

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 0,75 mg eptifibatīda (*eptifibatide*).

Viens 100 ml flakons šķīduma infūzijām satur 75 mg eptifibatīda.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 172 mg (7,5 mmol) nātrija

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Eptifibatide Accord paredzēts lietot kopā ar acetilsalicilskābi un nefrakcionētu heparīnu.

Eptifibatide Accord paredzēts agrīna miokarda infarkta profilaksei pieaugušajiem ar nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu bez Q zoba, kam pēdējā sāpju lēkme krūškurvī radusies iepriekšējo 24 stundu laikā vai kam ir pārmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) un/vai paaugstināts sirds enzīmu līmenis.

Lielāks Eptifibatide Accord terapijas guvums gaidāms pacientiem, kam ir liels miokarda infarkta risks pirmajās 3-4 dienās pēc akūtas stenokardijas simptomu rašanās vai kam veic agrīnu PTCA (Perkutānu transluminālu koronāru angioplastiju) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Zāles paredzētas tikai lietošanai slimnīcā. Tas jāievada ārstam-speciālistam, kam ir pieredze akūtu koronāru sindromu ārstēšanā.

Eptifibatide Accord šķīdums infūzijām jālieto papildus Eptifibatide Accord šķīdumam injekcijām.

Ieteicams vienlaikus lietot heparīnu, ja vien tas nav kontrindicēts tādu iemeslu dēļ kā trombocitopēnija anamnēzē, kas saistīta ar heparīna lietošanu (skatīt 'Heparīna lietošana', 4.4. apakšpunkts). Eptifibatide Accord paredzēts arī lietošanai vienlaikus ar acetilsalicilskābi, kas ietilpst standarta terapijā pacientiem ar akūtiem koronāriem sindromiem, ja vien tā lietošana nav kontrindicēta.

Devas

Pieaugušajiem (≥ 18 gadu veciem) ar nestabilu stenokardiju (NS) un miokarda infarktu bez Q zoba (MibQ)

Ieteicamā deva ir 180 mikrogrami/kg intravenozas *bolus* injekcijas veidā, ievadot to cik iespējams ātri pēc diagnozes uzstādīšanas; tai seko ilgstoša infūzija ar 2 mikrogramiem/kg/minūtē līdz 72 stundām ilgi vai līdz koronārās artērijas šuntēšanai (KAŠ) vai izrakstīšanai no slimnīcas (atkarībā no tā, kas notiek vispirms). Ja eptifibatīda terapijas laikā tiek veikta perkutāna koronāra iejaukšanās (PKI), infūziju turpina ievadīt vēl 20–24 stundas pēc PKI, lai kopējais maksimālais terapijas ilgums būtu 96 stundas.

Neatliekama vai daļēji plānota operācija

Ja pacientam nepieciešama neatliekama vai steidzama sirds operācija eptifibatīda terapijas laikā, infūziju nekavējoties pārtrauc. Ja pacientam nepieciešama daļēji plānota operācija, pārtrauciet eptifibatīda infūziju atbilstošā brīdī, lai trombocītu darbība pagūtu atjaunoties normas robežās.

Aknu darbības traucējumi

Pieredze par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ļoti maza. Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kam iespējami asinsreces traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu, protrombīna laiks). Tās ir kontrindicētas pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 - 50 ml/min) jāievada 180 mikrogrami/kg intravenozi *bolus* veidā, pēc tam ilgstošā infūzijā visu terapijas laiku ievada devu 1,0 mikrogrami/kg/min. Šis ieteikums pamatojas uz farmakodinamikas un farmakokinētikas datiem. Tomēr pieejamie klīniskie pierādījumi nevar apstiprināt, ka šāda devas maiņa sniedz pastāvīgu ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eptifibatīda drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav noteikts pieejamo datu trūkuma dēļ.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Eptifibatide Accord nedrīkst lietot pacientiem, kam ir:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- apstiprināta asiņošana no gastrointestinālā trakta, masīva asiņošana no uroģenitālā trakta vai cita veida akūta patoloģiska asiņošana 30 dienu laikā pirms terapijas;
- insults iepriekšējo 30 dienu laikā vai hemorāģisks insults anamnēzē;
- zināms no anamnēzes par intrakraniālu slimību (jaunveidojumu, arteriāli venozu malformāciju vai aneirismu);
- plaša ķirurģiska iejaukšanās vai smaga trauma pēdējo 6 nedēļu laikā;
- anamnēzē hemorāģiska diatēze.
- trombocitopēnija ($< 100\,000$ trombocīti/mm³);
- protrombīna laiks ir 1,2 reizes lielāks par normu vai Starptautiska normalizēta protrombīna attiecība (*International Normalized Ratio* - INR) $\geq 2,0$;
- smaga hipertensija (sistoliskais asinsspiediens > 200 mm Hg vai diastoliskais asinsspiediens > 110 mm Hg, saņemot antihipertensīvu terapiju).
- smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai atkarība no nieru dialīzes
- klīniski nozīmīgi aknu darbības traucējumi.
- cita parenterāla glikoproteīna (GP) IIb/IIIa inhibitora vienlaikus lietošana vai plānota terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana

Eptifibatide Accord ir antitrombotisks līdzeklis, kas darbojas, kavējot trombocītu agregāciju; tādēļ terapijas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas asiņošanas pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm, gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar mazu ķermeņa masu vai ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $> 30 - < 50$ ml/min) var būt palielināts asiņošanas risks. Asiņošanas iespējas dēļ šie pacienti rūpīgi jānovēro.

Paaugstinātu asiņošanas risku var novērot arī pacientiem, kuriem eptifibatīds tiek ievadīts agri (piemēram, uzreiz pēc diagnozes noteikšanas), salīdzinot ar saņemšanu tieši pirms PKI, kā novērots *Early ACS* pētījumā. Atšķirībā no ES apstiprinātajām devām, visi pacienti šajā pētījumā saņēma dubultu bolusa devu pirms infūzijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kam tiek veiktas perkutānas arteriālas procedūras, asiņošana biežāk rodas ievadīšanas vietā artērijā. Visas iespējamās asiņošanas vietas (piemēram, katetra ievadīšanas vietas, arteriālas, venozas punkcijas vai adatas dūriena vietas, amputācijas vietas; gastrointestinālais un uroģenitālais trakts) rūpīgi jānovēro. Rūpīgi jāapsver arī citas iespējamās asiņošanas vietas, piemēram, centrālā un perifēriskā nervu sistēma un retroperitoneālais dobums.

Tā kā Eptifibatide Accord kavē trombocītu agregāciju, jāievēro piesardzība, to lietojot vienlaikus ar citām zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, tiklopidīnu, klopidoģrelu, trombolītiskiem līdzekļiem, perorāliem antikoagulantiem, dekstrāna šķīdumu, adenoīnu, sulfīnpirazonu, prostaciklīnu, nesteroidāliem pretiekaisuma līdzekļiem vai dipiridamolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav pieredzes par eptifibatīda un zemas molekulmasas heparīnu lietošanu.

Nav pietiekamas pieredzes par eptifibatīda terapiju pacientiem, kam ir vispārīgas trombolītisko līdzekļu lietošanas indikācijas (piemēram, akūts transmurāls miokarda infarkts ar jauniem patoloģiskiem Q zobiem vai ST segmenta pacelumiem vai Hiss kūlīša kreisās kājiņas blokāde EKG). Tādēļ Eptifibatide Accord lietošana šajos gadījumos nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eptifibatide Accord infūzija nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas stāvoklis, kura ārstēšanai nepieciešama trombolītiska terapija, vai ja pacientam nekavējoties jāveic KAS operācija vai nepieciešams intraaortāls balona sūknis.

Ja rodas nopietna asiņošana, ko neizdodas apstādināt ar spiedošu pārsēju, nekavējoties jāpārtrauc Eptifibatide Accord infūzija, kā arī jebkura nefrakcionēta heparīna vienlaikus lietošana.

Arteriālas procedūras

Eptifibatīda terapijas laikā stipri palielinās asins tecēšanas laiks, īpaši augšstilba artērijas apvidū, kur tiek ievadītas katetra slūžas. Ievērojiet piesardzību, lai tiktu caurdurta tikai augšstilba artērijas priekšējā siena. Arteriālā katetra slūžas var izņemt, kad asinsreces atjaunojusies normas robežās (piemēram, ja aktivētais recēšanas laiks (*activated clotting time* – ACT) ir mazāks par 180 sekundēm (parasti 2–6 stundas pēc heparīna ievadīšanas pārtraukšanas). Pēc katetra slūžu izņemšanas jānodrošina rūpīga hemostāze, cieši novērojot pacientu.

Trombocitopēnija un imunogenitāte, kas saistīta ar GP IIb/IIIa inhibitoriem

Eptifibatide Accord kavē trombocītu agregāciju, taču neietekmē trombocītu dzīvotspēju. Klīniskos pētījumos pierādīts, ka trombocitopēnijas rašanās biežums bija neliels un līdzīgs pacientiem, ko ārstēja ar eptifibatīdu un placebo. Eptifibatīda lietošanas laikā pēcreģistrācijas periodā tika novērota trombocitopēnija, tai skaitā arī akūta smagas pakāpes trombocitopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vai nu imūni un/vai neimūni mediēts mehānisms, ar ko eptifibatīds varētu izraisīt trombocitopēniju, nav pilnībā izprasts. Taču ārstēšana ar eptifibatīdu bija saistīta ar antivielām, kas atpazīst eptifibatīda aizņemtu GPIIb/IIIa, liecinot par imūni mediētu darbības mehānismu. Trombocitopēniju, kas rodas

pēc pirmās GPIIb/IIIa inhibitora iedarbības reizes, var izskaidrot ar faktu, ka antivielas dažiem veseliem indivīdiem ir dabiski sastopamas.

Tā kā gan atkārtota jebkāda GP IIb/IIIa liganda mimētiska līdzekļa (piemēram, abciksimaba vai eptifibatīda) iedarbība, gan pirmā GP IIb/IIIa inhibitora iedarbības reize var būt saistīta ar imūni mediētu trombocitopēnisku atbildes reakciju, pacients ir jāuzrauga, t. i., jākontrolē trombocītu skaits pirms ārstēšanas, 6 stundu laikā pēc ievadīšanas un vismaz reizi dienā pēc tam, kamēr tiek veikta terapija, kā arī nekavējoties, ja parādās klīniskās pazīmes, kas liecina par negaidītu noslieci uz asiņošanu.

Ja tiek apstiprināta trombocītu skaita mazināšanās līdz $< 100\,000/\text{mm}^3$ vai konstatē akūtu, izteiktu trombocitopēniju, nekavējoties jāapsver visu to zāļu, kurām ir zināma vai iespējama trombocitopēniska ietekme, piemēram, eptifibatīda, heparīna un klopidoģrela, lietošanas pārtraukšana. Lēmums par trombocītu transfūzijas pielietošanu jāpieņem ņemot vērā katra individuāla gadījuma klīnisko novērtējumu.

Par eptifibatīda lietošanu pacientiem, kuriem iepriekš citi parenterāli ievadīti GP IIb/IIIa inhibitori ir izraisījuši imūni mediētu trombocitopēniju, datu nav. Tāpēc eptifibatīdu nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem GP IIb/IIIa inhibitori, arī eptifibatīds, iepriekš izraisījuši imūni mediētu trombocitopēniju.

Heparīna lietošana

Heparīna lietošana ir ieteicama, ja vien nav kontrindikāciju (piemēram, anamnēzē heparīna izraisīta trombocitopēnija).

NS/MibQ: pacientiem, kas sver ≥ 70 kg, ieteicamā deva ievadīšanai *bolus* veidā ir 5 000 vienību, kam seko pastāvīga intravenoza infūzija ar 1 000 vienībām stundā. Ja pacients sver < 70 kg, ieteicamā *bolus* deva ir 60 vienību/kg, kam seko infūzija ar 12 vienībām/kg stundā. Jākontrolē aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time* - aPPT), lai to uzturētu 50–70 sekunžu robežās; ja tas pārsniedz 70 sekundes, var palielināties asiņošanas risks.

Ja pacientiem ar NS/MibQ tiek veikts PKI, jānovēro aktivētais recēšanas laiks (ACT), lai to uzturētu 300–350 sekunžu robežās. Ja ACT pārsniedz 300 sekundes, pārtrauciet lietot heparīnu; nelietojiet to, līdz ACT nav mazāks par 300 sekundēm.

Laboratorisko rezultātu novērošana

Lai noteiktu, vai nav hemostāzes traucējumu, pirms Eptifibatide Accord infūzijas ieteicams veikt šādus laboratoriskos izmeklējumus: protrombīna laiku (*prothrombin time* -PT) un aPTT, kreatinīna koncentrāciju serumā, trombocītu skaitu, hemoglobīnu un hematokrītu. Hemoglobīns, hematokrīts un trombocītu skaits jākontrolē arī 6 stundu laikā pēc terapijas sākšanas un terapijas laikā vismaz reizi dienā (vai biežāk, ja redzama izteikta mazināšanās). Ja trombocītu skaits kļūst mazāks par $100\,000/\text{m}^3$, nepieciešams atkārtoti noteikt trombocītu skaitu, lai izslēgtu pseidotrombocitopēniju. Pārtrauciet lietot nefrakcionētu heparīnu. Pacientiem, kam tiek veikta PKI, jānosaka arī ACT.

