

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução para perfusão contém 0,75 mg de eptifibatida.

Um frasco para injetáveis de 100 ml de solução para perfusão contém 75 mg de eptifibatida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 172 mg (7.5 mmol) de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Eptifibatide Accord destina-se a ser utilizado em associação com ácido acetilsalicílico e heparina não fracionada.

Eptifibatide Accord é indicado na prevenção, na fase inicial, de enfarte do miocárdio em adultos com angina instável ou enfarte do miocárdio sem onda-Q, em que o último episódio de toracalgia tenha ocorrido num período de 24 horas e com alterações no eletrocardiograma (ECG) e/ou subida dos níveis de enzimas cardíacas.

Os doentes com maior probabilidade de beneficiarem do tratamento com Eptifibatide Accord são os que apresentam um risco elevado de desenvolver enfarte do miocárdio nos 3-4 dias subsequentes à instalação de sintomas de angina aguda, incluindo, por exemplo, os doentes com probabilidade de serem submetidos precocemente a PTCA (Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Este produto destina-se a ser utilizado, exclusivamente, no hospital. Deverá ser administrado por médicos especialistas com experiência no tratamento de síndromes coronárias agudas.

Eptifibatide Accord, solução para perfusão, deve ser utilizado em conjunto com Eptifibatide Accord, solução injetável.

É recomendada a administração concomitante de heparina exceto se contraindicada por razões como história de trombocitopenia associada à utilização de heparina (ver “Administração de heparina”, secção 4.4). Eptifibatide Accord destina-se também a ser utilizado em associação com ácido acetilsalicílico, sendo que é parte do tratamento padrão de doentes com síndromes coronárias agudas, a não ser que o seu uso seja contraindicado.

Posologia

Adultos (≥ 18 anos de idade) com angina instável (AI) ou enfarte do miocárdio sem onda-Q (EMSOQ)

A posologia recomendada é de um bólus intravenoso de 180 microgramas/kg, administrado o mais cedo possível após o diagnóstico, seguido de uma perfusão contínua de 2 microgramas/kg/min, administrada durante um período máximo de 72 horas, até ao início de cirurgia de *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou até à alta hospitalar (a situação que primeiro se verificar). Se for efetuada uma Intervenção Coronária Percutânea (ICP) durante o tratamento com eptifibatida, a perfusão deve ser mantida durante 20-24 horas após a ICP de modo a atingir-se uma duração máxima global de tratamento de 96 horas.

Cirurgia de emergência ou semieletiva

A perfusão deve ser imediatamente interrompida se o doente necessitar de uma cirurgia cardíaca urgente ou de emergência durante o tratamento com eptifibatida. Se o doente necessitar de cirurgia semieletiva, a perfusão de eptifibatida deve ser atempadamente interrompida de modo a permitir que decorra um período de tempo suficiente para se obter a normalização da função plaquetária.

Compromisso hepático

A experiência em doentes com compromisso hepático é muito limitada. Administrar com precaução em doentes com compromisso hepático cuja coagulação seja suscetível de ser afetada (ver secção 4.3, tempo de protrombina). Está contraindicado em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo.

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) deve ser administrado um bólus intravenoso de 180 microgramas/kg seguido por uma perfusão contínua com a dose de 1,0 micrograma/kg/min para a duração do tratamento. Esta recomendação é baseada na informação farmacodinâmica e de farmacocinética. A evidência clínica disponível não pode contudo confirmar se esta alteração na dose resulta num benefício preservado (ver secção 5.1). A utilização em doentes com um compromisso renal mais grave está contraindicada (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia do eptifibatide em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas devido à falta de dados disponíveis.

Modo de administração

Uso intravenoso.

Para instruções sobre diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Eptifibatide Accord não deve ser utilizado no tratamento de doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- sinais de hemorragia gastrointestinal, hemorragia genito-urinária macroscópica ou outras hemorragias anómalas ativas no período de 30 dias antes do tratamento;
- história de acidente vascular cerebral nos 30 dias anteriores ou de qualquer acidente vascular cerebral hemorrágico;
- antecedentes conhecidos de doença intracraniana (neoplasia, malformação arteriovenosa, aneurisma);
- grande cirurgia ou traumatismo grave nas últimas 6 semanas;
- história de diátese hemorrágica;
- trombocitopenia (< 100.000 células/mm³);
- tempo de protrombina $> 1,2$ vezes o valor de controlo ou *International Normalized Ratio* (INR) $\geq 2,0$;

- hipertensão grave (pressão arterial sistólica > 200 mm Hg ou pressão arterial diastólica > 110 mm Hg sob terapêutica anti-hipertensiva);
- compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) ou dependência de diálise renal
- compromisso hepático clinicamente significativo;
- administração parentérica concomitante ou planeada de outro inibidor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia

Eptifibatide Accord é um fármaco antitrombótico que atua por inibição da agregação plaquetária; o doente deverá, portanto, ser mantido sob cuidadosa observação para despiste de sinais de hemorragia durante o tratamento (ver secção 4.8). O risco de hemorragia poderá ser maior nas mulheres, nos idosos, em doentes com baixo peso corporal ou com compromisso renal moderado (depuração de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min). Estes doentes devem ser mantidos sob cuidadosa monitorização para despiste de sinais de hemorragia.

Nos doentes que recebam uma administração precoce de eptifibatida (por exemplo, no momento do diagnóstico) também pode ser observado um aumento do risco de hemorragia, comparativamente à sua administração imediatamente antes da ICP, como observado no ensaio clínico *Early ACS*. Ao contrário da posologia aprovada na UE, todos os doentes neste ensaio clínico administraram um bólus duplo antes da perfusão (ver secção 5.1).

A hemorragia é mais comum no local de acesso arterial em doentes submetidos a procedimentos arteriais percutâneos. Devem observar-se cuidadosamente todos os locais de potencial hemorragia (como por exemplo, locais de inserção de cateteres, locais de punção arterial, venosa ou por agulha, locais de desbridamento e tratos gastrointestinal e genito-urinário). Devem também ser considerados cuidadosamente outros locais de potencial hemorragia, tais como o sistema nervoso periférico e central e áreas retroperitoneais.

Uma vez que Eptifibatide Accord inibe a agregação plaquetária, deve usar-se de precaução ao utilizar este medicamento com outros fármacos que afetam a hemostase, incluindo ticlopidina, clopidogrel, trombolíticos, anticoagulantes orais, soluções de dextrano, adenosina, sulfimpirazona, prostaciclina, agentes anti-inflamatórios não esteroides, ou dipiridamol (ver secção 4.5).

Não existe experiência sobre o uso simultâneo de eptifibatida e de heparinas de baixo peso molecular.

A experiência terapêutica com eptifibatida em doentes em que se encontra geralmente indicada uma terapêutica trombolítica (por exemplo enfarte agudo do miocárdio transmural com novas ondas Q patológicas ou supradesnívelamento dos segmentos ST ou bloqueio de ramo esquerdo no ECG) é limitada. Não se recomenda, portanto, a utilização de Eptifibatide Accord nestas circunstâncias (ver secção 4.5).

A perfusão de Eptifibatide Accord deve ser imediatamente interrompida se surgirem situações que requeiram uma terapêutica trombolítica ou se o doente tiver de ser submetido a uma CABG de emergência ou requerer uma bomba intra-aórtica ligada a um dispositivo em balão.

Na eventualidade de ocorrer uma hemorragia grave, não controlável por meio de compressão, deve interromper-se imediatamente a perfusão de Eptifibatide Accord e a administração concomitante de qualquer heparina não fracionada.

Procedimentos arteriais

No decurso do tratamento com eptifibatida, verifica-se um aumento significativo das taxas de hemorragia, especialmente na área da artéria femoral, no local de inserção da bainha do cateter. Certifique-se de que só a parede anterior da artéria femoral é puncionada. As bainhas arteriais podem ser removidas quando os valores da coagulação normalizam (por exemplo, quando o tempo de coagulação ativada (ACT) é inferior a 180 segundos (geralmente 2-6 horas após a interrupção do

tratamento com heparina). Após remoção da bainha de introdução, deve assegurar-se a hemostase mantendo o doente sob cuidadosa observação.

Trombocitopenia e Imunogenicidade relacionada com os inibidores da GP IIb/IIIa

Eptifibatide Accord inibe a agregação plaquetária, mas não parece afetar a viabilidade das plaquetas. Conforme demonstrado em ensaios clínicos, a incidência de trombocitopenia foi baixa e semelhante nos doentes tratados com eptifibatida e nos doentes que receberam placebo. Foi observada trombocitopenia, incluindo trombocitopenia profunda aguda, com a administração de eptifibatida, após a comercialização (ver secção 4.8).

O mecanismo, se mediado imunologicamente e/ou não imunologicamente, pelo qual a eptifibatida pode induzir trombocitopenia não é completamente conhecido. Contudo, o tratamento com eptifibatida foi associado a anticorpos que reconhecem a GP IIb/IIIa ocupada pela eptifibatida, sugerindo um mecanismo imunologicamente mediado. A trombocitopenia que ocorre após a primeira exposição a um inibidor da GP IIb/IIIa pode ser explicada pelo facto dos anticorpos estarem naturalmente presentes em alguns indivíduos normais.

Uma vez que, quer a exposição repetida a qualquer agente ligando mimético da GP IIb/IIIa (tais como abciximab ou eptifibatida) ou a primeira exposição a um inibidor da GP IIb/IIIa podem estar associadas a respostas trombocitopénicas imunologicamente mediadas, é necessária a monitorização, isto é, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes do tratamento, nas primeiras 6 horas de administração e, depois, pelo menos uma vez por dia enquanto decorrer o tratamento e imediatamente aos sinais clínicos de tendência de hemorragia não esperada.

