Recurrent Ischemia Requiring Urgent Revascularization* – išemijos pasikartojimas, dėl kurio prireikė skubios revaskuliarizacijos procedūros], ir krešulių ištirpimas per 96 valandas) sumažėjimo, palyginti su gydymo planais, pagal kuriuos buvo vėluojama laikinai vartoti eptifibatidą (9,3 % pacientų, kuriems eptifibatido skirta vartoti anksti, palyginti su 10,0% pacientų, kuriems eptifibatido buvo skirta laikinai vėluojant, šansų santykis = 0,920, 95 % PI = 0,802-1,055, $p = 0,234$). Sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO (angl. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* – visuotinai taikomi gydymo būdai vainikinių arterijų užsikimšimo atveju) pasireiškė nedažnai ir panašiu dažnumu abiejose grupėse (0,8 %). Vidutinio sunkumo ar sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO anksti įprastai vartojant eptifibatidą pasireiškė reikšmingai dažniau (7,4 %, palyginti su 5,0 % laikinai vėluojant skirti eptifibatido, $p < 0,001$). Pastebėti panašūs masyvaus kraujavimo, naudojant trombolizės sergant miokardo infarktu (TIMI) kraujavimo kriterijus, skirtumai (118 [2,5 %] anksti įprastai vartojant eptifibatidą, palyginti su 83 [1,8 %] laikinai vėluojant skirti eptifibatido, $p = 0,016$).

Statistiškai reikšmingo palankaus poveikio anksti įprastai vartojant eptifibatidą pacientų, kurie gydyti vaistinėmis preparatais arba vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu prieš PKI arba TVAS, pogrupyje nepastebėta.

Vėlesnė (angl. *post hoc*) EARLY ACS tyrimo duomenų apie rizikos ir naudos santykį sumažinus dozę pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, analizė yra negalutinė. Svarbiausios vertinamosios baigties reiškinų dažnis buvo 11,9 % pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 11,2 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti anksčiau įprastu būdu ($p = 0,81$). Laikinais atidėjus eptifibatido vartojimą, pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę reiškinų dažnis buvo 10 %, palyginti su 11,5 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę ($p = 0,61$). Didelis kraujavimas pagal TIMI pasireiškė 2,7 % pacientų, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 4,2 % pacientų, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti anksčiau įprastu būdu ($p = 0,36$). Laikinais atidėjus eptifibatido vartojimą, didelio kraujavimo pagal TIMI reiškinų pasireiškė 1,4 %, palyginti su 2,0 % pacientų, kurie vartojo atitinkamai mažesnę ir įprastą dozes ($p = 0,54$). Nebuvo jokių reikšmingų gausaus kraujavimo pagal GUSTO skirtumų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Eptifibatido farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozei, jei į veną iš karto suleidžiama 90-250 mikrogramų/kg dozė arba ji lašinama infuzijos būdu 0,5-3,0 mikrogramų/kg/min. greičiu.

Pasiskirstymas

Jei pacientams, sergantiems išemine širdies liga, vaisto lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. greičiu, plazmoje nusistovi 1,5-2,2 mikrogramų/ml vidutinė pastovi eptifibatido koncentracija. Tokią koncentraciją plazmoje galima greitai pasiekti, jei į veną iš karto suleidžiama 180 mikrogramų/kg dozė.

Biotransformacija

25 % eptifibatido jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Toje pačioje populiacijoje vaistinio preparato pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka apytikriai 2,5 valandos, plazmos klirensas yra 55-80 ml/kg/val. ir pasiskirstymo tūris apytikriai yra 185-260 ml/kg.

Eliminacija

Sveikiems žmonėms vaisto šalinimas per inkstus atitinka maždaug 50 % bendro organizmo klirensą; apie 50 % viso kiekio išsiskiria nepakitusia forma. Pacientams, kuriems yra vidutinis ar sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), eptifibatido klirensas sumažėja maždaug 50 % ir nusistovėjusi plazmos koncentracija padidėja maždaug dvigubai.

Oficialių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau populiacijos farmakokinetikos tyrimų metu farmakokinetinės eptifibatido ir tuo pat metu vartojamų medicininių preparatų: amlodipino, atenololio, kaptoprilio, atropino, cefazolino, diazepamo, digoksino, diltiazemo, difenhidramino, enalaprilio, fentanilio, furozemido, heparino, lidokaino, lizinoprilio, metoprololio, midazolamo, morfino, nitrato, nifedipino ir varfarino sąveikos nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikti toksikologiniai tyrimai su eptifibatidu vartojant vienkartinės ir pakartotinės dozės žiurkėms, triušiams ir beždžionėms, reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir triušiais, *in vitro* ir *in vivo* genetinio toksiškumo, dirginamojo poveikio, padidėjusio jautrumo ir antigeniškumo tyrimai. Nebuvo nustatytas joks nenumatytas šios farmakologinės medžiagos toksinis poveikis, panašūs duomenys buvo gauti klinikinių tyrimų metu, kai pagrindinis nepageidaujamas poveikis buvo kraujavimas. Eptifibatido genotoksinio poveikio nepastebėta.

Buvo atlikti teratogeniškumo tyrimai eptifibatidą lašinant į veną nuolatinės infuzijos būdu vaikingoms žiurkėms 72 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą) ir vaikingoms triušių patelėms 36 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą). Šie tyrimų duomenimis, eptifibatidas nesutrikdo vaisingumo bei nedaro žalos vaisiui. Reprodukcijos tyrimų su gyvūnų rūšimis, kurioms eptifibatidas sukelia panašų kaip žmogui farmakologinį poveikį, nėra, todėl esami tyrimai nėra tinkami, vertinant eptifibatido toksiškumą reprodukcinei funkcijai (žr. 4.6 skyrių).

Ilgalaikių kancerogeninių eptifibatido poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Eptifibatide Accord nesuderinamas su furozemidu.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl Eptifibatide Accord negalima maišyti su kitais vaistinėmis preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 100 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu ir uždengtas nuplėšiamuoju aliuminio dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Fizinio ir cheminio suderinamumo tyrimai parodė, kad Eptifibatide Accord galima leisti į veną su atropino sulfatu, dobutaminu, heparinu, lidokainu, meperidinu, metoprololiu, midazolamu, morfinu, nitroglicerinu, audinių plazminogeno aktyvatoriumi ar verapamiliu. Eptifibatide Accord chemiškai ir fiziškai suderinamas su 0,9 % infuziniu natrio chlorido tirpalu ir su 5 % gliukozės Normosol R tirpalu, kuriame yra arba nėra kalio chlorido ne daugiau kaip 92 val., jei yra laikomas 20-25°C. Tikslią sudėtį žr. Normosol R tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Prieš vartojimą reikia patikrinti flakono turinį. Vartoti draudžiama, jei yra kokių nors pakitimų ar spalvos pokyčių. Vartojimo metu Eptifibatide Accord tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina.

Po atidarymo nesuvartoto vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1065/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMODATA

Registravimo data: 2016 m. sausio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. Rugsėjo 30 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena injekcinio tirpalo mililitre yra 2 mg eptifibatido.

Viename 10 ml injekcinio tirpalo flakone yra 20 mg eptifibatido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekviena flakone yra 34,5 mg (1,5 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis tirpalas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eptifibatide Accord yra skirtas vartoti su acetilsalicilo rūgštimi ir nefrakcionuotu heparinu.

Eptifibatide Accord yra skiriamas ankstyvo miokardo infarkto profilaktikai tiems suaugusiesiems, kurie serga nestabilią krūtinės angina (NKA) arba miokardo infarktu be Q bangos (MIBQ), kai paskutinis krūtinės skausmo epizodas tęsiasi ne ilgiau kaip 24 valandas ir yra pokyčių elektrokardiogramoje (EKG) ir (arba) padidėjęs kardiofermentų kiekis kraujyje.