Nātrijs

Šīs zāles satur 172 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 8,6% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varfarīns un dipiridamols

Eptifibatīds nepalielināja masīvas un nelielas asiņošanas risku, ja to lietoja vienlaikus ar varfarīnu un dipiridamolu. Pacientiem, ko ārstēja ar eptifibatīdu un kam protrombīna laiks (PT) bija $> 14,5$ sekundes, vienlaikus varfarīna lietošana nepalielināja asiņošanas risku.

Eptifibatīds un trombolītiskie līdzekļi

Nav pietiekami daudz datu par eptifibatīda lietošanu pacientiem, kas lieto trombolītiskos līdzekļus. Pētījumā par PKI vai akūtu miokarda infarktu netika pierādīts, ka eptifibatīds palielina masīvas vai nelielas asiņošanas risku saistībā ar audu plazminogēna aktivētāju. Pētījumā par akūtu miokarda infarktu lietojot eptifibatīdu kopā ar streptokināzi, asiņošanas risks palielinājās. Akūta miokarda infarkta (ar ST pacēlumu) pētījumā samazinātas devas tenekteplāzes un eptifibatīda kombinācijas vienlaikus lietošana ievērojami palielināja gan nelielas, gan nopietnas asiņošanas risku, salīdzinot ar placebo un eptifibatīda lietošanu.

Pētījumā par akūtu miokarda infarktu, kurā piedalījās 181 pacients, eptifibatīds tika lietots (terapijas shēmās ar *bolus* injekcijas devām līdz 180 mikrogrami/kg, kam sekoja infūzija ar 2 mikrogramiem/kg/min līdz 72 stundas ilgi) vienlaikus ar streptokināzi (1,5 miljoni vienību 60 minūšu laikā). Pētījumos ievadot infūzijas ar lielāko ātrumu (1,3 mikrogrami/kg/min un 2,0 mikrogrami/kg/min), eptifibatīds biežāk izraisīja asiņošanu un asins pārliešanas nepieciešamību, salīdzinot ar streptokināzi monoterapijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par eptifibatīda lietošanu grūtniecēm.

Lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību, pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Eptifibatide Accord grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eptifibatīds izdalās cilvēkam mātes pienā. Terapijas laikā ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem par zāļu vielas eptifibatīda ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav būtiska, jo Eptifibatide Accord paredzēts lietot tikai hospitalizētiem pacientiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lielāka daļa nevēlamo blakusparādību, kas radās ar eptifibatīdu ārstētiem pacientiem, parasti bija saistītas ar asiņošanu vai kardiovaskulāriem notikumiem, kas bieži rodas šai pacientu grupai.

Klīniskie pētījumi

Datu avoti, kas tika izmantoti blakusparādību sastopamības biežuma raksturošanai, bija divi III fāzes klīniskie pētījumi (PURSUIT un ESPRIT). Šie pētījumi īsumā aprakstīti tālāk.

PURSUIT: tas bija randomizēts, dubultmaskēts eptifibatīda efektivitātes un lietošanas drošuma novērtējums, salīdzinot ar placebo, mirstības un miokarda (re)infarkta mazināšanā pacientiem ar nestabilu stenokardiju un miokarda infarktu bez Q zoba.

ESPRIT: tas bija dubultmaskēts, daudzcentru, randomizēts, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums eptifibatīda terapijas drošuma un efektivitātes novērtēšanai pacientiem, kuriem plānots veikt plānveida perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) ar stenta implantāciju.

PURSUIT pētījumā ar asiņošanu saistīti un ar asiņošanu nesaistīti notikumi tika apkopoti no izrakstīšanās brīža no slimnīcas līdz 30. dienas vizītei. ESPRIT pētījumā par notikumiem, kas saistīti ar asiņošanu, ziņoja pēc 48 stundām un par notikumiem, kas nav saistīti ar asiņošanu, ziņoja pēc 30 dienām. Masīvas un nelielas asiņošanas notikumu sastopamības raksturošanai gan PURSUIT, gan ESPRIT pētījumā tika izmantoti trombolīzes miokarda infarkta gadījumā (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*; TIMI) asiņošanas kritēriji, taču PURSUIT dati tika apkopoti par 30 dienām, bet ESPRIT dati bija tikai par notikumiem 48 stundu laikā vai līdz izrakstīšanās brīdim no slimnīcas – atkarībā no tā, kas notika agrāk.

Nevēlamās blakusparādības norādītas pēc orgānu sistēmas klases un sastopamības biežuma. Sastopamības biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Šis ir absolūtais ziņotais sastopamības biežums, neņemot vērā placebo raksturlielumus. Ja par kādu konkrētu blakusparādību dati bija pieejami gan no PURSUIT, gan ESPRIT, blakusparādības sastopamības biežuma iedalījumam tika izmantots lielākais ziņotais sastopamības biežums.

Jāņem vērā, ka visām blakusparādībām nav noskaidrota cēloniskā sakarība.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Asiņošana (masīva un neliela asiņošana, arī ievadīšanas vietā augšstilba artērijā, saistīta ar KAŠ, gastrointestināla, uroģenitāla, retroperitoneāla, intrakraniāla, hematēmēze, hematūrija, orāla/orofaringeāla, pazemināts hemoglobīna līmenis/hematokrīts un cita veida).
Retāk	Trombocitopēnija.
Nervu sistēmas traucējumi	
Retāk	Cerebrāla išēmija.
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirdsdarbības apstāšanās, kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Šoks, hipotensija, flebīts.

Sirdsdarbības apstāšanās, sastrēguma sirds mazspēja, priekškambaru fibrilācija, hipotensija un šoks, kas PURSUIT pētījumā bija bieži ziņotas blakusparādības, bija ar pamatslimību saistīti traucējumi.

Eptifibatīda lietošana ir saistīta ar masīvu un nelielu asiņošanas gadījumu, kas klasificēti pēc TIMI pētījumu grupas kritērijiem, skaita palielināšanos. Lietojot ieteikto terapeitisko devu, kā tika darīts PURSUIT pētījumā, kurā piedalījās gandrīz 11 000 pacientu, asiņošana bija biežāk vērojama komplikācija eptifibatīda terapijas laikā. Visbiežāk asiņošana bija saistīta ar invazīvām procedūrām sirdī (ar koronārās artērijas šuntēšanu (KAŠ) saistītas vai ievadīšanas vietā augšstilba artērijā).

Neliela asiņošana PURSUIT pētījumā tika definēta kā spontāna makrohematūrija, spontāna hematēmēze, konstatēts asiņu zudums ar hemoglobīna pazemināšanos par vairāk nekā 3 g/dl vai hemoglobīna pazemināšanās par vairāk nekā 4 g/dl, ja netiek atklāta asiņošanas vieta. Ārstēšanas laikā ar eptifibatīdu šajā pētījumā neliela asiņošana bija ļoti bieži vērojama komplikācija ($>1/10$ jeb 13,1% ar eptifibatīdu pret 7,6% ar placebo). Asiņošanas notikumi biežāk bija pacientiem, kuri vienlaikus saņēma heparīnu, veicot PKI, kad ACL pārsniedza 350 sekundes (skatīt 4.4. apakšpunktu, Heparīna lietošana).

Masīva asiņošana PURSUIT pētījumā tika definēta vai nu kā intrakraniāla asiņošana, vai hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās par vairāk nekā 5 g/dl. Masīvu asiņošanu arī novēroja ļoti bieži un eptifibatīda lietošanas gadījumā PURSUIT pētījumā par to ziņoja biežāk nekā placebo lietošanas gadījumā ($\geq 1/10$ jeb 10,8% pret 9,3%), bet vairumam pacientu, kuriem netika veikta KAŠ 30 dienu laikā pirms iekļaušanas pētījumā, tā radās reti. Pacientiem, kuriem tika veikta KAŠ, eptifibatīds nepalielināja asiņošanas biežumu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Pacientu

apakšgrupā, kuriem tika veikta PKI, masīvu asiņošanu novēroja bieži – 9,7% ar eptifibatīdu ārstēto pacientu pret 4,6% ar placebo ārstēto pacientu.

Smagas vai dzīvību apdraudošas asiņošanas notikumu sastopamība eptifibatīda lietošanas gadījumā bija 1,9%, salīdzinot ar 1,1%, lietojot placebo. Ārstēšana ar eptifibatīdu nedaudz palielināja nepieciešamību pēc asiņu pārlišanas (11,8% pret 9,3%, lietojot placebo).

Pārmaiņas ārstēšanas laikā ar eptifibatīdu izraisa tā zināmā farmakoloģiskā iedarbība, t.i., trombocītu agregācijas inhibīcija. Tāpēc ar asiņošanu saistīto laboratorisko raksturlielumu (piemēram, asinstecees laika) pārmaiņas rodas bieži, un tās ir paredzamas. Netika novērotas šķietamas aknu funkcionālo raksturlielumu (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes) vai nieru funkcionālo raksturlielumu (seruma kreatinīna, atlieku slāpekļa) atšķirības pacientiem, kuri tika ārstēti ar eptifibatīdu, un tiem, kuri tika ārstēti ar placebo.

Pēcregistrācijas pieredze

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Letāla asiņošana (vairumā gadījumu bija centrālās un perifērās nervu sistēmas traucējumi: cerebrāla vai intrakraniāla asiņošana); plaušu asiņošana, akūta izteikta trombocitopēnija, hematoma.
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Anafilaktiskas reakcijas.
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti reti	Izsitumi, traucējumi ievadīšanas vietā, piemēram, nātrene.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par eptifibatīda pārdozēšanu cilvēkam ir ļoti maza. Pēc nejaušas lielu devu ievadīšanas *bolus* veidā, straujas infūzijas, par ko ziņots kā par pārdozēšanu, vai lielām kumulatīvām devām netika novērota smagu nevēlamu blakusparādību rašanās. PURSUIT pētījumā 9 pacienti saņēma *bolus* un/vai infūzijas devu, kas divreiz pārsniedza ieteicamo devu, vai kam pētnieks noteica pārdozēšanu. Nevienam no šiem pacientiem neradās pārmērīga asiņošana, lai gan vienam pacientam pēc KAŠ operācijas novēroja vidēji smagu asiņošanu. Īpaši jāatzīmē, ka nevienam no pacientiem neradās intrakraniāla asiņošana.

Teorētiski iespējams, ka eptifibatīda pārdozēšana varētu izraisīt asiņošanu. Īsā eliminācijas pusperioda un ātrā klīrensa dēļ eptifibatīda darbību var viegli pārtraukt pēc infūzijas pārtraukšanas. Tādēļ, lai gan eptifibatīdu var izvadīt ar dialīzi, nav domājams, ka tā nepieciešama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antitrombotisks līdzeklis (trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu), ATĶ kods: B01AC16.

Darbības mehānisms

Eptifibatīds – sintētisks ciklisks heptapeptīds, kas satur sešas aminoskābes, to vidū vienu cisteīnamīdu un vienu merkaptopropionila (dezaminocisteīnīl) atlikumu – ir trombocītu agregācijas inhibitors un pieder pie RGD (arginīna-glicīna-aspartāta) mimētisku līdzekļu grupas.

Eptifibatīds atgriezeniski inhibē trombocītu agregāciju, novēršot fibrinogēna, fon Villenbranda faktora un citu adhezīvu ligandu saistīšanos pie glikoproteīna (GP) IIb/IIIa receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eptifibatīds inhibē trombocītu agregāciju no devas un koncentrācijas atkarīgā veidā, ko pierādīja ar trombocītu agregāciju *ex vivo*, lietojot adenoīdīna difosfātu (ADF) un citus agonistus, kas veicina trombocītu salīpšanu. Eptifibatīda darbību novēroja uzreiz pēc 180 mikrogramu/kg intravenozas *bolus* devas ievadīšanas. Pēc tam ievadot 2,0 mikrogramiem/kg/min ilgstošas infūzijas veidā, šādas terapijas shēmas lietošana radīja > 80 % ADF izraisītas trombocītu agregācijas inhibīciju *ex vivo* vairāk nekā 80 % pacientu ar fizioloģisku kalcija koncentrāciju.

4 stundas pēc ilgstošas infūzijas 2,0 mikrogrami/kg/min pārtraukšanas trombocītu inhibīcija ātri izzuda, trombocītu darbībai atjaunojoties līdz normālam līmenim (> 50 % trombocītu agregācija). ADF izraisītas trombocītu agregācijas *ex vivo* mērījumi fizioloģiskas kalcija koncentrācijas (D-fenilalanil-L-propil-L-arginīnhlormetilketona antikoagulantu) gadījumā pacientiem ar nestabilu stenokardiju un miokarda infarktu bez Q zoba pierādīja no koncentrācijas atkarīgu inhibīciju ar IK_{50} (50 % inhibējošā koncentrācija) aptuveni 550 ng/ml un IK_{80} (80 % inhibējošā koncentrācija) – aptuveni 1 100 ng/ml.