Se for observada uma descida confirmada das plaquetas para níveis $< 100.000/\text{mm}^3$ ou uma trombocitopenia profunda aguda, deve ser imediatamente considerada a suspensão do tratamento com cada medicamento que se conheça ou que se suspeite ter efeitos trombocitopénicos, incluindo eptifibatida, heparina e clopidogrel. A decisão de utilizar transfusões plaquetárias deverá ser baseada no julgamento clínico de cada caso.

Nos doentes com trombocitopenia mediada imunologicamente anterior devido a outros inibidores da GP IIb/IIIa parentéricos, não existe informação sobre a utilização de Eptifibatide Accord. Por conseguinte, não está recomendada a administração de eptifibatida nos doentes que manifestaram anteriormente trombocitopenia imunologicamente mediada com inibidores da GP IIb/IIIa, incluindo a eptifibatida.

Administração de heparina

Recomenda-se a administração de heparina salvo nos casos em que exista contraindicação (tal como antecedentes de trombocitopenia associada à utilização de heparina).

AI/EMSOQ: No caso de um doente que pesa ≥ 70 kg, recomenda-se a administração de uma dose em bólus de 5.000 unidades, seguida de uma perfusão intravenosa constante de 1.000 unidades/hora. Se o doente pesar < 70 kg, deve administrar-se um bólus de 60 unidades/kg, seguido de uma perfusão de 12 unidades/kg/h. Deve proceder-se à monitorização do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) de forma a manter um valor compreendido entre 50 e 70 segundos; acima de 70 segundos, poderá haver um aumento do risco de hemorragia.

Caso seja necessário efetuar uma ICP no âmbito de uma AI/EMSOQ, o tempo de coagulação ativada (ACT) deve ser monitorizado de modo a manter-se um valor compreendido entre 300-350 segundos. A administração de heparina deve ser interrompida se o ACT exceder 300 segundos, não devendo ser reiniciada até que o ACT desça para um valor inferior a 300 segundos.

Monitorização dos valores laboratoriais

Antes de administrar Eptifibatide Accord por perfusão, recomenda-se a realização dos seguintes exames laboratoriais para identificação de alterações hemostáticas preexistentes: tempo de protrombina (TP) e aPTT, níveis séricos de creatinina, contagem plaquetária, hemoglobina e níveis de hematócrito. Dever-se-ão também monitorizar a hemoglobina, hematócrito e a contagem plaquetária

nas 6 horas após o início da terapêutica e, pelo menos, uma vez por dia, subsequentemente, enquanto o doente se mantiver sob terapêutica (ou mais frequentemente, caso se observem sinais de diminuição marcada). Se a contagem plaquetária descer para níveis inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ será necessário proceder à contagem adicional das plaquetas para excluir a existência de pseudotrombocitopenia. Dever-se-á suspender o tratamento com heparina não fracionada. Em doentes submetidos a ICP, deve determinar-se também o ACT.

Sódio

Este medicamento contém 172 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 8.6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Varfarina e dipiridamol

A eptifibatida não pareceu aumentar o risco de hemorragias graves e ligeiras associadas ao uso concomitante de varfarina e de dipiridamol. O risco de hemorragia não pareceu aumentar em doentes tratados com eptifibatida que apresentavam um tempo de protrombina (TP) > 14,5 segundos e que se encontravam também a ser medicados com varfarina.

Eptifibatida e agentes trombolíticos

Os dados relativos à utilização de eptifibatida em doentes medicados com agentes trombolíticos são limitados. Não se obtiveram quaisquer provas consistentes de que eptifibatida aumentasse o risco de hemorragias graves ou ligeiras associadas à utilização de um ativador de plasminogénio tecidual, tanto no estudo da ICP como num estudo sobre o enfarte agudo do miocárdio. A eptifibatida pareceu aumentar o risco de hemorragia quando administrado com estreptoquinase, num estudo sobre o enfarte agudo do miocárdio. A associação de tenecteplase de dose reduzida e eptifibatida, comparativamente ao placebo e eptifibatida, aumentou significativamente o risco de hemorragias graves e ligeiras quando foram administrados concomitantemente num estudo sobre o enfarte do miocárdio agudo com elevação ST.

Num estudo sobre o enfarte agudo do miocárdio em que participaram 181 doentes, a eptifibatida (em regimes posológicos de um bólus injetável de até 180 microgramas/kg, seguida de uma perfusão de até 2 microgramas/kg/min, durante um período de até 72 horas) foi administrado concomitantemente com estreptoquinase (1,5 milhões de unidades durante 60 minutos). Com as velocidades de perfusão máximas (1,3 microgramas/kg/min e 2,0 microgramas/kg/min) estudadas, verificou-se que eptifibatida esteve associada a um aumento da incidência de hemorragia e de transfusões em comparação com a incidência registada nos casos em que a estreptoquinase foi utilizada isoladamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de eptifibatida em mulheres grávidas.

Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Eptifibatide Accord não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se a eptifibatida é excretada no leite humano. Recomenda-se a interrupção do aleitamento durante o período de tratamento.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do medicamento eptifibatida na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante uma vez que Eptifibatide Accord destina-se a ser utilizado apenas em doentes hospitalizados.

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria das reações adversas observadas em doentes tratados com eptifibatida esteve geralmente relacionada com hemorragias ou com acontecimentos cardiovasculares, que ocorrem frequentemente nesta população de doentes.

Ensaio clínico

As fontes de dados utilizadas para determinar a descrição da frequência das reações adversas incluíram dois ensaios clínicos de fase III (PURSUIT e ESPRIT). Estes ensaios encontram-se brevemente descritos abaixo.

PURSUIT: tratou-se de uma avaliação aleatorizada, em dupla-ocultação da eficácia e segurança de eptifibatida versus placebo na redução da mortalidade e (re)enfarte do miocárdio em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio sem onda-Q.

ESPRIT: tratou-se de um ensaio em dupla-ocultação, multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado com placebo para avaliar a segurança e eficácia da terapêutica com eptifibatida em doentes sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP) não-emergente com implantação de *stent*.

No PURSUIT, a hemorragia e os acontecimentos não-hemorrágicos foram recolhidos desde a alta hospitalar até à visita do 30º dia. No ESPRIT, os acontecimentos hemorrágicos foram notificados às 48 horas, e os acontecimentos não-hemorrágicos foram notificados aos 30 dias. Embora tenham sido utilizados os critérios de hemorragia *Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI* para categorizar a incidência de hemorragias graves e ligeiras em ambos os estudos PURSUIT e ESPRIT, os dados do PURSUIT foram recolhidos em 30 dias, enquanto que os dados do ESPRIT foram limitados aos acontecimentos nas 48 horas ou alta hospitalar, o qual acontecesse primeiro.

Os efeitos indesejáveis encontram-se listados por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências foram definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $a < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Estas são frequências de notificação absolutas sem terem em consideração as taxas do placebo. Para uma reação adversa em particular, se os dados estivessem disponíveis a partir de ambos os estudos PURSUIT e ESPRIT, então foi utilizada a incidência de notificação mais elevada para atribuir a frequência de reação adversa.

De notar que não foi determinada a causalidade para todas as reações adversas.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Hemorragia (hemorragia grave e ligeira incluindo artéria femoral de acesso, relacionada com a CABG, gastrintestinal, genito-urinária, retroperitoneal, intracraniana, hematemesa, hematuria, oral/orofaríngea, descida da hemoglobina/hematócrito e outras).
Pouco frequentes	Trombocitopenia.
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes	Isquemia cerebral.
Cardiopatias	
Frequentes	Paragem cardíaca, fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio aurículo-ventricular, fibrilhação auricular.
Vasculopatias	

Frequentes	Choque, hipotensão, flebite.
------------	------------------------------

A paragem cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilhação auricular, hipotensão e o choque, que são acontecimentos notificados frequentemente no estudo PURSUIT, foram acontecimentos relacionados com a doença subjacente.

A administração de eptifibatida está associada a um aumento da hemorragia grave e ligeira conforme classificação segundo o critério do grupo de estudos TIMI. Na dose terapêutica recomendada, conforme administrado no estudo PURSUIT envolvendo 11.000 doentes, a hemorragia foi a mais comum complicação encontrada durante a terapêutica com eptifibatida. As complicações hemorrágicas mais comuns estiveram associadas a procedimentos invasivos cardíacos (relacionados com *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou no local de acesso da artéria femoral).

As hemorragias ligeiras foram definidas no ensaio PURSUIT como hematúria espontânea macroscópica, hematemese espontânea, observação de perda sanguínea com descida de hemoglobina superior a 3 g/dl, ou superior a 4 g/dl na ausência de observação de uma fonte hemorrágica. Durante o tratamento com eptifibatida neste estudo, a hemorragia ligeira foi uma complicação muito frequente ($>1/10$, ou 13,1% para a eptifibatida versus 7,6% para o placebo). Os episódios hemorrágicos foram mais frequentes em doentes submetidos a uma terapêutica concomitante com heparina no decurso de uma ICP quando o ACT excedeu 350 segundos (ver secção 4.4, Administração de heparina).

A hemorragia grave foi definida no ensaio PURSUIT como uma hemorragia intracraniana ou uma descida da concentração de hemoglobina superior a 5 g/dl. A hemorragia grave foi também muito frequente e notificada mais frequentemente com eptifibatida do que com placebo no estudo PURSUIT ($\geq 1/10$ ou 10,8% versus 9,3%), no entanto foi pouco frequente na maioria dos doentes não submetidos a CABG nos 30 dias desde a inclusão no estudo. Nos doentes submetidos a CABG, a incidência de hemorragia não foi aumentada pela eptifibatida comparado com os doentes tratados com placebo. No sub-grupo de doentes submetidos a ICP, foi observada frequentemente hemorragia grave em 9,7% dos doentes tratados com eptifibatida vs 4,6% de doentes tratados com placebo.