Eptifibatide Accord naudingiausias tiems pacientams, kuriems per 3-4 dienas po staiga kilusių ūminių krūtinės anginos simptomų yra didelė rizika išsivystyti miokardo infarktui, įskaitant ir tuos, kuriems artimiausiu laiku bus atliekama PTKA (perkutaninė transluminalinė koronarinė angioplastika) (žr. 5.1 skyrių)

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas vartoti tik ligoninėje. Jį gali skirti tik gydytojas specialistas, turintis ūminių koronarinių sindromų gydymo patirties.

Eptifibatide Accord injekcinis tirpalas turi būti naudojamas kartu su Eptifibatide Accord infuziniu tirpalu.

Rekomenduojama kartu skirti vartoti hepariną, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas dėl anksčiau pasireiškusių trombotopenijos, susijusių su heparino vartojimu (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“). Be to, Eptifibatide Accord skiriamas vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi taikant įprastą pacientų, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas, gydymą, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas.

Dozavimas

Suaugusiesiems (≥ 18 metų), kuriems yra nestabilioji krūtinės angina (NKA) ar miokardo infarktas be Q bangos (MIBQ)

Rekomenduojama iš karto suleisti 180 mikrogramų/kg dozę, suleidžiamas nedelsiant po diagnozės nustatymo, po to tęsiant infuziją 2 mikrogramų/kg/min. greičiu iki 72 valandų, t. y. kol pradedama transplantato vainikinių arterijų šuntavimui (TVAŠ) operacija arba kol pacientas išrašomas iš ligoninės (žiūrint, kas nutinka pirmiau). Jei taikant eptifibatido terapiją atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), reikėtų tęsti infuziją 2024 valandas po PKI, ilgiausiai 96 valandas.

Neatidėliotina pagalba ar planinė operacija

Jei pacientui reikia neatidėliotinos pagalbos arba būtina skubi širdies operacija eptifibatido terapijos metu, infuziją tuoj pat reikia nutraukti. Jei pacientui reikalinga planinė operacija, eptifibatido infuziją tam tikram laikui reikia nutraukti, kad būtų pakankamai laiko sunormalėti trombocitų funkcijai.

Kepenų pažeidimas

Patirtis gydant pacientus su kepenų pažeidimais yra labai maža. Atsargiai reikėtų skirti pacientams, kurių pažeistos kepenys, kadangi jiems dažniau galimas krešėjimo sutrikimas (žr. 4.3 skyrių, protrombino laiką). Kontraindikuotinas pacientams, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas.

Inkstų pažeidimas

Pacientams, kuriems yra vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas ≥ 30 -<50 ml/min.), reikia skirti pradinę 180 mikrogramų dozę iš karto suleidžiant į veną, po to nepertraukiama infuzija 1,0 mikrogramo/kg/min. dozę viso gydymo metu. Ši rekomendacija pagrįsta farmakodinamikos ir farmakokinetikos duomenimis. Vis dėlto, turimi klinikiniai duomenys negali patvirtinti, kad toks dozės pakeitimas duos ilgalaikės naudos (žr. 5.1 skyrių). Vartojimas pacientams, kuriems yra sunkesnis inkstų pažeidimas, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Kadangi nepakanka duomenų, eptifibatido vartojimo jaunesniems kaip 18 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Vartojimo būdas

Leisti į veną.

Vaistinio preparato praskiedimo prieš vartojimą instrukcijas rasite 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Eptifibatide Accord negalima gydyti pacientų, kuriems:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo virškinamojo trakto kraujavimai, dideli kraujavimai iš šlapimo ir lyties organų ar kiti pasikartojantys nenormalūs kraujavimai;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo insultas ar anamnezėje buvęs hemoraginis insultas;
- anamnezėje sirgta galvos smegenų ligomis (augliais, arterioveniniais sklaidos trūkumais, aneurizma);
- 6 savaičių laikotarpyje atlikta sudėtinga operacija ar patirta sunki trauma;
- anamnezėje buvusi hemoraginė diatezė;
- trombocitopenija ($< 100\,000$ ląstelių/mm³);
- protrombino laikas 1,2 karto didesnis už kontrolinį ar Tarptautinis Normalizuotas Santykis (INR) yra $\geq 2,0$;
- sunki hipertenzija (taikant antihipertenzinę terapiją sistolinis kraujo spaudimas > 200 mm Hg ar diastolinis kraujo spaudimas > 110 mm Hg);
- sunki inkstų liga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba atliekamos dializės;
- yra kliniškai reikšmingas kepenų pažeidimas;
- taikomas arba numatomas taikyti gydymas kitais parenteriniu būdu vartojamais glikoproteinų (GP) IIb/IIIa inhibitoriais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Eptifibatide Accord yra antitrombozinis vaistinis preparatas, kuris slopina trombocitų agregaciją, todėl gydymo metu reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl kraujavimo atsiradimo galimybės (žr. 4.8 skyrių). Moterims, senyviems žmonėms, ligoniams, kurių maža kūno masė, arba sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 30 - < 50 ml/min.) gali būti didesnė kraujavimo rizika, todėl šiuos pacientus reikia stebėti labai atidžiai.

EARLY-ACS tyrimas parodė, kad pacientams, anksti pradėjusiems vartoti eptifibatidą (t. y. po diagnozės nustatymo), gali būti didesnė kraujavimo rizika, palyginti su pacientais, vaistinių preparatą pavartojusiais prieš pat perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI). Skirtingai nuo patvirtinto dozavimo ES, visiems šiame tyrime dalyvavusiems pacientams iš karto (boliusu) buvo sušvirkštos dvigubos vaistinio preparato dozės prieš infuziją (žr. 5.1 skyrių).

Kraujavimas dažniausiai būna patekimo į arteriją vietoje tiems pacientams, kuriems taikomos perkutaninės arterinės procedūros. Visos potencialios kraujavimo vietos (pvz., kateterio įstatymo vieta, dūrimo į arterijas, venas ar adatų dūrių vietas, pjūviai bei virškinamasis traktas ir šlapimo bei lyties organų sistema) turėtų būti atidžiai stebimos. Kitos potencialaus kraujavimo vietos, tokios kaip centrinė ir periferinė nervų sistema bei retroperitoninė sritis, taip pat turėtų būti atidžiai stebimos.

Kadangi Eptifibatide Accord slopina trombocitų agregaciją, ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis kai jis vartojamas su kitais vaistiniais preparatais veikiančiais hemostazę, įskaitant tiklopidiną, klopidogrelį, trombolizinius preparatus, geriamuosius antikoagulantus, dekstrino tirpalus, adenoziną, sulfinpirazoną, prostacikliną, nesteroidinius priešuždegiminius vaistus ar dipiridamolį (žr. 4.5 skyrių).

Nėra patirties vartojant eptifibatidą kartu su mažos molekulinės masės heparinais.

Terapinė patirtis eptifibatidu gydant pacientus, kuriems paprastai reikalinga trombolizinė terapija (pvz., ūminis transmuralinis miokardo infarktas su nauja patologine Q banga arba ST segmento pakilimu arba kairės Hiso pluošto kojų blokada EKG), yra ribota. Todėl tokiais atvejais, Eptifibatide Accord vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Reikia nedelsiant nutraukti Eptifibatide Accord infuziją, jei būtina taikyti trombolizinę terapiją ar pacientui reikalinga skubi transplantato vainikinių arterijų šuntavimui operacija arba intraortinė kontrapulsacija.

Jei atsiranda stiprus kraujavimas, kurio negalima sustabdyti užspaudžiant kraujavimo vietą, reikia nedelsiant nutraukti Eptifibatide Accord ir kartu vartojamo nefrakcionuoto heparino infuzijas.

Arterinės procedūros

Gydymo eptifibatidu laikotarpiu būna didesnė kraujavimo galimybė, ypač šlaunies arterijos srityje, kur įstatoma kateterio makštis. Būtinai įsitikinti, kad yra perdurta tik priekinė šlaunies arterijos sienelė. Kateterio makštį iš arterijos galima pašalinti tik po to, kai krešėjimas sunormalėja, pavyzdžiui, kai aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) tampa mažesnis nei 180 sekundžių (nutraukus heparino vartojimą dažniausiai po 2-6 valandų). Ištraukus kateterio makštį, reikia atidžiai prižiūrėti, kad kraujavimas visiškai sustotų.