Ir maz datu par trombocītu inhibīciju pacientiem ar traucētu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) 100% inhibīcija tika sasniegta 24 stundas pēc 2 mikrogramu/kg/min ievadīšanas. Starp pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), kuriem ievadīja 1 mikrogramu/kg/min, vairāk nekā 80% pacientu 80% inhibīcija tika sasniegta 24 stundās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

PURSUIT pētījums

PURSUIT bija pivotāls klīniskais pētījums pacientiem ar nestabilu stenokardiju (NS)/ miokarda infarktu bez Q zoba (MIbQ). Šis bija 726 centru, 27 valstu, dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 10 948 pacienti ar NS vai MIbQ. Pacientus varēja iekļaut pētījumā tikai tad, ja viņiem iepriekšējo 24 stundu laikā bija radusies miokarda išēmija miera stāvoklī (≥ 10 minūtes) un bija

- vai nu ST segmenta pārmaiņas: ST segmenta depresija > 0,5 mm mazāk nekā 30 minūtes vai persistējošs ST segmenta pacēlums > 0,5 mm, kam nav nepieciešama reperfūzijas terapija vai trombolītisko līdzekļu lietošana, T zoba inversija (> 1 mm),
- vai palielināta KK-MB koncentrācija.

Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu placebo, vai eptifibatīdu 180 mikrogramus/kg *bolus* veidā un pēc tam infūziju ar 2,0 mikrogramiem/kg/min (180/2,0) vai eptifibatīdu 180 mikrogramus/kg *bolus* veidā un pēc tam infūziju 1,3 mikrogrami/kg/min (180/1,3).

Infūziju turpināja līdz izrakstīšanai no slimnīcas, līdz koronārās artērijas šuntēšanai (KAŠ) vai līdz 72 stundas ilgi, atkarībā no tā, kas notika vispirms. Ja tika veikta PKI, eptifibatīda infūziju turpināja ievadīt 24 stundas pēc procedūras, ievērojot, lai kopējais infūzijas ilgums būtu līdz 96 stundas.

Saskaņā ar protokolu, 180/1,3 terapijas grupai tika pārtraukta zāļu lietošana pēc starpposma analīzes, kad abām aktīvās terapijas grupām tika noteikta līdzīga asiņošanas gadījumu sastopamība.

Pacienti tika ārstēti atbilstoši parastiem pētījuma vietas standartiem; angiogrāfijas, PKI un KAŠ biežums līdz ar to katrā pētījuma vietā un katrā valstī atšķiras. PURSUIT pētījumā 13 % pacientiem

eptifibatīda infūzijas laikā tika veikta PKI, no kuriem aptuveni 50 % tika ievietoti intrakoronāri stenti; 87 % tika ārstēti ar zālēm (bez PKI eptifibatīda infūzijas laikā).

Lielākā pacientu daļa saņēma acetilsalicilskābi (75–325 mg reizi dienā).

Nefrakcionēts heparīns tika lietots intravenozi vai subkutāni pēc ārsta ieskatiem, biežāk intravenozas *bolus* injekcijas veidā pa 5 000 V, kam sekoja ilgstoša infūzija ar 1 000 V/stundā. Ieteicamais mērķa aPTT bija 50–70 sekundes. Kopumā 1 250 pacientiem 72 stundu laikā pēc nejaušināšanas tika veikta PKI, kuras gadījumā viņi intravenozi saņēma nefrakcionētu heparīnu, lai uzturētu aktivēto recēšanas laiku (ACT) 300–350 sekunžu robežās.

Pētījuma primārais iznākums 30 dienu laikā pēc nejaušināšanas bija nāve jebkura iemesla dēļ vai jauns miokarda infarkts (MI) (ko slēptu datu veidā vērtēja Klīnisko Gadījumu Komiteja). MI varēja definēt par asimptomātisku ar KK-MB enzīmu koncentrācijas palielināšanos vai jaunu Q zobu.

Salīdzinot ar placebo, eptifibatīda 180/2,0 lietošana nozīmīgi mazināja primārā iznākuma gadījumu rašanos (1. tabula): tas nozīmē izvairīšanās no apmēram 15 gadījumiem uz 1 000 ārstētiem pacientiem:

1. tabula: nāves/KGK vērtētu MI gadījumu biežums („randomizēti ārstēti” populācijā)

Laiks	Placebo	Eptifibatīds	p raksturlielums
30 dienas	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: *Pearson chi-square* tests par atšķirību starp placebo un eptifibatīdu.

Primārā mērķa kritērija rezultāti galvenokārt attiecas uz miokarda infarkta rašanos. Pacientiem, kas saņēma eptifibatīdu, mērķa kritērija gadījumu biežums mazinājās terapijas sākumā (pirmo 72–96 stundu laikā) un šī mazināšanās saglabājās 6 mēnešu laikā bez nozīmīgas ietekmes uz mirstību.

Lielāks eptifibatīda terapijas guvums gaidāms pacientiem, kam ir liels miokarda infarkta risks pirmajās 3–4 dienas pēc akūtas stenokardijas simptomu rašanās.

Atbilstoši epidemioloģiskām atradēm, lielāka kardiovaskulāro gadījumu sastopamība saistīta ar noteiktiem faktoriem, piemēram:

- vecumu,
- paaugstinātu sirdsdarbību vai paaugstinātu asinsspiedienu,
- pastāvīgām vai recidivējošām išēmiskām sāpēm sirdī,
- izteiktām pārmaiņām EKG (īpaši ST segmenta patoloģijas),
- palielinātu sirds enzīmu vai marķieru (piemēram, KK-MB, troponīnu) koncentrāciju un
- sirds mazspēju.

PURSUIT tika veikts laikā, kad akūtu koronāro sindromu ārstēšanas standarti atšķīrās no mūsdienu standartiem attiecībā uz tiēnpiridīna lietošanu un intrakoronāro stentu rutīnveida lietošanu.

ESPRIT pētījums

ESPRIT (Trombocītu IIb/IIIa receptora nomākšanas uzlabošana ar eptifibatīda terapiju) bija dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums (n = 2 064) par plānveida PKI ar intrakoronāra stenta ievietošanu.

Visi pacienti saņēma parastu standartaprūpi un tika randomizēti izvēlēti vai nu placebo vai eptifibatīda terapijai (divas 180 mikrogramu/kg *bolus* devas un ilgstoša infūzija līdz izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli 18–24 stundas).

Pirmā *bolus* injekcija tika sākota vienlaikus ar infūziju, tieši pirms PKI procedūras, kam sekoja otrā *bolus* injekcija, ko ievadīja 10 minūtes pēc pirmās. Infūzijas ātrums bija 2,0 mikrogrami/kg/min pacientiem ar kreatinīna koncentrāciju serumā ≤ 175 mikromoli/l vai 1,0 mikrogrami/kg/min, ja kreatinīna koncentrācija serumā bija > 175 mikromoli/l līdz 350 mikromoli/l.

Eptifibatīda terapijas grupā gandrīz visi pacienti (99,7 %) saņēma aspirīnu un 98,1 % saņēma tiēnpiridīnu (95,4 % klopidogrelu un 2,7 % tiklopidīnu). PKI dienā pirms katetrizācijas 53,2 % saņēma tiēnpiridīnu (52,7 % klopidogrelu un 0,5 % tiklopidīnu) – galvenokārt piesātinošas devas veidā (300 mg un vairāk). Līdzīgi, zāles lietoja placebo grupā (aspirīnu – 99,7 %, klopidogrelu – 95,9 % un tiklopidīnu – 2,6 %).

ESPRIT pētījumā PKI laikā tika lietota vienkāršota heparīna terapijas shēma, sākotnēji ievadot 60 vienības/kg *bolus* veidā, ar mērķa ACT 200–300 sekundes. Pētījuma primārais iznākums bija nāve (N), MI, neatliekama bojāto asinsvadu revaskularizācija (*urgent target vessel revascularisation* - UTVR) un neatliekama antitrombotiska ārstēšana ar GP IIb/IIIa inhibitoru terapiju (*rescue therapy* - RT) 48 stundu laikā pēc nejaušinātās iedalīšanas grupās.

MI tika noteikts pēc KK-MB laboratoriskiem pamatkritērijiem. Šīs diagnozes uzstādīšanai 24 stundu laikā pēc noteiktās PKI procedūras bija jānosaka vismaz divi KK-MB rezultāti, kas būtu ≥ 3 reizes lielāki par augšējo normas robežu; šai gadījumā KGK apstiprinājums nebija vajadzīgs. Par MI varēja norādīt arī pētnieka ziņojums pēc KGK lēmuma.

Primārā mērķa kritērija [četrus sastāvdaļas: nāves, MI, neatliekama bojāto asinsvadu revaskularizācijas (UTVR) un trombolītiskas ārstēšanas (TBO) 48 stundu laikā] analīze pierādīja tā relatīvu mazināšanos par 37 % un absolūtu mazināšanos par 3,9 % eptifibatīda grupā (6,6 % gadījumu pret 10,5 % gadījumu, $p = 0,0015$). Rezultāti par primāro mērķa kritēriju galvenokārt attiecās uz enzimatiska MI, ko diagnosticēja ar agrīnu sirds enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos pēc PKI (80 no 92 MI placebo grupā un 47 no 56 MI eptifibatīda grupā), rašanās mazināšanu. Šāda enzimatiski pierādīta MI klīniskā nozīme joprojām ir pretrunīga.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī par 2 sekundāriem mērķa kritērijiem, ko vērtēja pēc 30 dienām un kas sastāvēja no trim komponentiem: nāves, MI un UTVR, kā arī un ciešākas kombinācijas – nāve un MI.

Pacientiem, kas saņēma eptifibatīdu, mērķa kritērija gadījumu biežums mazinājās terapijas sākumā. Vēlāk, līdz 1 gadu ilgi, netika novērota pastiprināta uzlabošanās.

Asins tecēšanas laika paildzināšanās

Eptifibatīda lietošana intravenozas *bolus* injekcijas un infūzijas veidā līdz 5 reizes palielina asins tecēšanas laiku. Šāds palielinājums viegli izzūd pēc infūzijas pārtraukšanas, asins tecēšanas laikam atjaunojoties normas robežās aptuveni 6 (2–8) stundu laikā. Lietojot monoterapijā, eptifibatīds nerada nozīmīgu ietekmi uz protrombīna laiku (PT) vai aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT).

EARLY-ACS klīniskais pētījums

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*; agrīna glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoru lietošana pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST-segmenta elevācijas) pētījumā pacientiem ar augsta riska AKS BSTE agrīna, standarta eptifibatīda ievadīšana tika salīdzināta ar placebo (ar aizkavētu provizorisku eptifibatīda ievadīšanu katetrizācijas laboratorijā) kombinācijā ar antitrombotisko terapiju (ASS, NFH, bivalirudīnu, fondaparīnu vai mazmolekulāru heparīnu). Pēc 12 - 96 stundas ilgas pētāmo zāļu ievadīšanas pacientu turpmākā aprūpē bija paredzēta invazīva terapijas metode. Pacientiem varēja veikt medikamentozu ārstēšanu, koronārās artērijas šuntēšanu (KAS) vai perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI). Atšķirībā no ES apstiprinātajām zāļu devām, pētījumā pirms infūzijas tika izmantota divkārtšā pētāmo zāļu *bolus* injekcija (ar 10 minūšu starplaiku).

Agrīna, standarta eptifibatīda ievadīšana tādiem optimāli ārstētiem pacientiem ar augsta riska AKS BSTE, kuru aprūpē tika izmantota invazīva stratēģija, neizraisīja statistiski nozīmīgu samazinājumu attiecībā uz salikto primāro mērķa kritēriju, kas bija nāves, MI, akūtas iejaukšanās-neatliekamas revaskularizācijas un TBO gadījumu procentuālais daudzums 96 stundu laikā, salīdzinot ar aizkavētu provizorisku eptifibatīda lietošanu (9,3% pacientu agrīnas eptifibatīda lietošanas grupā un 10,0% pacientu aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas grupā; krusteniskā attiecība=0,920; 95% TI=0,802 - 1,055; $p=0,234$). Smaga/dzīvībai bīstama asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem radās retāk, un tās biežums abās terapijas grupās bija līdzīgs (0,8%). Vidēji smaga vai smaga/dzīvībai

bīstama asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem nozīmīgi biežāk radās agrīnas standarta eptifibatīda lietošanas grupā (7,4%, salīdzinot ar 5,0% aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas grupā, $p < 0,001$). Līdzīgas atšķirības bija novērojamas, vērtējot masīvas asiņošanas biežumu atbilstoši TIMI kritērijiem (118 [2,5%] pacientiem agrīnas standarta lietošanas grupā un 83 [1,8%] pacientiem aizkavētas provizoriskas lietošanas grupā; $p = 0,016$).

To pacientu apakšgrupā, kuru aprūpē tika izmantota medikamentoza terapija, kā arī medicīniskās aprūpes posmā pirms PKI vai KAS veikšanas netika novērots statistiski nozīmīgs agrīnas eptifibatīda ievadīšanas standarta stratēģijas sniegts ieguvums.