A incidência de episódios hemorrágicos graves ou potencialmente fatais com eptifibatida foi 1,9 % comparado com 1,1 % com placebo. A necessidade de transfusões sanguíneas foi ligeiramente aumentada pelo tratamento com eptifibatida (11,8 % versus 9,3 % com placebo).

As alterações observadas durante o tratamento com eptifibatida resultam da sua ação farmacológica já conhecida, isto é, inibição da agregação plaquetária. Deste modo, as alterações dos parâmetros laboratoriais associadas a hemorragia (por exemplo, tempo de hemorragia), são frequentes e previsíveis. Não se observaram diferenças aparentes entre os doentes tratados com eptifibatida ou com placebo relativamente aos parâmetros da função hepática (TGO/AST, TGP/ALT, bilirrubina, fosfatase alcalina) ou da função renal (creatinina sérica e ureia sanguínea).

Experiência pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito raros	Hemorragia fatal (a maioria envolveu perturbações do sistema nervoso central e periférico: hemorragias cerebrais ou intracranianas); hemorragia pulmonar, trombocitopenia profunda aguda, hematoma.
Doenças do sistema imunitário	
Muito raros	Reações anafiláticas.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito raros	Erupção cutânea, perturbações no local da aplicação como urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No ser humano, a experiência com uma sobredosagem de eptifibatida é extremamente limitada. Não existe qualquer indicação de ocorrência de reações adversas graves associadas à administração accidental de doses elevadas em bólus, de uma perfusão rápida descrita como sobredosagem ou de doses elevadas cumulativas. No ensaio clínico PURSUIT, 9 doentes receberam doses em bólus e/ou em perfusão superiores ao dobro da dose recomendada, ou foram identificados pelo investigador como tendo recebido uma sobredosagem. Nenhum destes doentes sofreu qualquer hemorragia excessiva, embora tenha sido relatada, num doente submetido a CABG, uma hemorragia moderada. Especificamente, nenhum doente sofreu uma hemorragia intracraniana.

Potencialmente, uma sobredosagem de eptifibatida poderá resultar em hemorragia. Devido à sua curta semivida e rápida depuração, a atividade da eptifibatida pode ser prontamente revertida por interrupção da perfusão. Assim, embora a eptifibatida possa ser dialisada, é improvável que seja necessário o recurso a diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antitrombótico (Inibidores da agregação plaquetária excl. a heparina), código ATC: B01AC16.

Mecanismo de ação

A eptifibatida, um heptapeptido cíclico sintético, que contém seis aminoácidos, incluindo uma cisteínamida e um resíduo mercaptopropionil (desamino cisteinil), é um inibidor da agregação plaquetária, pertencente à classe dos RGD (arginina-glicina-aspartato)-miméticos.

A eptifibatida inibe, reversivelmente, a agregação plaquetária, impedindo a ligação do fibrinogénio, do fator de von Willebrand e de outros ligandos de adesão aos recetores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

Efeitos farmacodinâmicos

A eptifibatida inibe a agregação plaquetária em função da dose administrada e da concentração utilizada, conforme demonstra a agregação plaquetária *ex vivo* ao utilizar-se difosfato de adenosina (ADP) e outros agonistas da indução da agregação plaquetária. O efeito da eptifibatida é observado imediatamente após a administração de uma dose intravenosa em bólus de 180 microgramas/kg. Quando este regime é seguido de uma perfusão contínua de 2,0 microgramas/kg/min, na presença de concentrações fisiológicas de cálcio, provoca uma inibição > 80 % da agregação plaquetária *ex vivo* induzida pelo ADP em mais de 80 % dos doentes.

A inibição das plaquetas foi rapidamente revertida, verificando-se um retorno da função plaquetária aos valores basais (> 50 % da agregação plaquetária) 4 horas após a interrupção de uma perfusão contínua de 2,0 microgramas/kg/min. Em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio sem onda-Q e na presença de concentrações fisiológicas de cálcio (anticoagulante D-fenilalanil-L-propil-L-arginina clorometil cetona), a determinação da agregação plaquetária *ex vivo*, induzida pelo ADP, revelou uma inibição, dependente da concentração, com uma CI50 (concentração inibitória de 50 %) de aproximadamente 550 ng/ml e uma CI80 (concentração inibitória de 80 %) de aproximadamente 1.100 ng/ml.

Existe informação limitada relativamente à inibição plaquetária nos doentes com compromisso renal. Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) foi atingida 100% de inibição às 24 horas após a administração de 2 microgramas/kg/min. Nos doentes com

compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), em que foi administrado 1 micrograma/kg/min, foi atingida 80% de inibição em mais de 80% dos doentes às 24 horas.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio clínico PURSUIT

O principal ensaio clínico realizado sobre a Angina Instável (AI)/Enfarte do Miocárdio Sem Onda-Q (EMSOQ) foi o PURSUIT. Este ensaio, que envolveu 726 centros em 27 países, consistiu num estudo com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlado com placebo, em que participaram 10.948 doentes com AI ou EMSOQ. Os doentes só poderiam ser incluídos no estudo se tivessem sofrido isquemia cardíaca em repouso (≥ 10 minutos) nas 24 horas anteriores e se:

- apresentassem alterações do segmento ST: infradesnivelementos do segmento ST $> 0,5$ mm durante menos de 30 minutos ou supradesnivelemento persistente do segmento ST $> 0,5$ mm, não requerendo terapêutica de reperfusão ou fármacos trombolíticos, inversão da onda T (> 1 mm),
- ou aumento dos níveis da CK-MB.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo placebo, pelo tratamento com eptifibatida administrado sob a forma de um bólus de 180 microgramas/kg, seguido de uma perfusão de 2,0 microgramas/kg/min (180/2,0), ou pela eptifibatida administrada num bólus de 180 microgramas/kg seguido de uma perfusão de 1,3 microgramas/kg/min (180/1,3).

A perfusão foi mantida até ser concedida alta hospitalar, até à realização do *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou durante um período de até 72 horas, dependendo da situação que primeiro ocorresse. Na eventualidade de ser efetuada uma ICP, a perfusão de eptifibatida era mantida nas 24 horas subsequentes ao procedimento, permitindo administrar o fármaco durante um período de até 96 horas.

O ramo de 180/1,3 foi interrompido após uma análise intermédia, conforme pré-especificado no protocolo, quando os dois ramos do tratamento ativo pareciam registar uma incidência semelhante de hemorragias.

Os doentes foram tratados de acordo com os padrões adotados habitualmente pelo centro de investigação; as frequências da angiografia, ICP e CABG diferiam, portanto, amplamente de local para local e de país para país. Treze por cento dos doentes que participaram no PURSUIT foram tratados com ICP durante a perfusão de eptifibatida; cerca de 50 % destes doentes receberam *stents* intracoronários; 87 % foram submetidos a tratamento médico (sem ICP durante a perfusão de eptifibatida).

A grande maioria dos doentes foi medicada com ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia). A heparina não fracionada foi administrada por via intravenosa ou subcutânea, de acordo com o critério do médico, geralmente sob a forma de um bólus intravenoso de 5.000 U, seguido de uma perfusão contínua de 1.000 U/h. Foi recomendado um valor aPTT alvo de 50-70 segundos. Um total de 1.250 doentes foi submetido a uma ICP no período de 72 horas após a distribuição aleatória, recebendo heparina não fracionada intravenosa para manter um tempo de coagulação ativada (ACT) de 300-350 segundos.

O objetivo primário do estudo consistiu na ocorrência de morte por qualquer causa ou de novo enfarte do miocárdio (EM) (avaliado por um Comité de Eventos Clínicos mantido sob ocultação) no período de 30 dias após a distribuição aleatória. O componente EM pode ser definido como assintomático com elevação enzimática de CK-MB ou nova onda-Q.

Em comparação com o placebo, a administração de eptifibatida em doses de 180/2,0, reduziu significativamente a incidência de acontecimentos contemplados pelo objetivo primário (Quadro 1), correspondendo a uma redução de cerca de 15 acontecimentos por cada 1.000 doentes tratados.

Tabela 1: Incidência de morte/EM avaliada pelo CEC (População “Tratada como aleatorizada”)

Tempo	Placebo	Eptifibatida	Valor de p
30 dias	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Teste do qui quadrado de Pearson da diferença entre o placebo e a eptifibatida.

Os resultados registados em relação ao objetivo primário foram principalmente atribuídos à ocorrência de enfarte do miocárdio.

A redução da incidência de acontecimentos relacionados com o objetivo, registada nos doentes tratados com eptifibatida, foi observada na fase inicial do tratamento (nas primeiras 72-96 horas), persistindo no decurso dos 6 meses, sem que se observasse qualquer efeito significativo sobre a mortalidade.

Os doentes mais suscetíveis de beneficiar de um tratamento com eptifibatida são os que se encontram em maior risco de desenvolver enfarte do miocárdio nos primeiros 3-4 dias após a manifestação da angina aguda.

De acordo com achados epidemiológicos, existem certos indicadores associados a uma maior incidência de acidentes cardiovasculares, nomeadamente:

- idade
- frequência cardíaca ou pressão arterial elevadas
- dor cardíaca persistente ou recorrente, de origem isquémica,
- alterações ECG marcadas (em particular alterações do segmento ST).
- elevação das enzimas ou marcadores cardíacos (por exemplo, CK-MB, troponinas) e
- insuficiência cardíaca.

O PURSUIT foi realizado numa altura em que o padrão dos cuidados no tratamento de síndromes coronárias agudas era diferente do atual em termos de utilização de tienopiridinas e da utilização por rotina dos *stents* intracoronários.

Ensaio clínico ESPRIT

O ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Recetor with eptifibatide Therapy*) foi um ensaio com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlado com placebo (n= 2.064) realizado na ICP não urgente com *stenting* intracoronário.