Trombocitopenija ir imunogeninės reakcijos, susijusios su GP IIb/IIIa inhibitoriais

Eptifibatide Accord slopina trombocitų agregaciją, bet neatrodo, kad paveiktų trombocitų gyvybingumą. Kaip parodė klinikiniai tyrimai, trombocitopenijos atvejų dažnis buvo mažas ir jie buvo panašūs pacientams gydytiems eptifibatidu ir placebo. Vartojant eptifibatidą po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo pastebėta trombocitopenijos, įskaitant ir sunkios trombocitopenijos, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Mechanizmas (imuninis ir [arba] neimuninis), kuriuo eptifibatidas gali sukelti trombocitopeniją, nėra visiškai aiškus. Vis dėlto gydymas eptifibatidu buvo susijęs su antikūnų, kurie atpažįsta su eptifibatidu susijungusį GPIIb/IIIa, atsiradimu, o tai rodo imuninį mechanizmą. Trombocitopeniją po pirmosios

GPIIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicijos galima paaiškinti tuo, kad antikūnų natūraliai yra kai kurių asmenų organizme.

Kadangi ir kartotinė bet kurio GP IIb/IIIa ligando mimetiko (pvz.: abciksimabo ar eptifibatido) ekspozicija, ir GP IIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicija pirmą kartą gali būti susijusi su imuniniu trombocitopeniniu atsaku, pacientai turi būti stebimi (t. y. turi būti skaičiuojamas trombocitų kiekis prieš gydymą, per 6 vartojimo valandas ir vėliau bent vieną kartą per parą gydymo metu, ir nedelsiant, kai tik atsiranda netikėto kraujavimo tendencijos klinikinių požymių).

Ir nustačius trombocitų skaičiaus sumažėjimą iki $< 100\,000/\text{mm}^3$, ir diagnozavus ryškią ūminę trombocitopeniją, bet kurio vaistinio preparato, kuris kaip žinoma arba įtariama sukelia trombocitopeninį poveikį, įskaitant eptifibatido, heparino ar klopidoogrelio, vartojimas apsvarsčius turi būti nedelsiant nutrauktas. Ar perpilti trombocitų, turėtų būti sprendžiama individualiai, remiantis klinikiniu įvertinimu.

Duomenų apie eptifibatido vartojimą pacientams, kuriems anksčiau vartojant kitus parenterinius GP IIb/IIIa inhibitorius buvo pasireiškusi imuninė trombocitopenija, nėra. Todėl eptifibatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems anksčiau vartojant GP IIb/IIIa inhibitorių, įskaitant eptifibatidą, pasireiškė imuninė trombocitopenija.

Heparino vartojimas

Heparino vartoti rekomenduojama, nebent yra kontraindikacijų (pvz., anamnezėje trombocitopenija buvo susijusi su heparino vartojimu).

NKA/ MIBQ: Pacientui, kurio kūno masė ≥ 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto (bolus) 5 000 VV dozę, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 1 000 VV/val. dozę. Jei paciento kūno masė yra < 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto 60 VV/kg dozę, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 12 VV/kg/val. dozę. Reikia stebėti dalinį aktyvuoto tromboplastino laiką (aDTL) ir jį palaikyti 50-70 sekundžių ribose; ilgesnis nei 70 sekundžių laikas rodo padidėjusią kraujavimo riziką.

Jei PKI buvo atlikta esant NKA/MIBQ, reikia stebėti aktyvintą krešėjimo laiką (AKL), kad jo vertė būtų palaikoma 300-350 sekundžių ribose. Heparino vartojimą būtina nutraukti, jei AKL yra ilgesnis nei 300 sekundžių, ir jo nevartoti tol, kol AKL vartė tampa mažesnė negu 300 sekundžių.

Laboratorinių rodiklių stebėjimas

Prieš atliekant Eptifibatide Accord infuzijas, kad būtų nustatyti esami kraujo krešėjimo sutrikimai, rekomenduojama atlikti laboratorinius tyrimus: nustatyti protrombino laiką (PL) ir aDTL, kreatinino kiekį serume, trombocitų, hemoglobino kiekį ir hematokritą. Hemoglobino ir trombocitų kiekį bei hematokritą reikia stebėti 6 valandų laikotarpyje nuo terapijos pradžios ir vėliau tikrinti bent kartą per dieną visos terapijos metu (arba dažniau, jei atsiranda žymaus kritimo požymių). Jei trombocitų kiekis tampa mažesnis negu $100\,000/\text{mm}^3$, reikia atlikti papildomą trombocitų kiekio tyrimą, kad būtų galima atmesti pseudotrombocitopenijos galimybę. Reikia nutraukti nefrakcionuoto heparino vartojimą. Jei pacientui atliekama PKI, taip pat stebėkite jo AKL.

Natris

Šio vaistinio preparato viename flakone yra 34,5 mg natrio, tai atitinka 1,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varfarinas ir dipiridamolis

Nemanoma, kad eptifibatidas, vartojamas kartu su varfarinu ar dipiridamoliu, didintų stiprių ir nedidelių kraujavimų riziką. Eptifibatidu gydomi pacientai, kurie drauge vartojo varfariną ir kurių protrombino laikas (PL) buvo $> 14,5$ sekundės, neturėjo padidėjusios kraujavimo rizikos.

Eptifibatidas ir tromboliziniai vaistai

Duomenys apie eptifibatido vartojimą pacientams, kurie gydomi tromboliziniiais preparatais, yra riboti. Nėra tvirto įrodymo, kad eptifibatidas vartojamas su audinių plazminogeno aktyvatoriumi padidino stipraus ar silpno kraujavimo riziką, nei PKI, nei ūminio miokardo infarkto studijose. Atrodo, kad eptifibatidas padidino kraujavimo riziką, jei jo buvo vartojama su streptokinaze ūminio miokardo infarkto studijoje. Sumažintos tenekteplazės dozės vartojimas kartu su eptifibatu, palyginti su placebo vartojimu kartu su eptifibatu, reikšmingai didino ir stipraus, ir silpno kraujavimo riziką, jeigu kartu buvo vartojami ūminėje ST-pakilimo fazėje miokardo infarkto tyrimo metu.

Ūminio miokardo infarkto tyrime dalyvavo 181 pacientas, kurie vartojo eptifibatidą (jiems buvo iš karto suleista ne didesnė kaip 180 mikrogramų/kg dozė, toliau ne ilgiau kaip 72 valandas infuzijos būdu lašinama 2 mikrogramų/kg/min. dozė) kartu su streptokinaze (1,5 milijono vienetų per 60 minučių). Esant tyrimo metu taikytam didžiausiam infuzijos greičiui (1,3 mikrogramų/kg/min. ir 2,0 mikrogramų/kg/min.) eptifibatidas buvo susijęs su didesniu kraujavimų dažniu ir kraujo perpylimų skaičiumi, lyginant su atvejais, kuomet buvo vartojama vien streptokinazė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie eptifibatido vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai ir (arba) embriono/vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir (arba) postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Eptifibate Accord nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar eptifibatido prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Rekomenduojama nutraukti žindymą gydymo metu.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie vaistinės medžiagos eptifibatido poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs, nes Eptifibate Accord yra skirtas vartoti tik ligoninėje gydomiems pacientams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė eptifibatidą vartojantiems pacientams, dažniausiai buvo susijusios su kraujavimu ar kardiovaskuliniais reiškiniais, kurie buvo dažni šioje pacientų populiacijoje.

Klinikiniai tyrimai

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas remiantis dviejų III fazės klinikinių tyrimų (PURSUIT ir ESPRIT) duomenimis. Šie tyrimai trumpai aprašyti toliau.

PURSUIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas atsitiktinių imčių eptifibatido veiksmingumo ir saugumo mažinant mirtinumą ir (pakartotinio) miokardo infarkto dažnį pacientams, kuriems pasireiškia nestabilioji krūtinės angina ar miokardo infarktas be Q bangos, įvertinimo, palyginti su placebo, tyrimas.

ESPRIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas daugiacentris atsitiktinių imčių paralelinių grupių placebo kontroliuojamasis tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo eptifibatu saugumas ir

veiksmingumas pacientams, kuriems atliekama planinė neskubi perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ir implantuojamas stentas.

PURSUIT tyrimo duomenys apie kraujavimą ir su kraujavimu nesusijusius reiškinius buvo renkami per laikotarpį nuo išrašymo iš ligoninės iki apsilankymo 30-tą parą. ESPRIT tyrimo metu kraujavimo reiškiniai buvo registruojami po 48 val., o su kraujavimu nesusiję reiškiniai 30-tą parą. Abiejų (ir PURSUIT, ir ESPRIT) tyrimų metu stiprus ir nedidelis kraujavimas buvo skirstomi pagal dažnį, naudojant trombolizės sergant miokardo infarktu (TIMI) kraujavimo kriterijus, vis dėlto PURSUIT tyrimo duomenys buvo renkami 30 parų, o ESPRIT tyrimo duomenys apsiribojo tik tais reiškiniais, kurie pasireiškė per 48 val. arba išrašant iš ligoninės (žiūrint, kas nutinka pirmiau).

Nepageidaujamas poveikis išvardytas toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Nurodytas absoliutus sutrikimų dažnis, neatsižvelgiant į dažnį placebo grupėje. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų atveju, jeigu duomenys apie jas gauti ir PURSUIT, ir ESPRIT metu, nurodyti duomenys to tyrimo, kurio metu nepageidaujama reakcija pasireiškė dažniau.

Pastaba. Priežastinis ryšys nustatytas ne visos nepageidaujamoms reakcijoms.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Kraujavimas (stiprus arba nedidelis, įskaitant iš patekimo į šlaunies arteriją vietas, su TVAŠ susijusį kraujavimą, kraujavimą iš virškinimo trakto, lytinių organų ir šlapimo takų, intrakranijinį kraujavimą, vėmimą krauju, hematuriją, kraujavimą iš burnos [burnos ir gerklės], hemoglobino [hematokrito] sumažėjimą ir kt.).
Nedažni	Trombocitopenija.
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Smegenų išemija.
Širdies sutrikimai	
Dažni	Širdies sustojimas, skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Šokas, hipotenzija, flebitas.

Širdies sustojimas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių virpėjimas, hipotenzija ir šokas, kurie pasireiškė dažnai PURSUIT tyrimo metu, buvo su gretutine liga susiję reiškiniai.

Eptifibatido vartojimas susijęs su stipraus ir nedidelio kraujavimo, klasifikuojamo pagal TIMI, padažnėjimu tyrimo grupėje. Vartojant rekomenduojamą gydomąją dozę, kurią PURSUIT tyrimo metu vartojo beveik 11 000 pacientų, kraujavimas buvo dažniausia gydymo eptifibatidu metu pasireiškusi komplikacija. Dažniausios kraujavimo komplikacijos buvo susijusios su invazinėmis širdies procedūromis (susijusios su transplantatu vainikinės arterijos šuntavimui [TVAŠ] ar patekimo į šlaunies arteriją vieta).

Kaip nedidelis kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinama savaiminė didelė hematurija, savaiminis vėmimas krauju, diagnozuotas kraujavimas ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 3 g/dl arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 4 g/dl ir nenustatyta kraujavimo vieta. Gydant eptifibatidu šio tyrimo metu, nedidelis kraujavimas buvo labai dažna komplikacija ($> 1/10$ arba 13,1 % eptifibatido grupėje, palyginti su 7,6 % placebo grupėje). Kraujavimo reiškiniai pasireiškė dažniau pacientams, kurie kartu vartojo hepariną taikant PKI, kai AKL viršijo 350 sekundžių (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“).

Kaip stiprus kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinamas intrakranijinis kraujavimas arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 5 g/dl. PURSUIT tyrimo metu stiprus kraujavimas taip pat pasireiškė labai dažnai ir dažniau vartojant eptifibatidą nei placebo ($\geq 1/10$ arba

10,8 %, palyginti su 9,3 %), bet buvo nedažnas didelei daugumai pacientų, kuriems per 30 parų po priėmimo į šį tyrimą TVAS operacija neatlikta. Pacientams, kuriems atlikta TVAS operacija, kraujavimas vartojant eptifibatidą nepadažnėjo, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. Pacientų, kuriems atlikta PKI, pogrupyje, stiprus kraujavimas pasireiškė dažnai (9,7 % eptifibatidą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 4,6 % placebo vartojusių pacientų grupėje).

Sunkių ar gyvybei pavojingų kraujavimo reiškinių dažnis vartojant eptifibatidą buvo 1,9 %, palyginti su 1,1 %, vartojant placebo. Gydant eptifibatidu, vidutiniškai padidėjo kraujo perpylimo poreikis (11,8 %, palyginti su 9,3 %, vartojant placebo).

Gydant eptifibatidu, pokyčiai atsiranda dėl žinomo farmakologinio poveikio, t. y. trombocitų agregacijos slopinimo. Taigi laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai, susiję su kraujavimu (t. y. kraujavimo laiku), dažnai būna numatyti. Žymių kepenų funkcijos (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubino, šarminės fosfatazės koncentracijos) ar inkstų funkcijos (kreatinino koncentracijos serume, kraujo šlapalo azoto) rodmenų skirtumų vartojant eptifibatidą ar placebo nenustatyta.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Mirtinas kraujavimas (daugeliu atvejų apėmė centrinės ir periferinės nervų sistemos sutrikimus: kraujavimą į smegenis ar intrakranijinį kraujavimą), kraujavimas iš plaučių, ūminė didelė trombocitopenija, hematoma.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Anafilaksinės reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Išbėrimas, sutrikimai vartojimo vietoje, pavyzdžiui, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie eptifibatido perdozavusius pacientus yra labai menka. Nėra jokių duomenų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, susijusius su atsitiktinai iš karto suleista didele doze, greita infuzija, kuri laikyta perdozavimu, arba didele kumuliacine doze. PURSUIT tyrimo metu buvo 9 pacientai, kuriems iš karto suleista arba sulašinta daugiau negu dvigubai didesnė už rekomenduojamą dozę arba kurie tyrėjų buvo įvertinti kaip suvartoję per didelę dozę. Nei vienam iš šių pacientų neatsirado stiprus kraujavimas, nors vienam pacientui, kuriam buvo atlikta TVAS operacija, silpnas kraujavimas buvo. Nei vienam pacientui nebuvo intrakranijinio kraujavimo.

Eptifibatido perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Dėl trumpo pusinio gyvavimo periodo ir greito klirenso, eptifibatido veikimą galima sustabdyti nutraukus infuziją. Nors eptifibatidą galima šalinti dialize, jos poreikis yra mažai tikėtinas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitrombozinis preparatas (trombocitų agregacijos inhibitoriai, neįskaitant heparino), ATC kodas: B01AC16.

Veikimo mechanizmas

Eptifibatidas yra sintetinis ciklinis heptapeptidas, turintis šešias amino rūgštis, įskaitant vieną cisteino amidą ir vieną merkaptopropionilio (desamincistenilio) liekaną, yra trombocitų agregacijos inhibitorius ir priklauso RGD (arginio-glicino-aspartato) mimetikams.

Eptifibatidas laikinai slopina trombocitų agregaciją, kadangi neleidžia jungtis fibrinogenui, Vilebrando faktoriui ir kitiems adhezininiams ligandams prie glikoproteino (GP) IIb/IIIa receptorių.

Farmakodinaminis poveikis

Eptifibatidas slopina trombocitų agregaciją tokiu nuo dozės ir koncentracijos priklausomu būdu, koku vyksta *ex vivo* trombocitų agregacija, kai veikia adenosino difosfatas (ADF) ir kitas agonistas, skatinantis trombocitų agregaciją. Suleidus į veną iš karto 180 mikrogramų/kg dozė, nedelsiant pastebimas eptifibatido poveikis. Toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinant 2,0 mikrogramų/kg/min dozė, daugiau nei 80 % pacientų > 80 % slopinama ADF *ex vivo* sukelta trombocitų agregacija, esant fiziologinei kalcio koncentracijai.