EARLY ACS pētījuma *post hoc* analīzē devas samazināšanas radītais risks un guvums pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir nepārliecinošs. Kad eptifibatīds tika lietots agrīnā standarta veidā, pacientiem, kuri saņēma samazinātu devu (1 mikrogrami/kg/min), primārā mērķa kritērija notikumu biežums bija 11,9%, salīdzinot ar 11,2% pacientiem, kuri saņēma standarta devu (2 mikrogrami/kg/min) ($p = 0,81$). Aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas gadījumos notikumu biežums pacientiem, kuri saņēma samazinātu devu, bija 10%, salīdzinot ar 11,5% pacientiem, kuri saņēma standarta devu ($p = 0,61$). Kad eptifibatīds tika lietots agrīnā standarta veidā, TIMI nozīmīga asiņošana radās 2,7% pacientu, kuri saņēma samazinātu devu (1 mikrogrami/kg/min), salīdzinot ar 4,2% pacientu, kuri saņēma standarta devu (2 mikrogrami/kg/min) ($p = 0,36$). Aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas gadījumos TIMI nozīmīgi notikumi bija 1,4% un 2,0% pacientu, kuri attiecīgi saņēma samazinātu devu un standarta devu ($p = 0,54$). GUSTO netika novērotas nozīmīgas atšķirības smagu asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot *bolus* veidā 90 līdz 250 mikrogramu/kg devas un infūziju ar ievadīšanas ātrumu 0,5–3,0 mikrogrami/kg/min, eptifibatīda farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai.

Izkliede

Pacientiem ar koronāro sirds slimību ievadot infūziju ar 2,0 mikrogramiem/kg/min, vidējā eptifibatīda līdzsvara koncentrācija ir 1,5 līdz 2,2 mikrogrami/kg/min. Šāda koncentrācija plazmā tiek ātri sasniegta, ja pirms infūzijas ievada 180 mikrogramus/kg *bolus* veidā.

Biotransformācija

Aptuveni 25% eptifibatīda saistās ar cilvēka plazmas olbaltumu. Šajā pacientu grupā eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 2,5 stundas, plazmas klīrenss ir 55 līdz 80 ml/kg/stundā un sadales tilpums ir aptuveni 185 līdz 260 ml/kg.

Eliminācija

Veseliem cilvēkiem izdalīšanās caur nierēm veido aptuveni 50 % kopējā organisma klīrensa; aptuveni 50 % zāļu daudzuma, kas izdalās no organisma, ir neizmainītā veidā. Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) eptifibatīda klīrenss samazinās par apmēram 50 % un līdzsvara stāvokļa līmenis plazmā gandrīz divkāršojas.

Nav veikti formāli pētījumi par farmakokinētisku mijiedarbību. Tomēr populācijas farmakokinētikas pētījumā netika pierādīta farmakokinētiska mijiedarbība starp eptifibatīdu un turpmāk norādītām vienlaikus lietojamām zālēm: amlodipīnu, atenololu, atropīnu, kaptoprilu, cefazolīnu, diazepāmu, digoksīnu, diltiazēmu, difenhidramīnu, enalaprilu, fentanilu, furosemīdu, heparīnu, lidokaīnu, lizinoprilu, metoprololu, midazolamu, morfīnu, nitrātiem, nifedipīnu un varfarīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ar eptifibatīdu veiktie toksikoloģijas pētījumi ir vienreizējas un atkārtotu devu pētījumi žurkām, trušiem un pērtiķiem, reprodukcijas spēju pētījumi žurkām un trušiem, ģenētiskas toksicitātes pētījumi *in vitro* un *in vivo* un kairinājuma, paaugstinātas jutības un antigenitātes pētījumi. Līdzeklim ar šādām farmakoloģiskām īpašībām netika novērotas negaidītas toksiskas izpausmes un atrades bija atbilstošas

gaidāmai klīniskai pieredzei, kur asiņošana bija galvenā blakusparādība. Eptifibatīda lietošanas laikā netika novērota genotoksiska ietekme.

Teratoloģiskie pētījumi tika veikti, lietojot ilgstošu intravenozu eptifibatīda infūziju grūsnām žurkām ar kopējo dienas devu līdz 72 mg/kg dienā (apmēram 4 reizes vairāk par cilvēkam ieteicamo maksimālo dienas devu, aprēķinot devu uz ķermeņa virsmas laukumu) un grūsniem trušiem ar kopējo dienas devu līdz 36 mg/kg dienā (apmēram 4 reizes vairāk par cilvēkam ieteicamo maksimālo dienas devu, aprēķinot devu uz ķermeņa virsmas laukumu). Šie pētījumi atklāja, ka eptifibatīds neizraisa auglības traucējumus vai kaitējumu auglim.

Nav pieejami reproduktīvās spējas pētījumi ar dzīvnieku sugām, kur eptifibatīdam būtu pierādīta farmakoloģiskā darbība, kas līdzīga cilvēkam. Tādēļ šie pētījumi nav piemēroti, lai vērtētu eptifibatīda toksisku ietekmi uz reproduktīvo spēju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nav veikti ilgstoši pētījumi, lai vērtētu eptifibatīda kancerogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts
Nātrijs hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Eptifibatide Accord ir nesaderīgs ar furosemīdu.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ Eptifibatide Accord nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens 100 ml I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Fizikālās un ķīmiskās saderības pētījumi liecina, ka Eptifibatide Accord var lietot intravenozā sistēmā ar atropīna sulfātu, dobutamīnu, heparīnu, lidokaīnu, meperidīnu, metoprololu, midazolāmu, morfīnu, nitroglicerīnu, audu plazminogēna aktivētāju vai verapamilu. Eptifibatide Accord ir ķīmiski un fizikāli saderīgs ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām un ar 5 % dekstrozi Normosol R sastāvā, gan ar kālija hlorīdu, gan bez tā līdz 92 stundām, uzglabājot 20 - 25°C temperatūrā. Lūdzu, izlasiet Normosol R Zāļu aprakstu, lai iegūtu sīkāku informāciju par tā sastāvu.

Pirms lietošanas apskatiet flakona saturu. Nelietojiet to, ja tajā ir sīkas redzamas daļiņas vai mainījies krāsa.

Lietošanas laikā Eptifibatide Accord šķīdumu nav nepieciešams sargāt no gaismas.

Pēc iepakojuma atvēršanas neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1065/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 11. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 30. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eptifibatide Accord 2 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 2 mg eptifibatīda (*eptifibatide*).

Viens 10 ml flakons šķīduma injekcijām satur 20 mg eptifibatīda.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 34,5 mg (1,5 mmol) nātrija

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Eptifibatide Accord paredzēts lietot kopā ar acetilsalicilskābi un nefrakcionētu heparīnu.

Eptifibatide Accord paredzēts agrīna miokarda infarkta profilaksei pieaugušajiem ar nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu bez Q zoba, kam pēdējā sāpju lēkme krūškurvī radusies iepriekšējo 24 stundu laikā vai kam ir pārmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) un/vai paaugstināts sirds enzīmu līmenis.

Lielāks Eptifibatide Accord terapijas guvums gaidāms pacientiem, kam ir liels miokarda infarkta risks pirmajās 3–4 dienās pēc akūtas stenokardijas simptomu rašanās vai kam veic agrīnu PTCA (Perkutānu transluminālu koronāru angioplastiju) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Zāles paredzētas tikai lietošanai slimnīcā. Tas jāievada ārsta-speciālista, kam ir pieredze akūtu koronāru sindromu ārstēšanā, uzraudzībā.

Eptifibatide Accord šķīdums injekcijām jālieto papildus Eptifibatide Accord šķīdumam infūzijām.

Ieteicams vienlaikus lietot heparīnu, ja vien tas nav kontrindicēts tādu iemeslu dēļ kā trombocitopēnija anamnēzē, kas saistīta ar heparīna lietošanu (skatīt 'Heparīna lietošana', 4.4. apakšpunkts).

Eptifibatide Accord paredzēts arī lietošanai vienlaikus ar acetilsalicilskābi, kas ietilpst standarta terapijā pacientiem ar akūtiem koronāriem sindromiem, ja vien tā lietošana nav kontrindicēta.

Devas

Pieaugušajiem (≥ 18 gadu veciem) ar nestabilu stenokardiju (NS) un miokarda infarktu bez Q zoba (MibQ)

Ieteicamā deva ir 180 mikrogrami/kg intravenozas *bolus* injekcijas veidā, ievadot to cik iespējams ātri pēc diagnozes uzstādīšanas; tai seko ilgstoša infūzija ar 2 mikrogramiem/kg/minūtē līdz 72 stundām ilgi vai līdz koronārās artērijas šuntēšanai (KAŠ) vai izrakstīšanai no slimnīcas (atkarībā no tā, kas notiek vispirms). Ja eptifibatīda terapijas laikā tiek veikta perkutāna koronāra iejaukšanās (PKI), infūziju turpina ievadīt vēl 20–24 stundas pēc PKI, lai kopējais maksimālais terapijas ilgums būtu 96 stundas.

Neatliekama vai daļēji plānota operācija

Ja pacientam nepieciešama neatliekama vai steidzama sirds operācija eptifibatīda terapijas laikā, infūziju nekavējoties pārtrauc. Ja pacientam nepieciešama daļēji plānota operācija, pārtrauciet eptifibatīda infūziju atbilstošā brīdī, lai trombocītu darbība pagūtu atjaunoties normas robežās.

Aknu darbības traucējumi

Pieredze par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ļoti maza. Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kam iespējami asinsreces traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu, protrombīna laiks). Tās ir kontrindicētas pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 - < 50 ml/min) jāievada 180 mikrogrami/kg intravenozi *bolus* veidā, pēc tam ilgstošā infūzijā visu terapijas laiku ievada devu 1,0 mikrogrami/kg/min. Šis ieteikums pamatojas uz farmakodinamikas un farmakokinētikas datiem. Tomēr pieejamie klīniskie pierādījumi nevar apstiprināt, ka šāda devas maiņa sniedz pastāvīgu ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eptifibatīda drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav noteikts pieejamo datu trūkuma dēļ.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Eptifibatide Accord nedrīkst lietot pacientiem, kam ir:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- apstiprināta asiņošana no gastrointestinālā trakta, masīva asiņošana no uroģenitālā trakta vai cita veida akūta patoloģiska asiņošana 30 dienu laikā pirms terapijas;
- insults iepriekšējo 30 dienu laikā vai hemorāģisks insults anamnēzē;
- zināms no anamnēzes par intrakraniālu slimību (jaunveidojumu, arteriāli venozu malformāciju vai aneirismu);
- plaša ķirurģiska iejaukšanās vai smaga trauma pēdējo 6 nedēļu laikā.
- anamnēzē hemorāģiska diatēze;
- trombocitopēnija ($< 100\,000$ trombocīti/mm³);
- protrombīna laiks ir 1,2 reizes lielāks par normu vai Starptautiska normalizēta protrombīna attiecība (*International Normalized Ratio* - INR) $\geq 2,0$;
- smaga hipertensija (sistoliskais asinsspiediens > 200 mm Hg vai diastoliskais asinsspiediens > 110 mm Hg, saņemot antihipertensīvu terapiju);
- smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai atkarība no nieru dialīzes
- klīniski nozīmīgi aknu darbības traucējumi;
- cita parenterāla glikoproteīna (GP) IIb/IIIa inhibitora vienlaikus lietošana vai plānota terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana

Eptifibatide Accord ir antitrombotisks līdzeklis, kas darbojas, kavējot trombocītu agregāciju; tādēļ terapijas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas asiņošanas pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sievietēm, gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar mazu ķermeņa masu vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $> 30 - < 50$ ml/min) var būt palielināts asiņošanas risks. Asiņošanas iespējas dēļ šie pacienti rūpīgi jānovēro.

Paaugstinātu asiņošanas risku var novērot arī pacientiem, kuriem eptifibatīds tiek ievadīts agri (piemēram, uzreiz pēc diagnozes noteikšanas), salīdzinot ar saņemšanu tieši pirms PKI, kā novērots *Early ACS* pētījumā. Atšķirībā no ES apstiprinātajām devām, visi pacienti šajā pētījumā saņēma dubultu bolusa devu pirms infūzijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kam tiek veiktas perkutānas arteriālas procedūras, asiņošana biežāk rodas ievadīšanas vietā artērijā. Visas iespējamās asiņošanas vietas (piemēram, katetra ievadīšanas vietas, arteriālas, venozas punkcijas vai adata dūriena vietas, amputācijas vietas; gastrointestinālais un uroģenitālais trakts) rūpīgi jānovēro. Rūpīgi jāapsver arī citas iespējamās asiņošanas vietas, piemēram, centrālā un perifēriskā nervu sistēma un retroperitoneālais dobums.

Tā kā Eptifibatide Accord kavē trombocītu agregāciju, jāievēro piesardzība, to lietojot vienlaikus ar citām zālēm, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, tiklopidīnu, klopidoģrelu, trombolītiskiem līdzekļiem, perorāliem antikoagulantiem, dekstrāna šķīdumu, adenozinu, sulfpirazonu, prostaciklīnu, nesteroidāliem pretiekaisuma līdzekļiem vai dipiridamolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav pieredzes par eptifibatīda un zemas molekulmasas heparīnu lietošanu.

Nav pietiekamas pieredzes par eptifibatīda terapiju pacientiem, kam ir vispārīgas trombolītisko līdzekļu lietošanas indikācijas (piemēram, akūts transmurāls miokarda infarkts ar jauniem patoloģiskiem Q zobiem vai ST segmenta pacēlumiem vai Hiss kūlīša kreisās kājiņas blokāde EKG). Tādēļ Eptifibatide Accord lietošana šajos gadījumos nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eptifibatide Accord infūzija nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas stāvoklis, kura ārstēšanai nepieciešama trombolītiska terapija, vai ja pacientam nekavējoties jāveic KAŠ operācija vai nepieciešams intraaortāls balona sūknis.