Todos os doentes receberam cuidados médicos de rotina padrão e foram aleatoriamente distribuídos para receberem placebo ou eptifibatida (2 doses bólus de 180 microgramas/kg e uma perfusão contínua até à alta hospitalar ou durante, no máximo, 18 a 24 horas).

A primeira dose bólus e a perfusão eram iniciadas em simultâneo, imediatamente antes da ICP e eram seguidas por uma segunda dose bólus administrada 10 minutos após o primeiro bólus. A taxa de perfusão era de 2,0 microgramas/kg/min nos doentes cuja creatinina sérica era ≤ 175 micromols/l ou de 1,0 micrograma/kg/min nos doentes com creatinina sérica compreendida entre > 175 micromols/l a 350 micromols/l.

No braço de eptifibatida do ensaio, virtualmente todos os doentes foram medicados com aspirina (99,7 %), e 98,1 % dos doentes foram medicados com uma tienopiridina, (clopidogrel em 95,4 % e ticlopidina em 2,7 %). No dia da ICP, antes da cateterização, 53,2 % receberam uma tienopiridina (clopidogrel em 52,7 %; ticlopidina em 0,5 %) – maioritariamente como dose de carga (bólus de 300 mg ou mais). O número de doentes que receberam placebo medicados com estes fármacos foi semelhante (aspirina em 99,7 %, clopidogrel em 95,9 %, ticlopidina em 2,6 %).

No ensaio clínico ESPRIT utilizou-se um regime simplificado de administração de heparina durante a ICP que consistiu na administração de um bólus inicial de 60 unidades/kg, e um valor pretendido para o ACT de 200-300 segundos. O objetivo primário do estudo consistiu na ocorrência de morte (M), EM, revascularização urgente do vaso alvo (RUVA) e recurso a uma terapêutica antitrombótica aguda com um inibidor da GP IIb/IIIa (RT) no espaço de 48 horas após a distribuição aleatória.

O EM foi identificado através do parâmetro principal laboratorial CK-MB. Para este diagnóstico, estabelecido 24 horas após a intervenção ICP, teriam de existir pelo menos dois valores de CK-MB $\geq 3 \times$ do limite superior do normal; nesse caso, não se requeria validação pelo CEC. O EM poderia também ser notificado após adjudicação pelo CEC de um relatório do investigador.

A análise dos objetivos primários de avaliação final [quatro componentes incluindo morte, EM, revascularização urgente de vaso alvo (RUVA) e recurso a uma terapêutica antitrombótica dentro de 48 horas] mostrou uma redução relativa de 37 % e uma redução absoluta de 3,9 % no grupo de eptifibatida (6,6 % de acontecimentos versus 10,5 %, $p=0,0015$). Os resultados do objetivo primário foram atribuídos principalmente à redução do número de ocorrências de EM enzimático, identificado como ocorrência precoce de elevação das enzimas cardíacas após ICP (80 de 92 EMs no grupo do placebo versus 47 de 56 EMs no grupo eptifibatida). A relevância clínica desse EM enzimático é ainda controversa.

Resultados semelhantes foram ainda obtidos para os 2 objetivos secundários avaliados aos 30 dias: três componentes incluindo morte, EM e RUVA, e uma combinação mais robusta composta de morte e EM.

A redução da incidência dos acontecimentos dos objetivos nos doentes medicados com eptifibatida é evidente na fase precoce do tratamento. Não existiu qualquer benefício acrescido depois disso, ao longo de 1 ano.

Prolongamento do tempo de hemorragia

A administração de eptifibatida por bólus intravenoso e perfusão induz um aumento de até 5 vezes do tempo de hemorragia. Este aumento regride rapidamente após suspender-se a perfusão, registando-se o retorno do tempo de hemorragia aos valores basais decorridas aproximadamente 6 (2-8) horas. Quando administrado isoladamente, eptifibatida não exerce qualquer efeito mensurável sobre o tempo de protrombina (TP) ou o tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT).

Ensaio clínico EARLY-ACS

O EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) foi um estudo com a administração de eptifibatida precoce por rotina versus placebo (com utilização de eptifibatida provisoriamente atrasada no laboratório do cateterismo) utilizados em associação com tratamentos antitrombóticos (ácido acetilsalicílico, heparina não fracionada, bivalirudina, fondaparinux ou heparina de baixo peso molecular), em indivíduos com síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST de risco elevado. Os doentes foram sujeitos a uma estratégia invasiva para gestão adicional após receberem o medicamento em estudo durante 12 a 96 horas. Os doentes podiam ser medicamente controlados, submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou efetuar uma Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Ao contrário da posologia aprovada na UE, o estudo utilizou um bólus duplo do medicamento em estudo (separados por 10 minutos) antes da perfusão.

A administração de eptifibatida precoce por rotina nesta população idealmente tratada com síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST de risco elevado a qual foi gerida com uma estratégia invasiva não resultou em numa redução estatisticamente significativa no objetivo primário composto de taxa de mortalidade, enfarte do miocárdio, revascularização urgente do vaso alvo (RUVA) e recurso a uma terapêutica antitrombótica aguda durante o período de 96 horas, em comparação com um regime de eptifibatida provisoriamente atrasada (9,3% nos doentes com eptifibatida precoce por rotina versus 10% nos doentes atribuídos para a eptifibatida provisoriamente atrasada; *odds ratio*=0,920; 95% IC=0,802-1,055; $p=0,234$). Os casos de hemorragia ameaçadora da vida/grave por GUSTO foram pouco frequentes e comparáveis em ambos os grupos de tratamento (0,8%). Os casos de hemorragia ameaçadora da vida/moderada ou grave por GUSTO ocorreram significativamente maior frequência com a eptifibatida precoce por rotina (7,4% versus 5,0% no grupo da eptifibatida provisoriamente atrasada; $p < 0,001$). Diferenças semelhantes foram observadas para a hemorragia grave por TIMI (118 [2,5%] na utilização de eptifibatida precoce por rotina versus 83 [1,8%] na utilização da eptifibatida provisoriamente atrasada; $p=0,016$).

O benefício com significado estatístico não foi demonstrado para a estratégia de eptifibatida precoce por rotina neste subgrupo de doentes que foram controlados medicamente ou durante os períodos de gestão médica anteriores à ICP ou CABG.

Numa análise *pos hoc* do ensaio clínico EARLY ACS, o risco benefício da redução de dose nos doentes com compromisso renal moderado é inconclusiva. A taxa de acontecimentos do objetivo primário foi de 11,9% nos doentes em que foi administrada uma dose reduzida (1 micrograma/kg/min) vs 11,2% nos doentes em que foi administrada a dose padrão (2 microgramas/kg/min), quando a eptifibatida foi administrada de forma precoce por rotina ($p=0,81$). Na administração da eptifibatida provisoriamente atrasada, as taxas de acontecimentos foram de 10% vs 11,5% nos doentes em que foi administrada a dose reduzida e a dose padrão, respetivamente, ($p=0,61$). Ocorreram hemorragias graves por TIMI em 2,7% dos doentes em que foi administrada uma dose reduzida (1 micrograma/kg/min) vs 4,2% dos doentes em que foi administrada a dose padrão (2 microgramas/kg/min), quando a eptifibatida foi administrada de forma precoce por rotina ($p=0,36$). Na administração da eptifibatida provisoriamente atrasada, os acontecimentos *major* por TIMI foram de 1,4% vs 2,0% nos doentes em que foi administrada a dose reduzida e a dose padrão, respetivamente, ($p=0,54$). Não se observaram diferenças notáveis nas taxas de hemorragia graves por GUSTO.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética da eptifibatida é linear e proporcional à dose quando o fármaco é administrado em bólus compreendidos entre 90 e 250 microgramas/kg e com débitos de perfusão entre 0,5 e 3,0 microgramas/kg/min.

Distribuição

No caso de uma perfusão de 2,0 microgramas/kg/min, as concentrações plasmáticas médias da eptifibatida no estado de equilíbrio variam entre 1,5 e 2,2 microgramas/ml em doentes com doença arterial coronária. Estas concentrações plasmáticas são rapidamente atingidas quando a perfusão é precedida de um bólus de 180 microgramas/kg.

Biotransformação

O grau de ligação da eptifibatida às proteínas plasmáticas humanas é de cerca de 25 %. Na mesma população, o tempo de semivida de eliminação plasmática é de cerca de 2,5 horas, a depuração plasmática varia entre 55 e 80 ml/kg/h e o volume de distribuição é de cerca de 185 a 260 ml/kg.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, a excreção renal representa cerca de 50 % da depuração total do organismo; aproximadamente 50 % da quantidade depurada é excretada sob a forma inalterada. Em indivíduos com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina < 50 ml/min), a depuração da eptifibatida é reduzida em aproximadamente 50% e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são aproximadamente o dobro.

Não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética. Contudo, num estudo de farmacocinética realizado numa população não foi demonstrada qualquer interação farmacocinética entre eptifibatida e os medicamentos administrados concomitantemente a seguir referidos: amlodipina, atenolol, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digoxina, diltiazem, difenidramina, enalapril, fentanil, furosemida, heparina, lidocaína, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfina, nitratos, nifedipina e varfarina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos realizados com a eptifibatida incluem estudos de doses únicas e repetidas, realizados no rato, coelho e macaco, estudos de reprodução no rato e no coelho, estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* e estudos de irritação, hipersensibilidade e antigenicidade. Não se observaram efeitos tóxicos inesperados num fármaco com este perfil farmacológico, e os efeitos

observados foram preditivos da experiência clínica, sendo a hemorragia o principal acontecimento adverso. A eptifibatida não exerceu qualquer efeito genotóxico.