Po 4 valandų, sustabdžius 2,0 mikrogramų/kg/min. infuziją, lengvai atsistato trombocitų agregacija ir sunormalėja jų funkcija (> 50 % trombocitų agregacijos). Pacientų, sergančių nestabilia krūtinės angina ir miokardo infarktu be Q bangos, ADF sukelti *ex vivo* trombocitų agregacijos matavimai esant fiziologinei kalcio koncentracijai (antikoaguliantas D-fenilalanil-L-propil-L-argino chlormetilketonas (FPACK) parodė, kad slopinimas priklauso nuo koncentracijos: IK_{50} (50 % inhibicinė koncentracija) yra apytikriai 550 ng/ml ir IK_{80} (80 % inhibicinė koncentracija) apytikriai 1 100 ng/ml.

Duomenys apie trombocitų funkcijos slopinimą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), 100 % slopinimas pasireiškė per 24 val. po 2 mikrogramų/kg/min. dozės pavartojimo. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pavartojus 1 mikrogramo/kg/min. dozė, 80 % slopinimas pasireiškė daugiau kaip 80 % pacientų po 24 val.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PURSUIT klinikinis tyrimas

Pagrindinis nestabiliosios krūtinės anginos (NKA) ir miokardo infarkto be Q bangos (MIBQ) klinikinis tyrimas buvo PURSUIT. Šis tyrimas vyko 726 centruose, 27 šalyse, buvo dvigubai aklas, randomizuotas, kontroliuojamas placebo. Tyrime dalyvavo 10 948 pacientai, sergantys NA ar MIBQ. Tyrime galėjo dalyvauti tik pacientai, kurie patyrė širdies išemiją ramybės būsenoje (≥ 10 minučių) per pastarąsias 24 valandas ir buvo būdingi:

- arba ST segmentų pokyčiai: ST nusileidimas > 0,5 mm mažiau nei 30 minučių arba nuolatinis ST pakilimas > 0,5 mm, nereikalaujantis reperfuzinės terapijos ar trombolizinio preparato, T bangos inversija (> 1 mm),
- arba padidėjęs kreatininkinazės mioglobino frakcijos (KK-MB) aktyvumas.

Pacientai atsitiktiniu būdu vartojo arba placebo, arba eptifibatidą, kurio 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. dozė (180/2,0) arba 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 1,3 mikrogramų/kg/min dozė (180/1,3).

Priklausomai nuo aplinkybių vaistas buvo lašinamas iki išrašymo iš ligoninės, iki transplantato vainikinių arterijų šuntavimui (TVAŠ) operacijos pradžios arba net 72 valandas. Jei buvo taikoma PKI, eptifibatido infuzijos buvo tęsiamos dar 24 valandas po procedūros. Tokiu atveju bendra infuzijos trukmė galėjo būti net 96 valandos.

180/1,3 schema buvo nutraukta pagal protokolą, po išankstinės analizės nustatius, kad dvi aktyvios gydymo schemas turi vienodą kraujavimo tikimybę.

Pacientams buvo taikomi įprasti tyrime dalyvavusiam centrui tyrimo standartai. Todėl angiografijos, PKI ir TVAS dažnis labai skyrėsi skirtingose vietose ir šalyse. Iš visų pacientų, dalyvavusių PURSUIT tyrime, eptifibatido terapijos metu 13 % buvo taikoma PKI, iš kurių 50 % buvo įstatyti intrakoronariniai stentai, 87 % buvo gydomi medikamentais (eptifibatido infuzijų metu PKI neatlikta).

Didžioji dauguma pacientų gėrė acetilsalicilo rūgšties (75-325 mg vieną kartą per dieną). Nefrakcionuotas heparinas buvo skiriamas intraveninėmis ar poodinėmis injekcijomis gydytojo nuožiūra, dažniausiai iš karto suleidžiama į veną 5 000 VV dozė, toliau infuzijos būdu lašinama 1 000 VV/val. dozė. Rekomenduojama palaikyti aDTL – 50-70 sekundžių ribose. Iš viso 1 250 pacientams buvo atliekama PKI per 72 valandas po randomizacijos, šiuo atveju jiems buvo leidžiamas į veną nefrakcionuoto heparino, kad aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) būtų 300-350 sekundžių.

Pagrindinė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo mirtis dėl kokių nors priežasčių arba naujas miokardo infarktas (MI) (nustatytas Klinikinių atvejų komiteto) per 30 randomizacijos dienų. MI galėjo būti besimptomis, su KK-MB aktyvumo padidėjimu arba nauja Q banga.

Palyginus su placebo, eptifibatido vartojimas pagal 180/2,0 schemą, stipriai sumažino pagrindinės vertinamosios baigties atvejų skaičių (1 lentelė). Tai atitinka maždaug 15 atvejų, kurių išvengė 1 000 gydomų pacientų.

1 lentelė: Mirties atvejų dažnis/KAK nustatytas MI (“gydyti pagal randomizaciją” populiacijoje)

Laikas	Placebas	Eptifibatidas	p-vertė
30 dienų	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearson chi kvadrato testas, rodantis skirtumus tarp placebo ir eptifibatido

Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus labiausiai lėmė miokardo infarkto atvejai. Pagrindinės vertinamosios baigties dažnio sumažėjimas eptifibatidą vartojančių pacientų tarpe buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje (per pirmąsias 7296 valandas) ir šis sumažėjimas laikėsi 6 mėnesius, be jokio reikšmingo poveikio mirtingumui.

Pacientai, kuriems buvo naudingiausias gydymas eptifibatidu buvo tie, kurie turėjo didžiausią besivystančio miokardo infarkto, atsirandančio per 3-4 dienas po ūmios krūtinės anginos, riziką. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, didesnė širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizika buvo siejama su tam tikrais faktoriais, pavyzdžiui:

- amžiumi;
- pagreitėjusiu širdies ritmu ar padidėjusiu kraujo spaudimu;
- nuolatiniais ar pasikartojančiais širdies išeminiais skausmais;
- ryškiais EKG pokyčiais (ypač ST-segmento pakitimais);
- padidėjusiu kardiofermentų ar žymeklių (pvz., KK-MB, troponino) aktyvumu;
- širdies nepakankamumu.

PURSUIT tyrimas buvo atliktas tuo metu, kai įprastas ūminių koronarinių sindromų gydymas buvo kitoks nei šiuo metu taikomas gydymas trombocitų ADF receptorių (P2Y₁₂) antagonistais ir įprastai naudojamais intrakoronariniais stentais.

ESPRIT tyrimas

ESPRIT (Trombocitų IIb/IIIa receptorių slopinimo stiprinimas, taikant eptifibatido terapiją) buvo dvigubai aklas, randomizuotas, kontroliuojamas placebo klinikinis tyrimas (n = 2 064), kurio metu buvo atliekama planinė PKI ir į širdies vainikinę arteriją įstatomas stentas.

Visiems pacientams taikyta standartinė įprastinė slauga, jie atsitiktiniu būdu paskirstyti į grupes, kurios vartojo atitinkamai placebo ir eptifibatidą (du kartus iš karto suleista į veną 180 mikrogramų/kg dozė, toliau iki išrašymo iš ligoninės arba ne ilgiau kaip 18-24 valandas vaisto lašinta į veną).

Pirmasis greita injekcija į veną ir infuzija buvo pradėti tuo pat metu, iš karto prieš PKI procedūrą, antroji greita injekcija į veną suleista 10 minučių po pirmosios. Infuzijos greitis buvo 2,0 migrogramų/kg/min pacientams, kurių serumo kreatininas buvo ≤ 175 mikromolių/l arba 1,0 migrogramų/kg/min., kurių serumo kreatininas buvo > 175 -350 mikromolių/l.