Ja rodas nopietna asiņošana, ko neizdodas apstādināt ar spiedošu pārsēju, nekavējoties jāpārtrauc Eptifibatide Accord infūzija, kā arī jebkura nefrakcionēta heparīna vienlaikus lietošana.

Arteriālas procedūras

Eptifibatīda terapijas laikā stipri palielinās asins tecēšanas laiks, īpaši augšstilba artērijas apvidū, kur tiek ievadītas katetra slūžas. Ievērojiet piesardzību, lai tiktu caurdurta tikai augšstilba artērijas priekšējā siena. Arteriālā katetra slūžas var izņemt, kad asinsreces atjaunojusies normas robežās (piemēram, ja aktivētais recēšanas laiks (*activated clotting time* – ACT) ir mazāks par 180 sekundēm (parasti 2–6 stundas pēc heparīna ievadīšanas pārtraukšanas). Pēc katetra slūžu izņemšanas jānodrošina rūpīga hemostāze, cieši novērojot pacientu.

Trombocitopēnija un imunogenitāte, kas saistīta ar GP IIb/IIIa inhibitoriem

Eptifibatide Accord kavē trombocītu agregāciju, taču neietekmē trombocītu dzīvotspēju. Klīniskos pētījumos pierādīts, ka trombocitopēnijas rašanās biežums bija neliels un līdzīgs pacientiem, ko ārstēja ar eptifibatīdu un placebo. Eptifibatīda lietošanas laikā pēcreģistrācijas periodā tika novērota trombocitopēnija, tai skaitā arī akūta smagas pakāpes trombocitopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vai nu imūni un/vai neimūni mediēts mehānisms, ar ko eptifibatīds varētu izraisīt trombocitopēniju, nav pilnībā izprasts. Taču ārstēšana ar eptifibatīdu bija saistīta ar antivielām, kas atpazīst eptifibatīda

aizņemtu GPIIb/IIIa, liecinot par imūni mediētu darbības mehānismu. Trombocitopēniju, kas rodas pēc pirmās GPIIb/IIIa inhibitora iedarbības reizes, var izskaidrot ar faktu, ka antivielas dažiem veseliem indivīdiem ir dabiski sastopamas.

Tā kā gan atkārtota jebkāda GP IIb/IIIa liganda mimētiska līdzekļa (piemēram, abciximaba vai eptifibatīda) iedarbība, gan pirmā GP IIb/IIIa inhibitora iedarbības reize var būt saistīta ar imūni mediētu trombocitopēnisku atbildes reakciju, pacients ir jāuzrauga, t. i., jākontrolē trombocītu skaits pirms ārstēšanas, 6 stundu laikā pēc ievadīšanas un vismaz reizi dienā pēc tam, kamēr tiek veikta terapija, kā arī nekavējoties, ja parādās klīniskās pazīmes, kas liecina par negaidītu noslieci uz asiņošanu.

Ja tiek apstiprināta trombocītu skaita mazināšanās līdz $< 100\,000/\text{mm}^3$ vai konstatē akūtu, izteiktu trombocitopēniju, nekavējoties jāapsver visu to zāļu, kurām ir zināma vai iespējama trombocitopēniska ietekme, piemēram, eptifibatīda, heparīna un klopidoģrela, lietošanas pārtraukšana. Lēmums par trombocītu transfūzijas pielietošanu jāpieņem ņemot vērā katra individuāla gadījuma klīnisko novērtējumu.

Par eptifibatīda lietošanu pacientiem, kuriem iepriekš citi parenterāli ievadīti GP IIb/IIIa inhibitori ir izraisījuši imūni mediētu trombocitopēniju, datu nav. Tāpēc eptifibatīdu nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem GP IIb/IIIa inhibitori, arī eptifibatīds, iepriekš izraisījuši imūni mediētu trombocitopēniju.

Heparīna lietošana

Heparīna lietošana ir ieteicama, ja vien nav kontraindikāciju (piemēram, anamnēzē heparīna izraisīta trombocitopēnija).

NS/MibQ: pacientiem, kas sver ≥ 70 kg, ieteicamā deva ievadīšanai *bolus* veidā ir 5 000 vienību, kam seko pastāvīga intravenoza infūzija ar 1 000 vienībām stundā. Ja pacients sver < 70 kg, ieteicamā *bolus* deva ir 60 vienību/kg, kam seko infūzija ar 12 vienībām/kg stundā. Jākontrolē aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (*activated partial thromboplastin time* - aPPT), lai to uzturētu 50–70 sekunžu robežās; ja tas pārsniedz 70 sekundes, var palielināties asiņošanas risks.

Ja pacientiem ar NS/MibQ tiek veikts PKI, jānovēro aktivētais recēšanas laiks (ACT), lai to uzturētu 300–350 sekunžu robežās. Ja ACT pārsniedz 300 sekundes, pārtrauciet lietot heparīnu; nelietojiet to, līdz ACT nav mazāks par 300 sekundēm.

Laboratorisko rezultātu novērošana

Lai noteiktu, vai nav hemostāzes traucējumu, pirms Eptifibatide Accord infūzijas ieteicams veikt šādus laboratoriskos izmeklējumus: protrombīna laiku (*prothrombin time* -PT) un aPTT, kreatinīna koncentrāciju serumā, trombocītu skaitu, hemoglobīnu un hematokrītu. Hemoglobīns, hematokrīts un trombocītu skaits jākontrolē arī 6 stundu laikā pēc terapijas sākšanas un terapijas laikā vismaz reizi dienā (vai biežāk, ja redzama izteikta mazināšanās). Ja trombocītu skaits kļūst mazāks par $100\,000/\text{m}^3$, nepieciešams atkārtoti noteikt trombocītu skaitu, lai izslēgtu pseidotrombocitopēniju. Pārtrauciet lietot nefrakcionētu heparīnu. Pacientiem, kam tiek veikta PKI, jānosaka arī ACT.

Nātrijs

Šīs zāles satur 34,5 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varfarīns un dipiridamols

Eptifibatīds nepalielina masīvas un nelielas asiņošanas risku, ja to lietoja vienlaikus ar varfarīnu un dipiridamolu. Pacientiem, ko ārstēja ar eptifibatīdu un kam protrombīna laiks (PT) bija $> 14,5$ sekundes, vienlaikus varfarīna lietošana nepalielina asiņošanas risku.

Eptifibatīds un trombolītiskie līdzekļi

Nav pietiekami daudz datu par eptifibatīda lietošanu pacientiem, kas lieto trombolītiskos līdzekļus. Pētījumā par PKI vai akūtu miokarda infarktu netika pierādīts, ka eptifibatīds palielina masīvas vai nelielas asiņošanas risku saistībā ar audu plazminogēna aktivētāju. Pētījumā par akūtu miokarda infarktu lietojot eptifibatīdu kopā ar streptokināzi, asiņošanas risks palielinājās. Akūta miokarda infarkta (ar ST pacēlumu) pētījumā samazinātas devas tenekteplāzes un eptifibatīda kombinācijas vienlaikus lietošana ievērojami palielināja gan nelielas, gan nopietnas asiņošanas risku, salīdzinot ar placebo un eptifibatīda lietošanu.

Pētījumā par akūtu miokarda infarktu, kurā piedalījās 181 pacients, eptifibatīds tika lietots (terapijas shēmās ar *bolus* injekcijas devām līdz 180 mikrogrami/kg, kam sekoja infūzija ar 2 mikrogramiem/kg/min līdz 72 stundas ilgi) vienlaikus ar streptokināzi (1,5 miljoni vienību 60 minūšu laikā). Pētījumos ievadot infūzijas ar lielāko ātrumu (1,3 mikrogrami/kg/min un 2,0 mikrogrami/kg/min), eptifibatīds biežāk izraisīja asiņošanu un asins pārliešanas nepieciešamību, salīdzinot ar streptokināzi monoterapijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par eptifibatīda lietošanu grūtniecēm.

Lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību, pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Eptifibatide Accord grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eptifibatīds izdalās cilvēkam mātes pienā. Terapijas laikā ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par cilvēkiem par zāļu vielas eptifibatīda ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav būtiska, jo Eptifibatide Accord paredzēts lietot tikai hospitalizētiem pacientiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lielāka daļa nevēlamo blakusparādību, kas radās ar eptifibatīdu ārstētiem pacientiem, parasti bija saistītas ar asiņošanu vai kardiovaskulāriem notikumiem, kas bieži rodas šai pacientu grupai.

Klīniskie pētījumi

Datu avoti, kas tika izmantoti blakusparādību sastopamības biežuma raksturošanai, bija divi III fāzes klīniskie pētījumi (PURSUIT un ESPRIT). Šie pētījumi īsumā aprakstīti tālāk.

PURSUIT: tas bija randomizēts, dubultmaskēts eptifibatīda efektivitātes un lietošanas drošuma novērtējums, salīdzinot ar placebo, mirstības un miokarda (re)infarkta mazināšanā pacientiem ar nestabilu stenokardiju un miokarda infarktu bez Q zoba.

ESPRIT: tas bija dubultmaskēts, daudzcentru, randomizēts, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums eptifibatīda terapijas drošuma un efektivitātes novērtēšanai pacientiem, kuriem plānots veikt plānveida perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) ar stenta implantāciju.

PURSUIT pētījumā ar asiņošanu saistīti un ar asiņošanu nesaistīti notikumi tika apkopoti no izrakstīšanās brīža no slimnīcas līdz 30. dienas vizītei. ESPRIT pētījumā par notikumiem, kas saistīti ar asiņošanu, ziņoja pēc 48 stundām un par notikumiem, kas nav saistīti ar asiņošanu, ziņoja pēc 30 dienām. Masīvas un nelielas asiņošanas notikumu sastopamības raksturošanai gan PURSUIT, gan ESPRIT pētījumā tika izmantoti trombolīzes miokarda infarkta gadījumā (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*; TIMI) asiņošanas kritēriji, taču PURSUIT dati tika apkopoti par 30 dienām, bet ESPRIT dati bija tikai par notikumiem 48 stundu laikā vai līdz izrakstīšanās brīdim no slimnīcas – atkarībā no tā, kas notika agrāk.

Nevēlamās blakusparādības norādītas pēc orgānu sistēmas klases un sastopamības biežuma. Sastopamības biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Šis ir absolūtais ziņotais sastopamības biežums, neņemot vērā placebo raksturlielumus. Ja par kādu konkrētu blakusparādību dati bija pieejami gan no PURSUIT, gan ESPRIT, blakusparādības sastopamības biežuma iedalījumam tika izmantots lielākais ziņotais sastopamības biežums.

Jāņem vērā, ka visām blakusparādībām nav noskaidrota cēloniskā sakarība.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Asiņošana (masīva un neliela asiņošana, arī ievadīšanas vietā augšstilba artērijā, saistīta ar KAŠ, gastrointestināla, uroģenitāla, retroperitoneāla, intrakraniāla, hematēmēze, hematūrija, orāla/orofaringeāla, pazemināts hemoglobīna līmenis/hematokrīts un cita veida).
Retāk	Trombocitopēnija.
Nervu sistēmas traucējumi	
Retāk	Cerebrāla išēmija.
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Sirdsdarbības apstāšanās, kambaru fibrilācija, kambaru tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja, atrioventrikulāra blokāde, priekškambaru fibrilācija.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Šoks, hipotensija, flebīts.

Sirdsdarbības apstāšanās, sastrēguma sirds mazspēja, priekškambaru fibrilācija, hipotensija un šoks, kas PURSUIT pētījumā bija bieži ziņotas blakusparādības, bija ar pamatslimību saistīti traucējumi.

Eptifibatīda lietošana ir saistīta ar masīvu un nelielu asiņošanas gadījumu, kas klasificēti pēc TIMI pētījumu grupas kritērijiem, skaita palielināšanos. Lietojot ieteikto terapeitisko devu, kā tika darīts PURSUIT pētījumā, kurā piedalījās gandrīz 11 000 pacientu, asiņošana bija biežāk vērojama komplikācija eptifibatīda terapijas laikā. Visbiežāk asiņošana bija saistīta ar invazīvām procedūrām sirdī (ar koronārās artērijas šuntēšanu (KAŠ) saistītas vai ievadīšanas vietā augšstilba artērijā).

Neliela asiņošana PURSUIT pētījumā tika definēta kā spontāna makrohematūrija, spontāna hematēmēze, konstatēts asiņu zudums ar hemoglobīna pazemināšanos par vairāk nekā 3 g/dl vai hemoglobīna pazemināšanos par vairāk nekā 4 g/dl, ja netiek atklāta asiņošanas vieta. Ārstēšanas laikā ar eptifibatīdu šajā pētījumā neliela asiņošana bija ļoti bieži vērojama komplikācija ($>1/10$ jeb 13,1% ar eptifibatīdu pret 7,6% ar placebo). Asiņošanas notikumi biežāk bija pacientiem, kuri vienlaikus saņēma heparīnu, veicot PKI, kad ACL pārsniedza 350 sekundes (skatīt 4.4. apakšpunktu, Heparīna lietošana).