Foram realizados estudos teratológicos em que a eptifibatida foi administrada por perfusão intravenosa a ratos fêmeas gestantes, em doses diárias totais de até 72 mg/kg/dia (cerca de 4 vezes a dose humana diária máxima recomendada com base na área da superfície corporal), e a coelhas prenhes em doses diárias totais de até 36 mg/kg/dia (cerca de 4 vezes a dose humana diária máxima recomendada com base na área da superfície corporal). Estes estudos não revelaram quaisquer sinais de diminuição da fertilidade nem lesões fetais decorrentes da eptifibatida. Não se dispõe de estudos de reprodução realizados em espécies animais em que a eptifibatida evidencie uma atividade farmacológica semelhante à do ser humano. Estes estudos não são, portanto, apropriados para se avaliar a toxicidade de eptifibatida na função reprodutora (ver secção 4.6).

O potencial carcinogénico da eptifibatida não foi avaliado em estudos a longo prazo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Eptifibatide Accord não é compatível com a furosemida.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Eptifibatide Accord não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2° - 8°C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis de 100 ml de vidro de Tipo I, fechado com rolha de borracha butílica e selado com cápsula destacável de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os estudos de compatibilidade física e química indicam que o Eptifibatide Accord pode ser administrado através de um sistema intravenoso com sulfato de atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina, ativador de plasminogénio tecidual ou verapamil. Eptifibatide Accord é química e fisicamente compatível com Solução de Cloreto de Sódio a 0,9 % para perfusão e com dextrose a 5 % em Normosol R, com ou sem cloreto de potássio até 92 horas, quando conservado entre 20-25°C. Deverá ser consultado o Resumo das Características do Medicamento Normosol R para detalhes sobre a sua composição.

Inspecionar o conteúdo do frasco antes da sua utilização. Não utilizar se contiver partículas ou se apresentar alteração da cor. Durante a administração, não é necessário manter a solução de Eptifibatide Accord ao abrigo da luz.

Após a abertura do frasco, eliminar qualquer medicamento não utilizado.

Qualquer medicamento ou resíduos não utilizados devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1065/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11th janeiro 2016
Data da última renovação: 30 de setembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eptifibatide Accord 2 mg/ml, solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável contém 2 mg de eptifibatida.

Um frasco para injetáveis de 10 ml de solução injetável contém 20 mg de eptifibatida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 34.5 mg (1.5 mmol) de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Eptifibatide Accord destina-se a ser utilizado em associação com ácido acetilsalicílico e heparina não fracionada.

Eptifibatide Accord é indicado na prevenção, na fase inicial, de enfarte do miocárdio em adultos com angina instável ou enfarte do miocárdio sem onda-Q, em que o último episódio de toracalgia tenha ocorrido num período de 24 horas e com alterações no eletrocardiograma (ECG) e/ou subida dos níveis de enzimas cardíacas.

Os doentes com maior probabilidade de beneficiarem do tratamento com Eptifibatide Accord são os que apresentam um risco elevado de desenvolver enfarte do miocárdio nos 3-4 dias subsequentes à instalação de sintomas de angina aguda, incluindo, por exemplo, os doentes com probabilidade de serem submetidos precocemente a PTCA (Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Este produto destina-se a ser utilizado, exclusivamente, no hospital. Deverá ser administrado por médicos especialistas com experiência no tratamento de síndromes coronárias agudas.

Eptifibatide Accord, solução injetável, deve ser utilizado em conjunto com Eptifibatide Accord, solução para perfusão.

É recomendada a administração concomitante de heparina exceto se contraindicada por razões como história de trombocitopenia associada à utilização de heparina (ver “Administração de heparina”, secção 4.4). Eptifibatide Accord destina-se também a ser utilizado em associação com ácido acetilsalicílico, sendo que é parte do tratamento padrão de doentes com síndromes coronárias agudas, a não ser que o seu uso seja contraindicado.

Posologia

Adultos (≥ 18 anos de idade) com angina instável (AI) ou enfarte do miocárdio sem onda-Q (EMSOQ)

A posologia recomendada é de um bólus intravenoso de 180 microgramas/kg, administrado o mais cedo possível após o diagnóstico, seguido de uma perfusão contínua de 2 microgramas/kg/min, administrada durante um período máximo de 72 horas, até ao início de cirurgia de *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou até à alta hospitalar (a situação que primeiro se verificar). Se for efetuada uma Intervenção Coronária Percutânea (ICP) durante o tratamento com eptifibatida, a perfusão deve ser mantida durante 20-24 horas após a ICP de modo a atingir-se uma duração máxima global de tratamento de 96 horas.

Cirurgia de emergência ou semieletiva

A perfusão deve ser imediatamente interrompida se o doente necessitar de uma cirurgia cardíaca urgente ou de emergência durante o tratamento com eptifibatida. Se o doente necessitar de cirurgia semieletiva, a perfusão de eptifibatida deve ser atempadamente interrompida de modo a permitir que decorra um período de tempo suficiente para se obter a normalização da função plaquetária.

Compromisso hepático

A experiência em doentes com compromisso hepático é muito limitada. Administrar com precaução em doentes com compromisso hepático cuja coagulação seja suscetível de ser afetada (ver secção 4.3, tempo de protrombina). Está contraindicado em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo.

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) deve ser administrado um bólus intravenoso de 180 microgramas/kg seguido por uma perfusão contínua com a dose de 1,0 micrograma/kg/min para a duração do tratamento. Esta recomendação é baseada na informação farmacodinâmica e de farmacocinética. A evidência clínica disponível não pode contudo confirmar se esta alteração na dose resulta num benefício preservado (ver secção 5.1). A utilização em doentes com um compromisso renal mais grave está contraindicada (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia do eptifibatide em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas devido à falta de dados disponíveis.

Modo de administração

Uso intravenoso.

Para instruções sobre diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Eptifibatide Accord não deve ser utilizado no tratamento de doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- sinais de hemorragia gastrointestinal, hemorragia genito-urinária macroscópica ou outras hemorragias anómalas ativas no período de 30 dias antes do tratamento;
- história de acidente vascular cerebral nos 30 dias anteriores ou de qualquer acidente vascular cerebral hemorrágico;
- antecedentes conhecidos de doença intracraniana (neoplasia, malformação arteriovenosa, aneurisma);
- grande cirurgia ou traumatismo grave nas últimas 6 semanas;
- história de diátese hemorrágica;
- trombocitopenia (< 100.000 células/mm³);
- tempo de protrombina $> 1,2$ vezes o valor de controlo ou *International Normalized Ratio* (INR) $\geq 2,0$;

- hipertensão grave (pressão arterial sistólica > 200 mm Hg ou pressão arterial diastólica > 110 mm Hg sob terapêutica anti-hipertensiva);
- compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) ou dependência de diálise renal;
- compromisso hepático clinicamente significativo;
- administração parentérica concomitante ou planeada de outro inibidor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia

Eptifibatide Accord é um fármaco antitrombótico que atua por inibição da agregação plaquetária; o doente deverá, portanto, ser mantido sob cuidadosa observação para despiste de sinais de hemorragia durante o tratamento (ver secção 4.8). O risco de hemorragia poderá ser maior nas mulheres, nos idosos, em doentes com baixo peso corporal ou com compromisso renal moderado (depuração de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min). Estes doentes devem ser mantidos sob cuidadosa monitorização para despiste de sinais de hemorragia.

Nos doentes que recebam uma administração precoce de eptifibatida (por exemplo, no momento do diagnóstico) também pode ser observado um aumento do risco de hemorragia, comparativamente à sua administração imediatamente antes da ICP, como observado no ensaio clínico *Early ACS*. Ao contrário da posologia aprovada na UE, todos os doentes neste ensaio clínico administraram um bólus duplo antes da perfusão (ver secção 5.1).

A hemorragia é mais comum no local de acesso arterial em doentes submetidos a procedimentos arteriais percutâneos. Devem observar-se cuidadosamente todos os locais de potencial hemorragia (como por exemplo, locais de inserção de cateteres, locais de punção arterial, venosa ou por agulha, locais de desbridamento e tratos gastrointestinal e genito-urinário). Devem também ser considerados cuidadosamente outros locais de potencial hemorragia, tais como o sistema nervoso periférico e central e áreas retroperitoneais.

Uma vez que Eptifibatide Accord inibe a agregação plaquetária, deve usar-se de precaução ao utilizar este medicamento com outros fármacos que afetam a hemostase, incluindo ticlopidina, clopidogrel, trombolíticos, anticoagulantes orais, soluções de dextrano, adenosina, sulfimpirazona, prostaciclina, agentes anti-inflamatórios não esteroides, ou dipiridamol (ver secção 4.5).

Não existe experiência sobre o uso simultâneo de eptifibatida e de heparinas de baixo peso molecular.

A experiência terapêutica com eptifibatida em doentes em que se encontra geralmente indicada uma terapêutica trombolítica (por exemplo enfarte agudo do miocárdio transmural com novas ondas Q patológicas ou supradesnivelamento dos segmentos ST ou bloqueio de ramo esquerdo no ECG) é limitada. Não se recomenda, portanto, a utilização de Eptifibatide Accord nestas circunstâncias (ver secção 4.5).

A perfusão de Eptifibatide Accord deve ser imediatamente interrompida se surgirem situações que requeiram uma terapêutica trombolítica ou se o doente tiver de ser submetido a uma CABG de emergência ou requerer uma bomba intra-aórtica ligada a um dispositivo em balão.

Na eventualidade de ocorrer uma hemorragia grave, não controlável por meio de compressão, deve interromper-se imediatamente a perfusão de Eptifibatide Accord e a administração concomitante de qualquer heparina não fracionada.

Procedimentos arteriais

No decurso do tratamento com eptifibatida, verifica-se um aumento significativo das taxas de hemorragia, especialmente na área da artéria femoral, no local de inserção da bainha do cateter.