Grupėje, kuri buvo gydoma eptifibatidu, beveik visi pacientai gėrė aspirino (99,7 %) ir 98,1 % vartojo tienopiridinų (95,4 % klopidoirelio ir 2,7 % tiklopidino). PKI dieną, prieš kateterizaciją, 53,2 % vartojo tienopiridinų (klopidoirelio 52,7 %; tiklopidino 0,5 %) dažniausiai maksimalią dozę (300 mg ar daugiau). Grupėje kuri vartojo placebą buvo panašiai (aspirino gėrė 99,7 %, klopidoirelio 95,9 %, tiklopidino 2,6 % pacientų).

ESPRIT tyrimo metu heparinas buvo vartojamas supaprastintu metodu: pradžioje iš karto suleidžiama 60 VV/kg dozė, kad AKL būtų 200-300 sekundžių. Pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo: mirtis (M), MI, skubi kraujagyslių revaskuliarizacija (SKR), pagerėjimas taikant antitrombozinį gydymą GP IIb/IIIa inhibitorių terapija (RT) per 48 randomizacijos valandas.

MI buvo nustatytas remiantis KK-MB laboratoriniais kriterijais. Šiai diagnozei nustatyti per 24 valandas po PKI procedūros, turėjo būti nustatytos bent dvi KK-MB vertės ≥ 3 kartus viršijančios ribą, todėl diagnozės patvirtinimas KAK buvo nebūtinas. MI galėjo būti nustatytas KAK sprendimu pagal tyrėjo pranešimą.

Pagrindinės vertinamosios baigties analizė (keturios mirties priežasčių grupės, MI, skubi kraujagyslių revaskuliarizacija (SKR) ir trombo išsivymas per 48 valandas) parodė 37 % santykinę ir 39 % absoliutų sumažėjimą eptifibatido grupėje (6,6 % atvejų, palyginti su 10,5 % atvejų, $p = 0,0015$). Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatas daugiausia priklausė nuo fermentinio MI, nustatyto pagal ankstyvą širdies fermentų padidėjimą po PKI (80 iš 92 MI-ų placebo grupėje ir 47 iš 56 MI-ų eptifibatido grupėje), atvejų sumažėjimo. Klinikinė tokio enziminių MI atvejų svarba iki šiol yra ginčytina.

Panašūs buvo ir 2 antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti per 30 dienų, (trys mirties priežasčių grupės, MI ir SKR, bei daug stipresnė mirties ir MI kombinacija).

Vertinamosios baigties dažnio sumažėjimas pacientams, vartojantiems eptifibatidą, buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje. Kad po to nauda būtų didesnė, per metus nepastebėta.

Kraujavimo laiko pailgėjimas

Eptifibatido injekcija į veną iš karto ir infuzijomis gali iki 5 kartų padidinti kraujavimo laiką. Šis padidėjimas yra laikinas, nutraukus infuziją, kraujavimo laikas sunormalėja maždaug per 6 (2-8) valandas. Jei vartojamas tik eptifibatidas, jis nedaro pastebimos įtakos protrombino laikui (PL) ar daliniam aktyvuotam tromboplastino laikui (aDTL).

EARLY-ACS tyrimas

EARLY ACS (angl. *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – ankstyvas glikoproteino IIb/IIIa slopinimas ūminio koronarinio sindromo be ST segmento pakilimo atveju) yra įprastinio eptifibatido vartojimo, palyginti su placebo (vėluojant laikinai vartoti eptifibatidą kateterizavimo laboratorijoje), kartu taikant antitrombozinį gydymą (acetilsalicilo rūgštimi (ASR), nefrakcionuotu heparinu (NFH), bivalirudinu, fondaparinuxu ar mažos molekulinės masės heparinu), tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta didelė ūminio koronarinio sindromo (ŪKS) be ST segmento pakilimo rizika. Praėjus 12-96 val. po tiriamojo vaistinio preparato pavartojimo, pacientams buvo taikyti invaziniai gydymo metodai. Pacientai galėjo būti gydomi vaistinėmis preparatais, jiems galėjo būti atlikta transplantato vainikinės arterijos šuntavimui [TVAS] operacija arba perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PKI). Kitaip nei

patvirtintas dozavimas ES, tyrimo metu prieš greitą infuziją buvo sušvirkšta dviguba tiriamojo vaistinio preparato dozė (antra dozė praėjus 10 minučių po pirmosios).

Ankstyvas eptifibatido paskyrimas šios didelės ŪKS be ST segmento pakilimo rizikos grupės pacientams, kuriems buvo taikytas optimalus gydymas, kuriems nebuvo taikyti invaziniai gydymo būdai, nelėmė statistškai reikšmingo jungtinės svarbiausios vertinamosios baigties (mirtingumas, miokardo infarktas (MI), *RI-UR* [angl. *Recurrent Ischemia Requiring Urgent Revascularization* – išemijos pasikartojimas, dėl kurio prireikė skubios revaskuliarizacijos procedūros], ir krešulių išstipimas per 96 valandas) sumažėjimo, palyginti su gydymo planais, pagal kuriuos buvo vėluojama laikinai vartoti eptifibatidą (9,3 % pacientų, kuriems eptifibatido skirta vartoti anksti, palyginti su 10,0% pacientų, kuriems eptifibatido buvo skirta laikinai vėluojant, šansų santykis = 0,920, 95 % PI = 0,802-1,055, $p = 0,234$). Sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO (angl. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* – visuotinai taikomi gydymo būdai vainikinių arterijų užsikimšimo atveju) pasireiškė nedažnai ir panašiu dažnumu abiejose grupėse (0,8 %). Vidutinio sunkumo ar sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO anksti įprastai vartojant eptifibatidą pasireiškė reikšmingai dažniau (7,4 %, palyginti su 5,0 % laikinai vėluojant skirti eptifibatido, $p < 0,001$). Pastebėti panašūs masyvaus kraujavimo, naudojant trombolizės sergant miokardo infarktu (TIMI) kraujavimo kriterijus, skirtumai (118 [2,5 %] anksti įprastai vartojant eptifibatidą, palyginti su 83 [1,8 %] laikinai vėluojant skirti eptifibatido, $p = 0,016$).

Statistiškai reikšmingo palankaus poveikio anksti įprastai vartojant eptifibatidą pacientų, kurie gydyti vaistiniaisiais preparatais arba vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu prieš PKI arba TVAŠ, pogrupyje nepastebėta.

Vėlesnė (angl. *post hoc*) EARLY ACS tyrimo duomenų apie rizikos ir naudos santykį sumažinus dozę pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, analizė yra negalutinė. Svarbiausios vertinamosios baigties reiškinų dažnis buvo 11,9 % pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 11,2 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti anksčiau įprastu būdu ($p = 0,81$). Laikinais atidėjus eptifibatido vartojimą, pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę reiškinų dažnis buvo 10 %, palyginti su 11,5 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę ($p = 0,61$). Didelis kraujavimas pagal TIMI pasireiškė 2,7 % pacientų, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 4,2 % pacientų, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti anksčiau įprastu būdu ($p = 0,36$). Laikinais atidėjus eptifibatido vartojimą, didelio kraujavimo pagal TIMI reiškinų pasireiškė 1,4 %, palyginti su 2,0 % pacientų, kurie vartojo atitinkamai mažesnę ir įprastą dozes ($p = 0,54$). Nebuvo jokių reikšmingų gausaus kraujavimo pagal GUSTO skirtumų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Eptifibatido farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozei, jei į veną iš karto suleidžiama 90-250 mikrogramų/kg dozė arba ji lašinama infuzijos būdu 0,5-3,0 mikrogramų/kg/min. greičiu.

Pasiskirstymas

Jei pacientams, sergantiems išemine širdies liga, vaisto lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. greičiu, plazmoje nusistovi 1,5-2,2 mikrogramų/ml vidutinė pastovi eptifibatido koncentracija. Tokią koncentraciją plazmoje galima greitai pasiekti, jei į veną iš karto suleidžiama 180 mikrogramų/kg dozė.