Masīva asiņošana PURSUIT pētījumā tika definēta vai nu kā intrakraniāla asiņošana, vai hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās par vairāk nekā 5 g/dl. Masīvu asiņošanu arī novēroja ļoti bieži un eptifibatīda lietošanas gadījumā PURSUIT pētījumā par to ziņoja biežāk nekā placebo lietošanas gadījumā ($\geq 1/10$ jeb 10,8% pret 9,3%), bet vairumam pacientu, kuriem netika veikta KAŠ 30 dienu laikā pirms iekļaušanas pētījumā, tā radās reti. Pacientiem, kuriem tika veikta KAŠ, eptifibatīds nepalielināja asiņošanas biežumu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Pacientu

apakšgrupā, kuriem tika veikta PKI, masīvu asiņošanu novēroja bieži – 9,7% ar eptifibatīdu ārstēto pacientu pret 4,6% ar placebo ārstēto pacientu.

Smagas vai dzīvību apdraudošas asiņošanas notikumu sastopamība eptifibatīda lietošanas gadījumā bija 1,9%, salīdzinot ar 1,1%, lietojot placebo. Ārstēšana ar eptifibatīdu nedaudz palielināja nepieciešamību pēc asiņu pārliešanas (11,8% pret 9,3%, lietojot placebo).

Pārmaiņas ārstēšanas laikā ar eptifibatīdu izraisa tā zināmā farmakoloģiskā iedarbība, t.i., trombocītu agregācijas inhibīcija. Tāpēc ar asiņošanu saistīto laboratorisko raksturlielumu (piemēram, asinesteces laika) pārmaiņas rodas bieži, un tās ir paredzamas. Netika novērotas šķietamas aknu funkcionālo raksturlielumu (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes) vai nieru funkcionālo raksturlielumu (seruma kreatinīna, atlieku slāpekļa) atšķirības pacientiem, kuri tika ārstēti ar eptifibatīdu, un tiem, kuri tika ārstēti ar placebo.

Pēcregistrācijas pieredze

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Letāla asiņošana (vairumā gadījumu bija centrālās un perifērās nervu sistēmas traucējumi: cerebrāla vai intrakraniāla asiņošana); plaušu asiņošana, akūta izteikta trombocitopēnija, hematoma.
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Anafilaktiskas reakcijas.
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti reti	Izsitumi, traucējumi ievadīšanas vietā, piemēram, nātrene.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par eptifibatīda pārdozēšanu cilvēkam ir ļoti maza. Pēc nejaušas lielu devu ievadīšanas *bolus* veidā, straujas infūzijas, par ko ziņots kā par pārdozēšanu, vai lielām kumulatīvām devām netika novērota smagu nevēlamu blakusparādību rašanās. PURSUIT pētījumā 9 pacienti saņēma *bolus* un/vai infūzijas devu, kas divreiz pārsniedza ieteicamo devu, vai kam pētnieks noteica pārdozēšanu. Nevienam no šiem pacientiem neradās pārmērīga asiņošana, lai gan vienam pacientam pēc KAŠ operācijas novēroja vidēji smagu asiņošanu. Īpaši jāatzīmē, ka nevienam no pacientiem neradās intrakraniāla asiņošana.

Teorētiski iespējams, ka eptifibatīda pārdozēšana varētu izraisīt asiņošanu. Īsā eliminācijas pusperioda un ātrā klīrensa dēļ eptifibatīda darbību var viegli pārtraukt pēc infūzijas pārtraukšanas. Tādēļ, lai gan eptifibatīdu var izvadīt ar dialīzi, nav domājams, ka tā nepieciešama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antitrombotisks līdzeklis (trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu), ATĶ kods: B01AC16.

Darbības mehānisms

Eptifibatīds – sintētisks ciklisks heptapeptīds, kas satur sešas aminoskābes, to vidū vienu cisteinamīdu un vienu merkaptopropionila (dezaminocisteinil) atlikumu – ir trombocītu agregācijas inhibitors un pieder pie RGD (arginīna-glicīna-aspartāta) mimētisku līdzekļu grupas.

Eptifibatīds atgriezeniski inhibē trombocītu agregāciju, novēršot fibrinogēna, fon Villenbranda faktora un citu adhezīvu ligandu saistīšanos pie glikoproteīna (GP) IIb/IIIa receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eptifibatīds inhibē trombocītu agregāciju no devas un koncentrācijas atkarīgā veidā, ko pierādīja ar trombocītu agregāciju *ex vivo*, lietojot adenoīda difosfātu (ADF) un citus agonistus, kas veicina trombocītu salīpšanu. Eptifibatīda darbību novēroja uzreiz pēc 180 mikrogramu/kg intravenozas *bolus* devas ievadīšanas. Pēc tam ievadot 2,0 mikrogramiem/kg/min ilgstošas infūzijas veidā, šādas terapijas shēmas lietošana radīja > 80 % ADF izraisītas trombocītu agregācijas inhibīciju *ex vivo* vairāk nekā 80 % pacientu ar fizioloģisku kalcija koncentrāciju.

4 stundas pēc ilgstošas infūzijas 2,0 mikrogrami/kg/min pārtraukšanas trombocītu inhibīcija ātri izzuda, trombocītu darbībai atjaunojoties līdz normālam līmenim (> 50 % trombocītu agregācija). ADF izraisītas trombocītu agregācijas *ex vivo* mērījumi fizioloģiskas kalcija koncentrācijas (D-fenilalanil-L-propil-L-arginīnhlormetilketona antikoagulantu) gadījumā pacientiem ar nestabilu stenokardiju un miokarda infarktu bez Q zoba pierādīja no koncentrācijas atkarīgu inhibīciju ar IK₅₀ (50 % inhibējošā koncentrācija) aptuveni 550 ng/ml un IK₈₀ (80 % inhibējošā koncentrācija) – aptuveni 1 100 ng/ml.

Ir maz datu par trombocītu inhibīciju pacientiem ar traucētu nieru darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) 100% inhibīcija tika sasniegta 24 stundas pēc 2 mikrogramu/kg/min ievadīšanas. Starp pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), kuriem ievadīja 1 mikrogramu/kg/min, vairāk nekā 80% pacientu 80% inhibīcija tika sasniegta 24 stundās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

PURSUIT pētījums

PURSUIT bija pivotāls klīniskais pētījums pacientiem ar nestabilu stenokardiju (NS)/ miokarda infarktu bez Q zoba (MIbQ). Šis bija 726 centru, 27 valstu, dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 10 948 pacienti ar NS vai MIbQ. Pacientus varēja iekļaut pētījumā tikai tad, ja viņiem iepriekšējo 24 stundu laikā bija radusies miokarda išēmija miera stāvoklī (≥ 10 minūtes) un bija

- vai nu ST segmenta pārmaiņas: ST segmenta depresija > 0,5 mm mazāk nekā 30 minūtes vai persistējošs ST segmenta pacēlums > 0,5 mm, kam nav nepieciešama reperfūzijas terapija vai trombolītisko līdzekļu lietošana, T zoba inversija (> 1 mm),
- vai palielināta KK-MB koncentrācija.

Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās, lai saņemtu vai nu placebo, vai eptifibatīdu 180 mikrogramus/kg *bolus* veidā un pēc tam infūziju ar 2,0 mikrogramiem/kg/min (180/2,0) vai eptifibatīdu 180 mikrogramus/kg *bolus* veidā un pēc tam infūziju 1,3 mikrogrami/kg/min (180/1,3).

Infūziju turpināja līdz izrakstīšanai no slimnīcas, līdz koronārās artērijas šuntēšanai (KAŠ) vai līdz 72 stundām ilgi, atkarībā no tā, kas notika vispirms. Ja tika veikta PKI, eptifibatīda infūziju turpināja ievadīt 24 stundas pēc procedūras, ievērojot, lai kopējais infūzijas ilgums būtu līdz 96 stundām.

Saskaņā ar protokolu, 180/1,3 terapijas grupai tika pārtraukta zāļu lietošana pēc starpposma analīzes, kad abām aktīvās terapijas grupām tika noteikta līdzīga asiņošanas gadījumu sastopamība.

Pacienti tika ārstēti atbilstoši parastiem pētījuma vietas standartiem; angiogrāfijas, PKI un KAŠ biežums līdz ar to katrā pētījuma vietā un katrā valstī atšķiras. PURSUIT pētījumā 13 % pacientiem eptifibatīda infūzijas laikā tika veikta PKI, no kuriem aptuveni 50 % tika ievietoti intrakoronāri stenti; 87 % tika ārstēti ar zālēm (bez PKI eptifibatīda infūzijas laikā).

Lielākā pacientu daļa saņēma acetilsalicilskābi (75–325 mg reizi dienā).

Nefrakcionēts heparīns tika lietots intravenozi vai subkutāni pēc ārsta ieskatiem, biežāk intravenozas *bolus* injekcijas veidā pa 5000 V, kam sekoja ilgstoša infūzija ar 1000 V/stundā. Ieteicamais mērķa aPTT bija 50–70 sekundes. Kopumā 1250 pacientiem 72 stundu laikā pēc nejausīšanās tika veikta PKI, kuras gadījumā viņi intravenozi saņēma nefrakcionētu heparīnu, lai uzturētu aktivēto recēšanas laiku (ACT) 300–350 sekunžu robežās.

Pētījuma primārais iznākums 30 dienu laikā pēc nejausīšanās bija nāve jebkura iemesla dēļ vai jauns miokarda infarkts (MI) (ko slēptu datu veidā vērtēja Klīnisko Gadījumu Komiteja). MI varēja definēt par asimptomātisku ar KK-MB enzīmu koncentrācijas palielināšanos vai jaunu Q zobu.

Salīdzinot ar placebo, eptifibatīda 180/2,0 lietošana nozīmīgi mazināja primārā iznākuma gadījumu rašanos (1. tabula): tas nozīmē izvairīšanās no apmēram 15 gadījumiem uz 1 000 ārstētiem pacientiem.

1. tabula: nāves/KGK vērtētu MI gadījumu biežums („randomizēti ārstēti” populācijā)

Laiks	Placebo	Eptifibatīds	p raksturlielums
30 dienas	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: *Pearson chi-square* tests par atšķirību starp placebo un eptifibatīdu.

Primārā mērķa kritērija rezultāti galvenokārt attiecas uz miokarda infarkta rašanos. Pacientiem, kas saņēma eptifibatīdu, mērķa kritērija gadījumu biežums mazinājās terapijas sākumā (pirmo 72–96 stundu laikā) un šī mazināšanās saglabājās 6 mēnešu laikā bez nozīmīgas ietekmes uz mirstību.

Lielāks eptifibatīda terapijas guvums gaidāms pacientiem, kam ir liels miokarda infarkta risks pirmajās 3–4 dienās pēc akūtas stenokardijas simptomu rašanās.

Atbilstoši epidemioloģiskām atradēm, lielāka kardiovaskulāro gadījumu sastopamība saistīta ar noteiktiem faktoriem, piemēram:

- vecumu,
- paaugstinātu sirdsdarbību vai paaugstinātu asinsspiedienu,
- pastāvīgām vai recidivējošām išēmiskām sāpēm sirdī,
- izteiktām pārmaiņām EKG (īpaši ST segmenta patoloģijas),
- palielinātu sirds enzīmu vai marķieru (piemēram, KK-MB, troponīnu) koncentrāciju un
- sirds mazspēju.

PURSUIT tika veikts laikā, kad akūtu koronāro sindromu ārstēšanas standarti atšķīrās no mūsdienu standartiem attiecībā uz tiēnpiridīna lietošanu un intrakoronāro stentu rutīnveida lietošanu.

ESPRIT pētījums

ESPRIT (Trombocītu IIb/IIIa receptora nomākšanas uzlabošana ar eptifibatīda terapiju) bija dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums (n = 2 064) par plānveida PKI ar intrakoronāra stenta ievietošanu.

Visi pacienti saņēma parastu standartaprūpi un tika randomizēti izvēlēti vai nu placebo vai eptifibatīda terapijai (divas 180 mikrogramu/kg *bolus* devas un ilgstoša infūzija līdz izrakstīšanai no slimnīcas vai maksimāli 18–24 stundas).

Pirmā *bolus* injekcija tika sākota vienlaikus ar infūziju, tieši pirms PKI procedūras, kam sekoja otrā *bolus* injekcija, ko ievadīja 10 minūtes pēc pirmās. Infūzijas ātrums bija 2,0 mikrogrami/kg/min pacientiem ar kreatinīna koncentrāciju serumā ≤ 175 mikromoli/l vai 1,0 mikrogrami/kg/min, ja kreatinīna koncentrācija serumā bija > 175 mikromoli/l līdz 350 mikromoli/l.

Eptifibatīda terapijas grupā gandrīz visi pacienti (99,7 %) saņēma aspirīnu un 98,1 % saņēma tiēnpiridīnu (95,4 % klopidogrelu un 2,7 % tiklopidīnu). PKI dienā pirms katetrizācijas 53,2 % saņēma tiēnpiridīnu (52,7 % klopidogrelu un 0,5 % tiklopidīnu) – galvenokārt piesātinošas devas veidā (300 mg un vairāk). Līdzīgi, zāles lietoja placebo grupā (aspirīnu – 99,7 %, klopidogrelu – 95,9 % un tiklopidīnu – 2,6 %).