Certifique-se de que só a parede anterior da arterial femoral é puncionada. As bainhas arteriais podem ser removidas quando os valores da coagulação normalizam (por exemplo, quando o tempo de coagulação ativada (ACT) é inferior a 180 segundos (geralmente 2-6 horas após a interrupção do tratamento com heparina). Após remoção da bainha de introdução, deve assegurar-se a hemostase mantendo o doente sob cuidadosa observação.

Trombocitopenia e Imunogenicidade relacionada com os inibidores da GP IIb/IIIa

Eptifibatide Accord inibe a agregação plaquetária, mas não parece afetar a viabilidade das plaquetas. Conforme demonstrado em ensaios clínicos, a incidência de trombocitopenia foi baixa e semelhante nos doentes tratados com eptifibatida e nos doentes que receberam placebo. Foi observada trombocitopenia, incluindo trombocitopenia profunda aguda, com a administração de eptifibatida, após a comercialização (ver secção 4.8).

O mecanismo, se mediado imunologicamente e/ou não imunologicamente, pelo qual a eptifibatida pode induzir trombocitopenia não é completamente conhecido. Contudo, o tratamento com eptifibatida foi associado a anticorpos que reconhecem a GP IIb/IIIa ocupada pela eptifibatida, sugerindo um mecanismo imunologicamente mediado. A trombocitopenia que ocorre após a primeira exposição a um inibidor da GP IIb/IIIa pode ser explicada pelo facto dos anticorpos estarem naturalmente presentes em alguns indivíduos normais.

Uma vez que, quer a exposição repetida a qualquer agente ligando mimético da GP IIb/IIIa (tais como abciximab ou eptifibatida) ou a primeira exposição a um inibidor da GP IIb/IIIa podem estar associadas a respostas trombocitopénicas imunologicamente mediadas, é necessária a monitorização, isto é, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes do tratamento, nas primeiras 6 horas de administração e, depois, pelo menos uma vez por dia enquanto decorrer o tratamento e imediatamente aos sinais clínicos de tendência de hemorragia não esperada.

Se for observada uma descida confirmada das plaquetas para níveis $< 100.000/\text{mm}^3$ ou uma trombocitopenia profunda aguda, deve ser imediatamente considerada a suspensão do tratamento com cada medicamento que se conheça ou que se suspeite ter efeitos trombocitopénicos, incluindo eptifibatida, heparina e clopidogrel. A decisão de utilizar transfusões plaquetárias deverá ser baseada no julgamento clínico de cada caso.

Nos doentes com trombocitopenia mediada imunologicamente anterior devido a outros inibidores da GP IIb/IIIa parentéricos, não existe informação sobre a utilização de eptifibatida. Por conseguinte, não está recomendada a administração de eptifibatida nos doentes que manifestaram anteriormente trombocitopenia imunologicamente mediada com inibidores da GP IIb/IIIa, incluindo a eptifibatida.

Administração de heparina

Recomenda-se a administração de heparina salvo nos casos em que exista contra-indicação (tal como antecedentes de trombocitopenia associada à utilização de heparina).

AI/EMSOQ: No caso de um doente que pesa ≥ 70 kg, recomenda-se a administração de uma dose em bólus de 5.000 unidades, seguida de uma perfusão intravenosa constante de 1.000 unidades/hora. Se o doente pesar < 70 kg, deve administrar-se um bólus de 60 unidades/kg, seguido de uma perfusão de 12 unidades/kg/h. Deve proceder-se à monitorização do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) de forma a manter um valor compreendido entre 50 e 70 segundos; acima de 70 segundos, poderá haver um aumento do risco de hemorragia.

Caso seja necessário efetuar uma ICP no âmbito de uma AI/EMSOQ, o tempo de coagulação ativada (ACT) deve ser monitorizado de modo a manter-se um valor compreendido entre 300-350 segundos. A administração de heparina deve ser interrompida se o ACT exceder 300 segundos, não devendo ser reiniciada até que o ACT desça para um valor inferior a 300 segundos.

Monitorização dos valores laboratoriais

Antes de administrar Eptifibatide Accord por perfusão, recomenda-se a realização dos seguintes exames laboratoriais para identificação de alterações hemostáticas preexistentes: tempo de

protrombina (TP) e aPTT, níveis séricos de creatinina, contagem plaquetária, hemoglobina e níveis de hematócrito. Dever-se-ão também monitorizar a hemoglobina, hematócrito e a contagem plaquetária nas 6 horas após o início da terapêutica e, pelo menos, uma vez por dia, subsequentemente, enquanto o doente se mantiver sob terapêutica (ou mais frequentemente, caso se observem sinais de diminuição marcada). Se a contagem plaquetária descer para níveis inferiores a 100.000/mm³ será necessário proceder à contagem adicional das plaquetas para excluir a existência de pseudotrombocitopenia. Dever-se-á suspender o tratamento com heparina não fracionada. Em doentes submetidos a ICP, deve determinar-se também o ACT.

Sódio

Este medicamento contém 34,5 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Varfarina e dipiridamol

A eptifibatida não pareceu aumentar o risco de hemorragias graves e ligeiras associadas ao uso concomitante de varfarina e de dipiridamol. O risco de hemorragia não pareceu aumentar em doentes tratados com eptifibatida que apresentavam um tempo de protrombina (TP) > 14,5 segundos e que se encontravam também a ser medicados com varfarina.

Eptifibatida e agentes trombolíticos

Os dados relativos à utilização de eptifibatida em doentes medicados com agentes trombolíticos são limitados. Não se obtiveram quaisquer provas consistentes de que eptifibatida aumentasse o risco de hemorragias graves ou ligeiras associadas à utilização de um ativador de plasminogénio tecidual, tanto no estudo da ICP como num estudo sobre o enfarte agudo do miocárdio. A eptifibatida pareceu aumentar o risco de hemorragia quando administrado com estreptoquinase, num estudo sobre o enfarte agudo do miocárdio. A associação de tenecteplase de dose reduzida e eptifibatida, comparativamente ao placebo e eptifibatida, aumentou significativamente o risco de hemorragias graves e ligeiras quando foram administrados concomitantemente num estudo sobre o enfarte do miocárdio agudo com elevação ST.

Num estudo sobre o enfarte agudo do miocárdio em que participaram 181 doentes, a eptifibatida (em regimes posológicos de um bólus injetável de até 180 microgramas/kg, seguida de uma perfusão de até 2 microgramas/kg/min, durante um período de até 72 horas) foi administrado concomitantemente com estreptoquinase (1,5 milhões de unidades durante 60 minutos). Com as velocidades de perfusão máximas (1,3 microgramas/kg/min e 2,0 microgramas/kg/min) estudadas, verificou-se que eptifibatida esteve associada a um aumento da incidência de hemorragia e de transfusões em comparação com a incidência registada nos casos em que a estreptoquinase foi utilizada isoladamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de eptifibatida em mulheres grávidas.

Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Eptifibatide Accord não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se a eptifibatida é excretada no leite humano. Recomenda-se a interrupção do aleitamento durante o período de tratamento.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do medicamento eptifibatida na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante uma vez que Eptifibatide Accord destina-se a ser utilizado apenas em doentes hospitalizados.

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria das reações adversas observadas em doentes tratados com eptifibatida esteve geralmente relacionada com hemorragias ou com acontecimentos cardiovasculares, que ocorrem frequentemente nesta população de doentes.

Ensaaios clínicos

As fontes de dados utilizadas para determinar a descrição da frequência das reações adversas incluíram dois ensaios clínicos de fase III (PURSUIT e ESPRIT). Estes ensaios encontram-se brevemente descritos abaixo.

PURSUIT: tratou-se de uma avaliação aleatorizada, em dupla-ocultação da eficácia e segurança de eptifibatida versus placebo na redução da mortalidade e (re)enfarte do miocárdio em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio sem onda-Q.

ESPRIT: tratou-se de um ensaio em dupla-ocultação, multicêntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado com placebo para avaliar a segurança e eficácia da terapêutica com eptifibatida em doentes sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP) não-emergente com implantação de *stent*.

No PURSUIT, a hemorragia e os acontecimentos não-hemorragicos foram recolhidos desde a alta hospitalar até à visita do 30º dia. No ESPRIT, os acontecimentos hemorrágicos foram notificados às 48 horas, e os acontecimentos não-hemorragicos foram notificados aos 30 dias. Embora tenham sido utilizados os critérios de hemorragia *Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI* para categorizar a incidência de hemorragias graves e ligeiras em ambos os estudos PURSUIT e ESPRIT, os dados do PURSUIT foram recolhidos em 30 dias, enquanto que os dados do ESPRIT foram limitados aos acontecimentos nas 48 horas ou alta hospitalar, o qual acontecesse primeiro.

Os efeitos indesejáveis encontram-se listados por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências foram definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Estas são frequências de notificação absolutas sem terem em consideração as taxas do placebo. Para uma reação adversa em particular, se os dados estivessem disponíveis a partir de ambos os estudos PURSUIT e ESPRIT, então foi utilizada a incidência de notificação mais elevada para atribuir a frequência de reação adversa.

De notar que não foi determinada a causalidade para todas as reações adversas.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Hemorragia (hemorragia grave e ligeira incluindo artéria femoral de acesso, relacionada com a CABG, gastrointestinal, genito-urinária, retroperitoneal, intracraniana, hematemesa, hematuria, oral/orofaríngea, descida da hemoglobina/hematócrito e outras).
Pouco frequentes	Trombocitopenia.
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes	Isquemia cerebral.
Cardiopatias	

Frequentes	Paragem cardíaca, fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio aurículo-ventricular, fibrilhação auricular.
Vasculopatias	
Frequentes	Choque, hipotensão, flebite.