Biotransformacija

25 % eptifibatido jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Toje pačioje populiacijoje vaistinio preparato pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka apytikriai 2,5 valandos, plazmos klirensas yra 55-80 ml/kg/val. ir pasiskirstymo tūris apytikriai yra 185-260 ml/kg.

Eliminacija

Sveikiems žmonėms vaisto šalinimas per inkstus atitinka maždaug 50 % bendro organizmo klirensą; apie 50 % viso kiekio išsiskiria nepakitusia forma. Pacientams, kuriems yra vidutinis ar sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), eptifibatido klirensas sumažėja maždaug 50 % ir nusistovėjusi plazmos koncentracija padidėja maždaug dvigubai.

Oficialių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau populiacijos farmakokinetikos tyrimų metu farmakokinetinės eptifibatido ir tuo pat metu vartojamų medicininių preparatų: amlodipino, atenololio, kaptoprilio, atropino, cefazolino, diazepamo, digoksino, diltiazemo, difenhidramino, enalaprilio, fentanilio, furozemido, heparino, lidokaino, lizinoprilio, metoprololio, midazolamo, morfino, nitratų, nifedipino ir varfarino sąveikos nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikti toksikologiniai tyrimai su eptifibatu vartojant vienkartinę ir pakartotines dozes žiurkėms, triušiams ir beždžionėms, reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir triušiais, *in vitro* ir *in vivo* genetinio toksiškumo, dirginamojo poveikio, padidėjusio jautrumo ir antigeniškumo tyrimai. Nebuvo nustatytas joks nenumatytas šios farmakologinės medžiagos toksinis poveikis, panašūs duomenys buvo gauti klinikinių tyrimų metu, kai pagrindinis nepageidaujamas poveikis buvo kraujavimas. Eptifibatido genotoksinio poveikio nepastebėta.

Buvo atlikti teratogeniškumo tyrimai eptifibatidą lašinant į veną nuolatinės infuzijos būdu vaikingoms žiurkėms 72 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą) ir vaikingoms triušių patelėms 36 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą). Šie tyrimų duomenimis, eptifibatidas nesutrikdo vaisingumo bei nedaro žalos vaisiui. Reprodukcijos tyrimų su gyvūnų rūšimis, kurioms eptifibatidas sukelia panašų kaip žmogui farmakologinį poveikį, nėra, todėl esami tyrimai nėra tinkami vertinant eptifibatido toksiškumą reprodukcinei funkcijai (žr. 4.6 skyrių).

Ilgalaikių kancerogeninis eptifibatido poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Eptifibate Accord nesuderinamas su furozemidu.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl Eptifibate Accord negalima maišyti su kitais vaistinėmis preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 10 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu ir uždengtas nuplėšiamuoju aliuminio dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Fizinio ir cheminio suderinamumo tyrimai parodė, kad Eptifibatide Accord galima leisti į veną su atropino sulfatu, dobutaminu, heparinu, lidokainu, meperidinu, metoprololiu, midazolamu, morfinu, nitroglicerinu, audinių plazminogeno aktyvatoriumi ar verapamiliu. Eptifibatide Accord chemiškai ir fiziškai suderinamas su 0,9 % infuziniu natrio chlorido tirpalu ir su 5 % gliukozės Normosol R tirpalu, kuriame yra arba nėra kalio chlorido ne daugiau kaip 92 val., jei laikoma 20-25°C. Tikslią sudėtį žr. Normosol R tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Prieš vartojimą reikia patikrinti flakono turinį. Vartoti draudžiama, jei yra kokių nors pakitimų ar spalvos pokyčių. Vartojimo metu Eptifibatide Accord tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina. Po atidarymo nesuvartoto vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1065/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMODATA

Registravimo data: 2016 m. sausio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. Rugsėjo 30 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eptifibate Accord 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas
eptifibatidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 0,75 mg eptifibatido.

Viename 100 ml flakone yra 75 mg eptifibatido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

Vienas 100 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISRTACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1065/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija :

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ 100 ml flakonui****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 100 ml flakone yra 75 mg eptifibatido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1065/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekcinis tirpalas
eptifibatidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 2 mg eptifibatido.

Viename 10 ml flakone yra 20 mg eptifibatido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Vienas 10 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1065/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ 10 ml flakonui****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekcinis tirpalas
eptifibatidas

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas eptifibatidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eptifibatide Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eptifibatide Accord
3. Kaip vartoti Eptifibatide Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eptifibatide Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eptifibatide Accord ir kam jis vartojamas

Eptifibatide Accord slopina trombocitų agregaciją. Tai reiškia, kad jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Vaistas skirtas vartoti suaugusiems, kuriems yra sunkus širdies vainikinių kraujagyslių nepakankamumas, pasireiškiantis spontanišku tik ką buvusiu krūtinės skausmu su elektrokardiografiniais ar biologiniais pokyčiais. Paprastai šis vaistas vartojamas kartu su aspirinu ir nefrakcionuotu heparinu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija eptifibatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums neseniai buvo kraujavimas iš skrandžio, žarnyno, šlapimo pūslės ar kitų organų, pavyzdžiui, jei pastebėjote kraujo savo išmatose ar šlapime (išskyrus menstruacinį kraujavimą) per pastarąsias 30 dienų;
- jeigu Jums per pastarąsias 30 dienų buvo išeminis ar hemoraginis insultas (taip pat informuokite savo gydytoją, jei kada nors buvo insultas);
- jeigu Jums buvo smegenų auglys ar kitas sutrikimas, kuris galėjo paveikti smegenų kraujagysles;
- jeigu Jums per 6 pastarąsias savaites buvo atlikta sudėtinga operacija ar patyrėte sunkią traumą;
- jeigu Jūs turite ar turėjote problemų dėl kraujavimo;
- jeigu Jums yra ar buvo sutrikęs kraujo krešėjimas arba kraujyje yra per mažai trombocitų;
- jeigu Jums yra ar buvo sunki hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- jeigu Jūs turite ar turėjote rimtų problemų dėl inkstų ar kepenų;
- jeigu Jūs gydomas kitu vaistu, kuris priklauso tai pačiai grupei, kaip Eptifibatide Accord.

Jeigu buvo bet kuri iš išvardytų būklių, pasakykite gydytojui. Jeigu kyla kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Eptifibatide Accord rekomenduojamas vartoti tik suaugusiems, hospitalizuotiems pacientams, besigydančioms širdies ligų skyriuje.

- Prieš gydymą ir gydymo Eptifibatide Accord metu, norint išvengti netikėto kraujavimo galimybės, jums bus tikrinamas kraujas.
- Eptifibatide Accord vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams netinka.
- Eptifibatide Accord vartojimo metu, jūs būsite atidžiai tikrinamas, kad neatsirastų neįprastas ar netikėtas kraujavimas.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Eptifibatide Accord.

Kiti vaistai ir Eptifibatide Accord

Norint išvengti tarpusavio sąveikos su kitais vaistais, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Ypač, jei vartojami:

- kraujo skiedikliai (geriamieji antikoagulantai) ar
- vaistai nuo kraujo krešėjimo, įskaitant varfariną, dipiridamolį, tiklopidiną, aspiriną (išskyrus tuos, kurie gali būti vartojami kaip gydymo Eptifibatide Accord dalis).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Eptifibatide Accord paprastai nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite savo gydytojui. Gydytojas įvertins gydymo šiuo vaistu nėštumo metu naudos ir rizikos vaisiui santykį.

Jeigu žindote, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Eptifibatide Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto viename flakone yra 172 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 8,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord injekcija sušvirkščiama tiesiai į veną, toliau gydymą tęsiant infuzija (lašelinio tirpalu). Paskirta dozė priklauso nuo jūsų kūno masės. Rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti į veną iš karto, yra 180 mikrogramų/kg, toliau vaisto lašinama į veną 2 mikrogramų/kg/min. greičiu ne ilgiau kaip 72 valandas. Jei sergate inkstų liga, infuzijos dozę reikia sumažinti iki 1 mikrogramų/kg/min.