ESPRIT pētījumā PKI laikā tika lietota vienkāršota heparīna terapijas shēma, sākotnēji ievadot 60 vienības/kg *bolus* veidā, ar mērķa ACT 200–300 sekundes. Pētījuma primārais iznākums bija nāve (N), MI, neatliekama bojāto asinsvadu revaskularizācija (*urgent target vessel revascularisation-UTVR*) un neatliekama antitrombotiska ārstēšana ar GP IIb/IIIa inhibitoru terapiju (*rescue therapy - RT*) 48 stundu laikā pēc nejaušinātās iedalīšanas grupās.

MI tika noteikts pēc KK-MB laboratoriskiem pamatkritērijiem. Šīs diagnozes uzstādīšanai 24 stundu laikā pēc noteiktās PKI procedūras bija jānosaka vismaz 2 KK-MB rezultāti, kas būtu ≥ 3 reizes lielāki par augšējo normas robežu; šai gadījumā KGK apstiprinājums nebija vajadzīgs. Par MI varēja norādīt arī pētnieka ziņojums pēc KGK lēmuma.

Primārā mērķa kritērija [četrus sastāvdaļas: nāves, MI, neatliekama bojāto asinsvadu revaskularizācijas (UTVR) un trombolītiskas ārstēšanas (TBO) 48 stundu laikā] analīze pierādīja tā relatīvu mazināšanos par 37 % un absolūtu mazināšanos par 3,9 % eptifibatīda grupā (6,6 % gadījumu pret 10,5 % gadījumu, $p = 0,0015$). Rezultāti par primāro mērķa kritēriju galvenokārt attiecās uz enzimatiska MI, ko diagnosticēja ar agrīnu sirds enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos pēc PKI (80 no 92 MI placebo grupā un 47 no 56 MI eptifibatīda grupā), rašanās mazināšanu. Šāda enzimatiski pierādīta MI klīniskā nozīme joprojām ir pretrunīga.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī par 2 sekundāriem mērķa kritērijiem, ko vērtēja pēc 30 dienām un kas sastāvēja no trim komponentiem: nāves, MI un UTVR, kā arī un ciešākas kombinācijas – nāve un MI.

Pacientiem, kas saņēma eptifibatīdu, mērķa kritērija gadījumu biežums mazinājās terapijas sākumā. Vēlāk, līdz 1 gadu ilgi, netika novērota pastiprināta uzlabošanās.

Asins tecēšanas laika paildzināšanās

Eptifibatīda lietošana intravenozas *bolus* injekcijas un infūzijas veidā līdz 5 reizes palielina asins tecēšanas laiku. Šāds palielinājums viegli izzūd pēc infūzijas pārtraukšanas, asins tecēšanas laikam atjaunojoties normas robežās aptuveni 6 (2–8) stundu laikā. Lietojot monoterapijā, eptifibatīds nerada nozīmīgu ietekmi uz protrombīna laiku (PT) vai aktivēto parciālo tromboplastīna laiku (aPTT).

EARLY-ACS klīniskais pētījums

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*; agrīna glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoru lietošana pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST-segmenta elevācijas) pētījumā pacientiem ar augsta riska AKS BSTE agrīna, standarta eptifibatīda ievadīšana tika salīdzināta ar placebo (ar aizkavētu provizorisku eptifibatīda ievadīšanu katetrizācijas laboratorijā) kombinācijā ar antitrombotisko terapiju (ASS, NFH, bivalirudīnu, fondaparīnu vai mazmolekulāru heparīnu). Pēc 12 - 96 stundas ilgas pētāmo zāļu ievadīšanas pacientu turpmākā aprūpē bija paredzēta invazīva terapijas metode. Pacientiem varēja veikt medikamentozu ārstēšanu, koronārās artērijas šuntēšanu (KAS) vai perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI). Atšķirībā no ES apstiprinātajām zāļu devām, pētījumā pirms infūzijas tika izmantota divkārtšā pētāmo zāļu *bolus* injekcija (ar 10 minūšu starplaiku).

Agrīna, standarta eptifibatīda ievadīšana tādiem optimāli ārstētiem pacientiem ar augsta riska AKS BSTE, kuru aprūpē tika izmantota invazīva stratēģija, neizraisīja statistiski nozīmīgu samazinājumu attiecībā uz salikto primāro mērķa kritēriju, kas bija nāves, MI, akūtas iejaukšanās-neatliekamas revaskularizācijas un TBO gadījumu procentuālais daudzums 96 stundu laikā, salīdzinot ar aizkavētu provizorisku eptifibatīda lietošanu (9,3% pacientu agrīnas eptifibatīda lietošanas grupā un 10,0% pacientu aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas grupā; krusteniskā attiecība=0,920; 95% TI=0,802 - 1,055; $p=0,234$). Smaga/dzīvībai bīstama asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem radās

retāk, un tās biežums abās terapijas grupās bija līdzīgs (0,8%). Vidēji smaga vai smaga/dzīvībai bīstama asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem nozīmīgi biežāk radās agrīnas standarta eptifibatīda lietošanas grupā (7,4%, salīdzinot ar 5,0% aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas grupā, $p < 0,001$). Līdzīgas atšķirības bija novērojamas, vērtējot masīvas asiņošanas biežumu atbilstoši TIMI kritērijiem (118 [2,5%] pacientiem agrīnas standarta lietošanas grupā un 83 [1,8%] pacientiem aizkavētas provizoriskas lietošanas grupā; $p = 0,016$).

To pacientu apakšgrupā, kuru aprūpē tika izmantota medikamentoza terapija, kā arī medicīniskās aprūpes posmā pirms PKI vai KAS veikšanas netika novērots statistiski nozīmīgs agrīnas eptifibatīda ievadīšanas standarta stratēģijas sniegts ieguvums.

EARLY ACS pētījuma *post hoc* analīzē devas samazināšanas radītais risks un guvums pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir nepārliecinošs. Kad eptifibatīds tika lietots agrīnā standarta veidā, pacientiem, kuri saņēma samazinātu devu (1 mikrogrami/kg/min), primārā mērķa kritērija notikumu biežums bija 11,9%, salīdzinot ar 11,2% pacientiem, kuri saņēma standarta devu (2 mikrogrami/kg/min) ($p = 0,81$). Aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas gadījumos notikumu biežums pacientiem, kuri saņēma samazinātu devu, bija 10%, salīdzinot ar 11,5% pacientiem, kuri saņēma standarta devu ($p = 0,61$). Kad eptifibatīds tika lietots agrīnā standarta veidā, TIMI nozīmīga asiņošana radās 2,7% pacientu, kuri saņēma samazinātu devu (1 mikrogrami/kg/min), salīdzinot ar 4,2% pacientu, kuri saņēma standarta devu (2 mikrogrami/kg/min) ($p = 0,36$). Aizkavētas provizoriskas eptifibatīda lietošanas gadījumos TIMI nozīmīgi notikumi bija 1,4% un 2,0% pacientu, kuri attiecīgi saņēma samazinātu devu un standarta devu ($p = 0,54$). GUSTO netika novērotas nozīmīgas atšķirības smagu asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot *bolus* veidā 90–250 mikrogramu/kg devas un infūziju ar ievadīšanas ātrumu 0,5–3,0 mikrogrami/kg/min, eptifibatīda farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai.

Izkliede

Pacientiem ar koronāro sirds slimību ievadot infūziju ar 2,0 mikrogramiem/kg/min, vidējā eptifibatīda līdzsvara koncentrācija ir 1,5–2,2 mikrogrami/kg/min. Šāda koncentrācija plazmā tiek ātri sasniegta, ja pirms infūzijas ievada 180 mikrogramus/kg *bolus* veidā.

Biotransformācija

Aptuveni 25 % eptifibatīda saistās ar cilvēka plazmas olbaltumu. Šajā pacientu grupā eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 2,5 stundas, plazmas klīrenss ir 55 līdz 80 ml/kg/stundā un sadales tilpums ir aptuveni 185 līdz 260 ml/kg.

Eliminācija

Veseliem cilvēkiem izdalīšanās caur nierēm veido aptuveni 50 % kopējā organisma klīrensa; aptuveni 50 % zāļu daudzuma, kas izdalās no organisma, ir nemainītā veidā. Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) eptifibatīda klīrenss samazinās par apmēram 50 % un līdzsvara stāvokļa līmenis plazmā gandrīz divkāršojas.

Nav veikti formāli pētījumi par farmakokinētisku mijiedarbību. Tomēr populācijas farmakokinētikas pētījumā netika pierādīta farmakokinētiska mijiedarbība starp eptifibatīdu un turpmāk norādītām vienlaikus lietojamām zālēm: amlodipīnu, atenololu, atropīnu, kaptoprilu, cefazolīnu, diazepāmu, digoksīnu, diltiazemu, difenhidramīnu, enalaprilu, fentanilu, furosemīdu, heparīnu, lidokaīnu, lizinoprilu, metoprololu, midazolamu, morfīnu, nitrātiem, nifedipīnu un varfarīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ar eptifibatīdu veiktie toksikoloģijas pētījumi ir vienreizējas un atkārtotu devu pētījumi žurkām, trušiem un pērtiķiem, reprodukcijas spēju pētījumi žurkām un trušiem, ģenētiskas toksicitātes pētījumi *in vitro* un *in vivo* un kairinājuma, paaugstinātas jutības un antigenitātes pētījumi. Līdzeklim ar šādām

farmakoloģiskām īpašībām netika novērotas negaidītas toksiskas izpausmes un atrades bija atbilstošas gaidāmai klīniskai pieredzei, kur asiņošana bija galvenā blakusparādība. Eptifibatīda lietošanas laikā netika novērota genotoksiska ietekme.

Teratoloģiskie pētījumi tika veikti, lietojot ilgstošu intravenozu eptifibatīda infūziju grūsnām žurkām ar kopējo dienas devu līdz 72 mg/kg dienā (apmēram 4 reizes vairāk par cilvēkam ieteicamo maksimālo dienas devu, aprēķinot devu uz ķermeņa virsmas laukumu) un grūsnēm trušiem ar kopējo dienas devu līdz 36 mg/kg dienā (apmēram 4 reizes vairāk par cilvēkam ieteicamo maksimālo dienas devu, aprēķinot devu uz ķermeņa virsmas laukumu). Šie pētījumi atklāja, ka eptifibatīds neizraisa auglības traucējumus vai kaitējumu auglim. Nav pieejami reproduktīvās spējas pētījumi ar dzīvnieku sugām, kur eptifibatīdam būtu pierādīta farmakoloģiskā darbība, kas līdzīga cilvēkam. Tādēļ šie pētījumi nav piemēroti, lai vērtētu eptifibatīda toksisku ietekmi uz reproduktīvo spēju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nav veikti ilgstoši pētījumi, lai vērtētu eptifibatīda kancerogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts
Nātrijs hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Eptifibatide Accord ir nesaderīgs ar furosemīdu.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Eptifibatide Accord nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens 10 ml I hidrolītiskās klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Fizikālās un ķīmiskās saderības pētījumi liecina, ka Eptifibatide Accord var lietot intravenozā sistēmā ar atropīna sulfātu, dobutamīnu, heparīnu, lidokaīnu, meperidīnu, metoprololu, midazolāmu, morfīnu, nitroglicerīnu, audu plazminogēna aktivētāju vai verapamilu. Eptifibatide Accord ir ķīmiski un fizikāli saderīgs ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām un ar 5 % dekstrozi Normosol R sastāvā, gan ar kālija hlorīdu, gan bez tā līdz 92 stundām, uzglabājot 20 - 25°C temperatūrā. Lūdzu, izlasiet Normosol R Zāļu aprakstu, lai iegūtu sīkāku informāciju par tā sastāvu.

Pirms lietošanas apskatiet flakona saturu. Nelietojiet to, ja tajā ir sīkas redzamas daļiņas vai mainījusies krāsa.

Lietošanas laikā Eptifibatide Accord šķīdumu nav nepieciešams sargāt no gaismas.

Pēc iepakojuma atvēršanas neizlietotās zāles jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1065/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 11. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 30. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml šķīdums infūzijām
eptifibatide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 0,75 mg eptifibatīda.

Viens 100 ml flakons satur 75 mg eptifibatīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 flakons pa 100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1065/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**MARKĒJUMS 100 ml flakonam****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml šķīdums infūzijām

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 100 ml flakons satur 75 mg eptifibatīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v. lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/15/1065/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml šķīdums injekcijām
eptifibatide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 2 mg eptifibatīda.

Viens 10 ml flakons satur 20 mg eptifibatīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons pa 10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪČINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1065/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**MARKĒJUMS 10 ml flakonam****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml šķīdums injekcijām
eptifibatide

Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml šķīdums infūzijām

eptifibatide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eptifibatide Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eptifibatide Accord lietošanas
3. Kā lietot Eptifibatide Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eptifibatide Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eptifibatide Accord un kādam nolūkam to lieto

Eptifibatide Accord ir trombocītu salipšanas kavētājs. Tas nozīmē, ka tas palīdz novērst asins recekļu veidošanos.