A paragem cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilhação auricular, hipotensão e o choque, que são acontecimentos notificados frequentemente no estudo PURSUIT, foram acontecimentos relacionados com a doença subjacente.

A administração de eptifibatida está associada a um aumento da hemorragia grave e ligeira conforme classificação segundo o critério do grupo de estudos TIMI. Na dose terapêutica recomendada, conforme administrado no estudo PURSUIT envolvendo 11.000 doentes, a hemorragia foi a mais comum complicação encontrada durante a terapêutica com eptifibatida. As complicações hemorrágicas mais comuns estiveram associadas a procedimentos invasivos cardíacos (relacionados com *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou no local de acesso da artéria femoral).

As hemorragias ligeiras foram definidas no ensaio PURSUIT como hematúria espontânea macroscópica, hematemese espontânea, observação de perda sanguínea com descida de hemoglobina superior a 3 g/dl, ou superior a 4 g/dl na ausência de observação de uma fonte hemorrágica. Durante o tratamento com eptifibatida neste estudo, a hemorragia ligeira foi uma complicação muito frequente ($>1/10$, ou 13,1% para a eptifibatida versus 7,6% para o placebo). Os episódios hemorrágicos foram mais frequentes em doentes submetidos a uma terapêutica concomitante com heparina no decurso de uma ICP quando o ACT excedeu 350 segundos (ver secção 4.4, Administração de heparina).

A hemorragia grave foi definida no ensaio PURSUIT como uma hemorragia intracraniana ou uma descida da concentração de hemoglobina superior a 5 g/dl. A hemorragia grave foi também muito frequente e notificada mais frequentemente com eptifibatida do que com placebo no estudo PURSUIT ($\geq 1/10$ ou 10,8% versus 9,3%), no entanto foi pouco frequente na maioria dos doentes não submetidos a CABG nos 30 dias desde a inclusão no estudo. Nos doentes submetidos a CABG, a incidência de hemorragia não foi aumentada pela eptifibatida comparado com os doentes tratados com placebo. No sub-grupo de doentes submetidos a ICP, foi observada frequentemente hemorragia grave em 9,7% dos doentes tratados com eptifibatida vs 4,6% de doentes tratados com placebo.

A incidência de episódios hemorrágicos graves ou potencialmente fatais com eptifibatida foi 1,9 % comparado com 1,1 % com placebo. A necessidade de transfusões sanguíneas foi ligeiramente aumentada pelo tratamento com eptifibatida (11,8 % versus 9,3 % com placebo).

As alterações observadas durante o tratamento com eptifibatida resultam da sua ação farmacológica já conhecida, isto é, inibição da agregação plaquetária. Deste modo, as alterações dos parâmetros laboratoriais associadas a hemorragia (por exemplo, tempo de hemorragia), são frequentes e previsíveis. Não se observaram diferenças aparentes entre os doentes tratados com eptifibatida ou com placebo relativamente aos parâmetros da função hepática (TGO/AST, TGP/ALT, bilirrubina, fosfatase alcalina) ou da função renal (creatinina sérica e ureia sanguínea).

Experiência pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito raros	Hemorragia fatal (a maioria envolveu perturbações do sistema nervoso central e periférico: hemorragias cerebrais ou intracranianas); hemorragia pulmonar, trombocitopenia profunda aguda, hematoma.
Doenças do sistema imunitário	
Muito raros	Reações anafiláticas.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito raros	Erupção cutânea, perturbações no local da aplicação como urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No ser humano, a experiência com uma sobredosagem de eptifibatida é extremamente limitada. Não existe qualquer indicação de ocorrência de reações adversas graves associadas à administração accidental de doses elevadas em bólus, de uma perfusão rápida descrita como sobredosagem ou de doses elevadas cumulativas. No ensaio clínico PURSUIT, 9 doentes receberam doses em bólus e/ou em perfusão superiores ao dobro da dose recomendada, ou foram identificados pelo investigador como tendo recebido uma sobredosagem. Nenhum destes doentes sofreu qualquer hemorragia excessiva, embora tenha sido relatada, num doente submetido a CABG, uma hemorragia moderada. Especificamente, nenhum doente sofreu uma hemorragia intracraniana.

Potencialmente, uma sobredosagem de eptifibatida poderá resultar em hemorragia. Devido à sua curta semivida e rápida depuração, a atividade da eptifibatida pode ser prontamente revertida por interrupção da perfusão. Assim, embora a eptifibatida possa ser dialisada, é improvável que seja necessário o recurso a diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antitrombótico (Inibidores da agregação plaquetária excl. a heparina), código ATC: B01AC16.

Mecanismo de ação

A eptifibatida, um heptapeptido cíclico sintético, que contém seis aminoácidos, incluindo uma cisteinamida e um resíduo mercaptopropionil (desamino cisteinil), é um inibidor da agregação plaquetária, pertencente à classe dos RGD (arginina-glicina-aspartato)-miméticos.

A eptifibatida inibe, reversivelmente, a agregação plaquetária, impedindo a ligação do fibrinogénio, do fator de von Willebrand e de outros ligandos de adesão aos recetores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

Efeitos farmacodinâmicos

A eptifibatida inibe a agregação plaquetária em função da dose administrada e da concentração utilizada, conforme demonstra a agregação plaquetária *ex vivo* ao utilizar-se difosfato de adenosina (ADP) e outros agonistas da indução da agregação plaquetária. O efeito da eptifibatida é observado imediatamente após a administração de uma dose intravenosa em bólus de 180 microgramas/kg. Quando este regime é seguido de uma perfusão contínua de 2,0 microgramas/kg/min, na presença de concentrações fisiológicas de cálcio, provoca uma inibição > 80 % da agregação plaquetária *ex vivo* induzida pelo ADP em mais de 80 % dos doentes.

A inibição das plaquetas foi rapidamente revertida, verificando-se um retorno da função plaquetária aos valores basais (> 50 % da agregação plaquetária) 4 horas após a interrupção de uma perfusão contínua de 2,0 microgramas/kg/min. Em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio sem onda-Q e na presença de concentrações fisiológicas de cálcio (anticoagulante D-fenilalanil-L-propil-L-arginina clorometil cetona), a determinação da agregação plaquetária *ex vivo*, induzida pelo ADP, revelou uma inibição, dependente da concentração, com uma CI50 (concentração inibitória de 50 %) de aproximadamente 550 ng/ml e uma CI80 (concentração inibitória de 80 %) de aproximadamente 1.100 ng/ml.

Existe informação limitada relativamente à inibição plaquetária nos doentes com compromisso renal. Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) foi atingida 100% de inibição às 24 horas após a administração de 2 microgramas/kg/min. Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), em que foi administrado 1 micrograma/kg/min, foi atingida 80% de inibição em mais de 80% dos doentes às 24 horas.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio clínico PURSUIT

O principal ensaio clínico realizado sobre a Angina Instável (AI)/Enfarte do Miocárdio Sem Onda-Q (EMSOQ) foi o PURSUIT. Este ensaio, que envolveu 726 centros em 27 países, consistiu num estudo com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlado com placebo, em que participaram 10.948 doentes com AI ou EMSOQ. Os doentes só poderiam ser incluídos no estudo se tivessem sofrido isquemia cardíaca em repouso (≥ 10 minutos) nas 24 horas anteriores e se:

- apresentassem alterações do segmento ST: infradesnívelamentos do segmento ST $> 0,5$ mm durante menos de 30 minutos ou supradesnívelamento persistente do segmento ST $> 0,5$ mm, não requerendo terapêutica de reperfusão ou fármacos trombolíticos, inversão da onda T (> 1 mm),
- ou aumento dos níveis da CK-MB.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo placebo, pelo tratamento com eptifibatida administrado sob a forma de um bólus de 180 microgramas/kg, seguido de uma perfusão de 2,0 microgramas/kg/min (180/2,0), ou pela eptifibatida administrada num bólus de 180 microgramas/kg seguido de uma perfusão de 1,3 microgramas/kg/min (180/1,3).

A perfusão foi mantida até ser concedida alta hospitalar, até à realização do *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou durante um período de até 72 horas, dependendo da situação que primeiro ocorresse. Na eventualidade de ser efetuada uma ICP, a perfusão de eptifibatida era mantida nas 24 horas subsequentes ao procedimento, permitindo administrar o fármaco durante um período de até 96 horas.

O ramo de 180/1,3 foi interrompido após uma análise intermédia, conforme pré-especificado no protocolo, quando os dois ramos do tratamento ativo pareciam registar uma incidência semelhante de hemorragias.

Os doentes foram tratados de acordo com os padrões adotados habitualmente pelo centro de investigação; as frequências da angiografia, ICP e CABG diferiam, portanto, amplamente de local para local e de país para país. Treze por cento dos doentes que participaram no PURSUIT foram tratados com ICP durante a perfusão de eptifibatida; cerca de 50 % destes doentes receberam *stents* intracoronários; 87 % foram submetidos a tratamento médico (sem ICP durante a perfusão de eptifibatida).

A grande maioria dos doentes foi medicada com ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia). A heparina não fracionada foi administrada por via intravenosa ou subcutânea, de acordo com o critério do médico, geralmente sob a forma de um bólus intravenoso de 5.000 U, seguido de uma perfusão contínua de 1.000 U/h. Foi recomendado um valor aPTT alvo de 50-70 segundos. Um total de 1.250 doentes foi submetido a uma ICP no período de 72 horas após a distribuição aleatória, recebendo heparina não fracionada intravenosa para manter um tempo de coagulação ativada (ACT) de 300-350 segundos.

O objetivo primário do estudo consistiu na ocorrência de morte por qualquer causa ou de novo enfarte do miocárdio (EM) (avaliado por um Comité de Eventos Clínicos mantido sob ocultação) no período de 30 dias após a distribuição aleatória. O componente EM pode ser definido como assintomático com elevação enzimática de CK-MB ou nova onda-Q.