Jei Eptifibatide Accord terapijos metu atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), infuzija gali trukti net 96 valandas.

Jums taip pat bus duodama aspirino ir heparino (jei nėra kontraindikacija Jūsų atveju).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- nedidelis ar stiprus kraujavimas (pvz., pasirodyti kraujas šlapime ar išmatose, vėmimas krauju ar kraujavimas po chirurginių operacijų);
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

- venų uždegimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis.

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių:

- sunkus kraujavimas (pvz., kraujavimas į pilvo ertmę, į smegenis, į plaučius);
- mirtinas nukraujavimas;
- labai sumažėti trombocitų (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- odos bėrimas (dilgėlinė);
- staigi ir sunki alerginė reakcija.

Jei pastebėjote bet kokių kraujavimo požymių, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Labai retais atvejais kraujavimas gali būti stiprus ir netgi mirtinas. Kad taip neįvyktų, reikalingos saugumo priemonės, įskaitant kraujo tyrimą bei kruopštų stebėjimą, kurias suteiks Jus prižiūrintys sveikatos specialistai.

Jei Jums atsirado sunki alerginė reakcija ar dilgėlinė, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, galintys atsirasti pacientams, kuriems reikalingas šis gydymas, tokie kaip nereguliarus širdies plakimas, mažas kraujospūdis ar širdies sustojimas, priklauso nuo pagrindinės ligos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eptifibatide Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vartojimo metu Eptifibatide Accord tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina.

Prieš vartojant, patikrinkite flakono turinį.

Atsiradus kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių, Eptifibatide Accord vartoti negalima.

Nesuvartoto vaisto likučiai atidarius flakoną turi būti išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eptifibatide Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eptifibatidas.
Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 0,75 mg eptifibatido. Viename 100 ml infuzinio tirpalo flakone yra 75 mg eptifibatido.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Eptifibatide Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas: 100 ml flakonas, pakuotėje yra vienas flakonas.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: skaidrus bespalvis tirpalas 100 ml stikliniame flakone, užkimštame butilo gumos kamščiu ir užsandarintu nuplėšiamu aliuminio uždoriu.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekcinis tirpalas eptifibatidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eptifibatide Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eptifibatide Accord
3. Kaip vartoti Eptifibatide Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eptifibatide Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eptifibatide Accord ir kam jis vartojamas

Eptifibatide Accord slopina trombocitų agregaciją. Tai reiškia, kad jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Vaistas skirtas vartoti suaugusiems, kuriems yra sunkus širdies vainikinių kraujagyslių nepakankamumas, pasireiškiantis spontaniniu tik ką buvusiu krūtinės skausmu su elektrokardiografiniais ar biologiniais pokyčiais. Paprastai šis vaistas vartojamas kartu su aspirinu ir nefrakcionuotu heparinu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija eptifibatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums neseniai buvo kraujavimas iš skrandžio, žarnyno, šlapimo pūslės ar kitų organų, pavyzdžiui, jei pastebėjote kraujo savo išmatose ar šlapime (išskyrus menstruacinį kraujavimą) per pastarąsias 30 dienų;
- jeigu Jums per pastarąsias 30 dienų buvo išeminis ar hemoraginis insultas (taip pat informuokite savo gydytoją, jei kada nors buvo insultas);
- jeigu Jums buvo smegenų auglys ar kitas sutrikimas, kuris galėjo paveikti smegenų kraujagysles;
- jeigu Jums per 6 pastarąsias savaites buvo atlikta sudėtinga operacija ar patyrėte sunkią traumą;
- jeigu Jūs turite ar turėjote problemų dėl kraujavimo;
- jeigu Jums yra ar buvo sutrikęs kraujo krešėjimas arba kraujyje yra per mažai trombocitų;
- jeigu Jums yra ar buvo sunki hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- jeigu Jūs turite ar turėjote rimtų problemų dėl inkstų ar kepenų;
- jeigu Jūs gydomas kitu vaistu, kuris priklauso tai pačiai grupei, kaip Eptifibatide Accord.

Jeigu buvo bet kuri iš išvardytų būklių, pasakykite gydytojui. Jeigu kyla kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Eptifibatide Accord rekomenduojamas vartoti tik suaugusiems, hospitalizuotiems pacientams, besigydančioms širdies ligų skyriuje.
- Prieš gydymą ir gydymo Eptifibatide Accord metu, norint išvengti netikėto kraujavimo galimybės, jums bus tikrinamas kraujas.
- Eptifibatide Accord vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams netinka.
- Eptifibatide Accord vartojimo metu, jūs būsite atidžiai tikrinamas, kad neatsirastų neįprastas ar netikėtas kraujavimas.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Eptifibatide Accord.

Kiti vaistai ir Eptifibatide Accord

Norint išvengti tarpusavio sąveikos su kitais vaistais, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Ypač, jei vartojami:

- kraujo skiedikliai (geriamieji antikoagulantai) ar
- vaistai nuo kraujo krešėjimo, įskaitant varfariną, dipiridamolį, tiklopidiną, aspiriną (išskyrus tuos, kurie gali būti vartojami kaip gydymo Eptifibatide Accord dalis).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Eptifibatide Accord paprastai nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite savo gydytojui. Gydytojas įvertins gydymo šiuo vaistu nėštumo metu naudos ir rizikos vaisiui santykį.

Jeigu žindote, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Eptifibatide Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto viename flakone yra 34,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,7 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord injekcija sušvirkščiama tiesiai į veną, toliau gydymą tęsiant infuzija (lašelinio tirpalu). Paskirta dozė priklauso nuo jūsų kūno masės. Rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti į veną iš karto, yra 180 mikrogramų/kg, toliau vaisto lašinama į veną 2 mikrogramų/kg/min. greičiu ne ilgiau kaip 72 valandas. Jei sergate inkstų liga, infuzijos dozę reikia sumažinti iki 1 mikrogramų/kg/min.

Jei Eptifibatide Accord terapijos metu atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), infuzija gali trukti net 96 valandas.

Jums taip pat bus duodama aspirino ir heparino (jei nėra kontraindikacija Jūsų atveju).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių

- nedidelis ar stiprus kraujavimas (pvz., pasirodyti kraujas šlapime ar išmatose, vėmimas krauju ar kraujavimas po chirurginių operacijų);
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- venų uždegimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis.

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių:

- sunkus kraujavimas (pvz., kraujavimas į pilvo ertmę, į smegenis, į plaučius);
- mirtinas nukraujavimas;
- labai sumažėti trombocitų (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- odos bėrimas (dilgėlinė);
- staigi ir sunki alerginė reakcija.

Jei pastebėjote bet kokių kraujavimo požymių, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Labai retais atvejais kraujavimas gali būti stiprus ir netgi mirtinas. Kad taip neįvyktų, reikalingos saugumo priemonės, įskaitant kraujo tyrimą bei kruopštų stebėjimą, kurias suteiks Jus prižiūrintys sveikatos specialistai.

Jei Jums atsirado sunki alerginė reakcija ar dilgėlinė, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, galintys atsirasti pacientams, kuriems reikalingas šis gydymas, tokie kaip nereguliarus širdies plakimas, mažas kraujospūdis ar širdies sustojimas, priklauso nuo pagrindinės ligos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eptifibatide Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vartojimo metu Eptifibatide Accord tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina.

Prieš vartojant, patikrinkite flakono turinį.

Atsiradus kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių, Eptifibatide Accord vartoti negalima.

Nesuvartoto vaisto likučiai atidarius flakoną turi būti išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eptifibatide Accord sudėtis

– Veiklioji medžiaga yra eptifibatidas.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 2 mg eptifibatido. Viename 10 ml injekcinio tirpalo flakone yra 20 mg eptifibatido.

– Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Eptifibatide Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekcinis tirpalas: 10 ml flakonas, pakuotėje yra vienas flakonas.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: skaidrus bespalvis tirpalas 10 ml stikliniame flakone, užkimštame butilo gumos kamščiu ir užsandarintu nuplėšiamu aliuminio uždoriu.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>