To lieto pieaugušajiem ar smagām koronāro asinsvadu mazspējas izpausmēm, par ko liecina spontānas un nesen noteiktas sāpes krūškurvī ar patoloģiskiem elektrokardiogrāfijas rezultātiem vai bioloģiskām pārmaiņām. Parasti to lieto kopā ar aspirīnu un nefrakcionēto heparīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Eptifibatide Accord lietošanas

Nelietojiet Eptifibatide Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret eptifibatīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums nesen ir bijusi asiņošana no kuņģa, zarnām, urīnpūšļa vai citiem orgāniem, piemēram, ja Jūs novērojat patoloģisku asiņu piejaukumu izkārnījumos vai urīnam (izņemot mēnešreizes) iepriekšējo 30 dienu laikā;
- ja iepriekšējo 30 dienu laikā Jums bija insults vai iepriekš pārciests insults ar asinsizplūdumu (pārliedzinieties, ka ārsts zina, ja Jūs iepriekš esat pārcietis insultu);
- ja Jums bijis smadzeņu audzējs vai stāvoklis, kas ietekmē smadzeņu asinsvadus;
- ja Jums pēdējo 6 nedēļu laikā veikta plaša operācija vai bijusi smaga trauma;
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijuši ar asiņošanu saistīti sarežģījumi;
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijusi apgrūtināta asins sarecēšana vai mazs trombocītu skaits.
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijusi smaga hipertensija (augsts asinsspiediens);
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijuši smagi nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs tiek ārstēti ar citām Eptifibatide Accord tipa zālēm.

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no šiem nosacījumiem. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsei.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Eptifibatide Accord ieteicams lietot tikai pieaugušiem hospitalizētiem pacientiem kardioloģiskā (koronāro sirds slimību terapijas) nodaļā.
- Eptifibatide Accord neiesaka lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ar Eptifibatide Accord, Jūsu asins paraugi tiks pārbaudīti kā drošības līdzeklis, lai noteiktu negaidītas asiņošanas iespējamību.
- Eptifibatide Accord terapijas laikā Jūs tiksiet rūpīgi pārbaudīts, lai noteiktu jebkuras neparastas vai negaidītas asiņošanas pazīmes.

Pirms Eptifibatide Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu.

Citas zāles un Eptifibatide Accord

Lai izvairītos no iespējamās mijiedarbības ar citām zālēm, lūdzu, pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsei par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Īpaši par:

- asins šķīdinātājiem (iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem) vai
- zālēm, kas novērš asins recekļu veidošanos, piemēram, varfarīnu, dipiridamolu, tiklopidīnu, aspirīnu (izņemot tās, ko varat saņemt papildus Eptifibatide Accord terapijai).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Eptifibatide Accord parasti neiesaka lietot grūtniecības laikā. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai to plānojat, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs guvumu Jums, salīdzinot ar risku bērnam, ja lietojat Eptifibatide Accord grūtniecības laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, barošana ar krūti terapijas laikā ir jāpārtrauc.

Eptifibatide Accord satur nātriju

Šīs zāles satur 172 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 8,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord ievada vēnā tiešas injekcijas veidā, kam seko infūzija (pilienvaida sistēma). Ievadāmo devu aprēķina atbilstoši Jūsu ķermeņa masai. Ieteicamā deva ir 180 mikrogrami/kg, ko ievada *bolus* (straujas intravenozas injekcijas) veidā, kam seko infūzija (pilienvaida sistēma) ar ātrumu 2 mikrogrami/kg/min līdz 72 stundas ilgi. Ja Jums ir nieru slimība, infūzijas devu var samazināt līdz 1 mikrogramam/kg/min.

Ja Eptifibatide Accord terapijas laikā tiek veikta perkutāna koronāra iejaukšanās (PKI), intravenozo šķīdumu var turpināt ievadīt līdz 96 stundas ilgi.

Jums jāsaņem arī aspirīna un heparīna devas (ja tas nav kontrindicēts Jūsu gadījumā).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsei.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var būt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- neliela vai masīva asiņošana (piemēram, asiņu piejaukums urīnam, asiņu piejaukums izkārnījumiem, vemšana ar asinīm vai asiņošana ķirurģisku procedūru laikā);
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits).

Biežas blakusparādības

Tās var būt līdz pat 1 no 10 cilvēkiem

- vēnas iekaisums.

Retākas blakusparādības

Tās var būt līdz 1 no 100 cilvēkiem

- trombocītu (asins šūnas, kas nepieciešamas asinsrecai) skaita samazināšanās;
- pavājināta smadzeņu apgāde ar asinīm.

Ļoti retas blakusparādības

Tās var būt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- smaga asiņošana (piemēram, asiņošana vēdera dobumā, smadzenēs un plaušās);
- letāla asiņošana;
- izteikta trombocītu (asins šūnas, kas nepieciešamas asinsrecai) skaita samazināšanās;
- izsitumi uz ādas (piemēram, nātrene);
- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija.

Ja Jūs novērojat jebkādas asiņošanas pazīmes, nekavējoties paziņojiet par to ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsai. Ļoti reti asiņošana var būt smaga, vai pat ar letālu iznākumu. Lai izvairītos no šādiem gadījumiem, ir jāveic drošības pasākumi, tai skaitā jāveic asins analīzes un veselības aprūpes speciālistiem Jūs ir rūpīgi jānovēro.

Ja Jums rodas smaga alerģiska reakcija vai nātrene, nekavējoties paziņojiet par to ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsai.

Citas blakusparādības, kas var rasties pacientiem, kam nepieciešama šāda veida terapija, ir saistītas ar slimību, kas tiek ārstēta, piemēram, strauja vai neregulāra sirdsdarbība, zems asinsspiediens, šoks vai sirds apstāšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eptifibatide Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas un uz flakona pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Taču lietošanas laikā nav nepieciešams Eptifibatide Accord sargāt no gaismas.

Pirms lietošanas jāapskata flakona saturs.

Eptifibatide Accord nedrīkst lietot, ja ievērojat sīkas redzamas daļiņas vai tam ir mainījusies krāsa.

Pēc iepakojuma atvēršanas visi neizlietotie materiāli ir jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert slimnīcas farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eptifibatide Accord satur

- Aktīvā viela ir eptifibatīds.
Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: katrs ml šķīduma infūzijām satur 0,75 mg eptifibatīda.
Viens 100 ml flakons šķīduma infūzijām satur 75 mg eptifibatīda..
- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Eptifibatide Accord ārējais izskats un iepakojums

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml šķīdums infūzijām: 100 ml flakons, iepakojumā ir viens flakons.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums 100 ml stikla flakonā, kas ir noslēgts ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Eptifibatide Accord 2 mg/ml šķīdums injekcijām

eptifibatide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eptifibatide Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eptifibatide Accord lietošanas
3. Kā lietot Eptifibatide Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eptifibatide Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eptifibatide Accord un kādam nolūkam to lieto

Eptifibatide Accord ir trombocītu salipšanas kavētājs. Tas nozīmē, ka tas palīdz novērst asins recekļu veidošanos.

To lieto pieaugušajiem ar smagām koronāro asinsvadu mazspējas izpausmēm, par ko liecina spontānas un nesen noteiktas sāpes krūškurvī ar patoloģiskiem elektrokardiogrāfijas rezultātiem vai bioloģiskām pārmaiņām. Parasti to lieto kopā ar aspirīnu un nefrakcionēto heparīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Eptifibatide Accord lietošanas

Nelietojiet Eptifibatide Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret eptifibatīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums nesen ir bijusi asiņošana no kuņģa, zarnām, urīnpūšļa vai citiem orgāniem, piemēram, ja Jūs novērojāt patoloģisku asiņu piejaukumu izkārnījumos vai urīnam (izņemot mēnešreizes) iepriekšējo 30 dienu laikā;
- ja iepriekšējo 30 dienu laikā Jums bija insults vai iepriekš pārciests insults ar asinsizplūdumu (pārliedzinieties, ka ārsts zina, ja Jūs iepriekš esat pārcietis insultu);
- ja Jums bijis smadzeņu audzējs vai stāvoklis, kas ietekmē smadzeņu asinsvadus;
- ja Jums pēdējo 6 nedēļu laikā veikta plaša operācija vai bijusi smaga trauma;
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijuši ar asiņošanu saistīti sarežģījumi;
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijusi apgrūtināta asins sarecēšana vai mazs trombocītu skaits;
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijusi smaga hipertensija (augsts asinsspiediens);
- ja Jums pašreiz ir vai iepriekš bijuši smagi nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs tiek ārstēti ar citām Eptifibatide Accord tipa zālēm.

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja uz Jums attiecas kāds no šiem nosacījumiem. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsei.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Eptifibatide Accord ieteicams lietot tikai pieaugušiem hospitalizētiem pacientiem kardioloģiskā (koronāro sirds slimību terapijas) nodaļā.
- Eptifibatide Accord neiesaka lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ar Eptifibatide Accord, Jūsu asins paraugi tiks pārbaudīti kā drošības līdzeklis, lai noteiktu negaidītas asiņošanas iespējamību.
- Eptifibatide Accord terapijas laikā Jūs tiksiet rūpīgi pārbaudīts, lai noteiktu jebkuras neparastas vai negaidītas asiņošanas pazīmes.

Pirms Eptifibatide Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, slimnīcas farmaceitu vai medmāsu.

Citas zāles un Eptifibatide Accord

Lai izvairītos no iespējamās mijiedarbības ar citām zālēm, lūdzu, pastāstiet ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Īpaši par:

- asins šķīdinātājiem (iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem) vai
- zālēm, kas novērš asins recekļu veidošanos, piemēram, varfarīnu, dipiridamolu, tiklopidīnu, aspirīnu (izņemot tās, ko varat saņemt papildus Eptifibatide Accord terapijai).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Eptifibatide Accord parasti neiesaka lietot grūtniecības laikā. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai to plānojat, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs guvumu Jums, salīdzinot ar risku bērnam, ja lietojat Eptifibatide Accord grūtniecības laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, barošana ar krūti terapijas laikā ir jāpārtrauc.

Eptifibatide Accord satur nātriju

Šīs zāles satur 34,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vāramās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,7% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord ievada vēnā tiešas injekcijas veidā, kam seko infūzija (pilienvaida sistēma). Ievadāmo devu aprēķina atbilstoši Jūsu ķermeņa masai. Ieteicamā deva ir 180 mikrogrami/kg, ko ievada *bolus* (straujas intravenozas injekcijas) veidā, kam seko infūzija (pilienvaida sistēma) ar ātrumu 2 mikrogrami/kg/min līdz 72 stundas ilgi. Ja Jums ir nieru slimība, infūzijas devu var samazināt līdz 1 mikrogramam/kg/min.

Ja Eptifibatide Accord terapijas laikā tiek veikta perkutāna koronāra iejaukšanās (PKI), intravenozo šķīdumu var turpināt ievadīt līdz 96 stundas ilgi.

Jums jāsaņem arī aspirīna un heparīna devas (ja tas nav kontrindicēts Jūsu gadījumā).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var būt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- neliela vai masīva asiņošana (piemēram, asiņu piejaukums urīnam, asiņu piejaukums izkārnījumiem, vemšana ar asinīm vai asiņošana ķirurģisku procedūru laikā);
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits).

Biežas blakusparādības

Tās var būt līdz pat 1 no 10 cilvēkiem

- vēnas iekaisums.

Retākas blakusparādības

Tās var būt līdz 1 no 100 cilvēkiem

- trombocītu (asins šūnas, kas nepieciešamas asinsrecai) skaita samazināšanās;
- pavājināta smadzeņu apgāde ar asinīm.

Ļoti retas blakusparādības

Tās var būt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- smaga asiņošana (piemēram, asiņošana vēdera dobumā, smadzenēs un plaušās);
- letāla asiņošana;
- izteikta trombocītu (asins šūnas, kas nepieciešamas asinsrecai) skaita samazināšanās;
- izsitumi uz ādas (piemēram, nātrene);
- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija.

Ja Jūs novērojat jebkādas asiņošanas pazīmes, nekavējoties paziņojiet par to ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsai. Ļoti reti asiņošana var būt smaga, vai pat ar letālu iznākumu. Lai izvairītos no šādiem gadījumiem ir jāveic drošības pasākumi, tai skaitā jāveic asins analīzes un veselības aprūpes speciālistiem Jūs ir rūpīgi jānovēro.

Ja Jums rodas smaga alerģiska reakcija vai nātrene, nekavējoties paziņojiet par to ārstam vai slimnīcas farmaceitam, vai medmāsai.

Citas blakusparādības, kas var rasties pacientiem, kam nepieciešama šāda veida terapija, ir saistītas ar slimību, kas tiek ārstēta, piemēram, strauja vai neregulāra sirdsdarbība, zems asinsspiediens, šoks vai sirds apstāšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eptifibatide Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas un uz flakona pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Taču lietošanas laikā nav nepieciešams **Eptifibatide Accord** sargāt no gaismas.

Pirms lietošanas jāapskata flakona saturs.

Eptifibatide Accord nedrīkst lietot, ja ievērojat sīkas redzamas daļiņas vai tam ir mainījusies krāsa.

Pēc iepakojuma atvēršanas visi neizlietotie materiāli ir jāizmet.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert slimnīcas farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eptifibatide Accord satur

- Aktīvā viela ir eptifibatīds.

Eptifibatide Accord 2mg/ml: katrs ml šķīduma injekcijām satur 2 mg eptifibatīda. Viens 10 ml flakons šķīduma infūzijām satur 20 mg eptifibatīda.

- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

Eptifibatide Accord ārējais izskats un iepakojums

Eptifibatide Accord 2 mg/ml šķīdums injekcijām: 10 ml flakons, iepakojumā ir viens flakons.

Eptifibatide Accord 2mg/ml: caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums 10 ml stikla flakonā, kas ir noslēgts ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.