Em comparação com o placebo, a administração de eptifibatida em doses de 180/2,0, reduziu significativamente a incidência de acontecimentos contemplados pelo objetivo primário (Quadro 1), correspondendo a uma redução de cerca de 15 acontecimentos por cada 1.000 doentes tratados.

Tabela 1: Incidência de morte/EM avaliada pelo CEC (População “Tratada como aleatorizada”)

Tempo	Placebo	Eptifibatida	Valor de p
30 dias	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Teste do qui quadrado de Pearson da diferença entre o placebo e a eptifibatida.

Os resultados registados em relação ao objetivo primário foram principalmente atribuídos à ocorrência de enfarte do miocárdio.

A redução da incidência de acontecimentos relacionados com o objetivo, registada nos doentes tratados com eptifibatida, foi observada na fase inicial do tratamento (nas primeiras 72-96 horas), persistindo no decurso dos 6 meses, sem que se observasse qualquer efeito significativo sobre a mortalidade.

Os doentes mais suscetíveis de beneficiar de um tratamento com eptifibatida são os que se encontram em maior risco de desenvolver enfarte do miocárdio nos primeiros 3-4 dias após a manifestação da angina aguda.

De acordo com achados epidemiológicos, existem certos indicadores associados a uma maior incidência de acidentes cardiovasculares, nomeadamente:

- idade
- frequência cardíaca ou pressão arterial elevadas
- dor cardíaca persistente ou recorrente, de origem isquémica,
- alterações ECG marcadas (em particular alterações do segmento ST).
- elevação das enzimas ou marcadores cardíacos (por exemplo, CK-MB, troponinas) e
- insuficiência cardíaca.

O PURSUIT foi realizado numa altura em que o padrão dos cuidados no tratamento de síndromes coronárias agudas era diferente do atual em termos de utilização de tienopiridinas e da utilização por rotina dos *stents* intracoronários.

Ensaio clínico ESPRIT

O ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Recetor with eptifibatide Therapy*) foi um ensaio com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlado com placebo (n= 2.064) realizado na ICP não urgente com *stenting* intracoronário.

Todos os doentes receberam cuidados médicos de rotina padrão e foram aleatoriamente distribuídos para receberem placebo ou eptifibatida (2 doses bólus de 180 microgramas/kg e uma perfusão contínua até à alta hospitalar ou durante, no máximo, 18 a 24 horas).

A primeira dose bólus e a perfusão eram iniciadas em simultâneo, imediatamente antes da ICP e eram seguidas por uma segunda dose bólus administrada 10 minutos após o primeiro bólus. A taxa de perfusão era de 2,0 microgramas/kg/min nos doentes cuja creatinina sérica era $\leq$ 175 micromols/l ou de 1,0 micrograma/kg/min nos doentes com creatinina sérica compreendida entre $>$ 175 micromols/l a 350 micromols/l.

No braço de eptifibatida do ensaio, virtualmente todos os doentes foram medicados com aspirina (99,7 %), e 98,1 % dos doentes foram medicados com uma tienopiridina, (clopidogrel em 95,4 % e ticlopidina em 2,7 %). No dia da ICP, antes da cateterização, 53,2 % receberam uma tienopiridina (clopidogrel em 52,7 %; ticlopidina em 0,5 %) – maioritariamente como dose de carga (bólus de 300 mg ou mais). O número de doentes que receberam placebo medicados com estes fármacos foi semelhante (aspirina em 99,7 %, clopidogrel em 95,9 %, ticlopidina em 2,6 %).

No ensaio clínico ESPRIT utilizou-se um regime simplificado de administração de heparina durante a ICP que consistiu na administração de um bólus inicial de 60 unidades/kg, e um valor pretendido para

o ACT de 200-300 segundos. O objetivo primário do estudo consistiu na ocorrência de morte (M), EM, revascularização urgente do vaso alvo (RUVA) e recurso a uma terapêutica antitrombótica aguda com um inibidor da GP IIb/IIIa (RT) no espaço de 48 horas após a distribuição aleatória.

O EM foi identificado através do parâmetro principal laboratorial CK-MB. Para este diagnóstico, estabelecido 24 horas após a intervenção ICP, teriam de existir pelo menos dois valores de CK-MB ≥ 3 x do limite superior do normal; nesse caso, não se requeria validação pelo CEC. O EM poderia também ser notificado após adjudicação pelo CEC de um relatório do investigador.

A análise dos objetivos primários de avaliação final [quatro componentes incluindo morte, EM, revascularização urgente de vaso alvo (RUVA) e recurso a uma terapêutica antitrombótica dentro de 48 horas] mostrou uma redução relativa de 37 % e uma redução absoluta de 3,9 % no grupo de eptifibatida (6,6 % de acontecimentos versus 10,5 %, $p=0,0015$). Os resultados do objetivo primário foram atribuídos principalmente à redução do número de ocorrências de EM enzimático, identificado como ocorrência precoce de elevação das enzimas cardíacas após ICP (80 de 92 EMs no grupo do placebo versus 47 de 56 EMs no grupo eptifibatida). A relevância clínica desse EM enzimático é ainda controversa.

Resultados semelhantes foram ainda obtidos para os 2 objetivos secundários avaliados aos 30 dias: três componentes incluindo morte, EM e RUVA, e uma combinação mais robusta composta de morte e EM.

A redução da incidência dos acontecimentos dos objetivos nos doentes medicados com eptifibatida é evidente na fase precoce do tratamento. Não existiu qualquer benefício acrescido depois disso, ao longo de 1 ano.

Prolongamento do tempo de hemorragia

A administração de eptifibatida por bólus intravenoso e perfusão induz um aumento de até 5 vezes do tempo de hemorragia. Este aumento regride rapidamente após suspender-se a perfusão, registando-se o retorno do tempo de hemorragia aos valores basais decorridas aproximadamente 6 (2-8) horas. Quando administrado isoladamente, eptifibatida não exerce qualquer efeito mensurável sobre o tempo de protrombina (TP) ou o tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT).

Ensaio clínico EARLY-ACS

O EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) foi um estudo com a administração de eptifibatida precoce por rotina versus placebo (com utilização de eptifibatida provisoriamente atrasada no laboratório do cateterismo) utilizados em associação com tratamentos antitrombóticos (ácido acetilsalicílico, heparina não fracionada, bivalirudina, fondaparinux ou heparina de baixo peso molecular), em indivíduos com síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST de risco elevado. Os doentes foram sujeitos a uma estratégia invasiva para gestão adicional após receberem o medicamento em estudo durante 12 a 96 horas. Os doentes podiam ser medicamente controlados, submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária com enxerto (CABG) ou efetuar uma Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Ao contrário da posologia aprovada na UE, o estudo utilizou um bólus duplo do medicamento em estudo (separados por 10 minutos) antes da perfusão.

A administração de eptifibatida precoce por rotina nesta população idealmente tratada com síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST de risco elevado a qual foi gerida com uma estratégia invasiva não resultou em numa redução estatisticamente significativa no objetivo primário composto de taxa de mortalidade, enfarte do miocárdio, revascularização urgente do vaso alvo (RUVA) e recurso a uma terapêutica antitrombótica aguda durante o período de 96 horas, em comparação com um regime de eptifibatida provisoriamente atrasada (9,3% nos doentes com eptifibatida precoce por rotina versus 10% nos doentes atribuídos para a eptifibatida provisoriamente atrasada; *odds ratio*=0,920; 95% IC=0,802-1,055; $p=0,234$). Os casos de hemorragia ameaçadora da vida/grave por GUSTO foram pouco frequentes e comparáveis em ambos os grupos de tratamento (0,8%). Os casos de hemorragia ameaçadora da vida/moderada ou grave por GUSTO ocorreram significativamente maior frequência com a eptifibatida precoce por rotina (7,4% versus 5,0% no grupo da eptifibatida

provisoriamente atrasada; $p < 0,001$). Diferenças semelhantes foram observadas para a hemorragia grave por TIMI (118 [2,5%] na utilização de eptifibatida precoce por rotina versus 83 [1,8%] na utilização da eptifibatida provisoriamente atrasada; $p = 0,016$).

O benefício com significado estatístico não foi demonstrado para a estratégia de eptifibatida precoce por rotina neste subgrupo de doentes que foram controlados medicamente ou durante os períodos de gestão médica anteriores à ICP ou CABG.

Numa análise *pos hoc* do ensaio clínico EARLY ACS, o risco benefício da redução de dose nos doentes com compromisso renal moderado é inconclusiva. A taxa de acontecimentos do objetivo primário foi de 11,9% nos doentes em que foi administrada uma dose reduzida (1 micrograma/kg/min) vs 11,2% nos doentes em que foi administrada a dose padrão (2 microgramas/kg/min), quando a eptifibatida foi administrada de forma precoce por rotina ($p = 0,81$). Na administração da eptifibatida provisoriamente atrasada, as taxas de acontecimentos foram de 10% vs 11,5% nos doentes em que foi administrada a dose reduzida e a dose padrão, respetivamente, ($p = 0,61$). Ocorreram hemorragias graves por TIMI em 2,7% dos doentes em que foi administrada uma dose reduzida (1 micrograma/kg/min) vs 4,2% dos doentes em que foi administrada a dose padrão (2 microgramas/kg/min), quando a eptifibatida foi administrada de forma precoce por rotina ($p = 0,36$). Na administração da eptifibatida provisoriamente atrasada, os acontecimentos *major* por TIMI foram de 1,4% vs 2,0% nos doentes em que foi administrada a dose reduzida e a dose padrão, respetivamente, ($p = 0,54$). Não se observaram diferenças notáveis nas taxas de hemorragia graves por GUSTO.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética da eptifibatida é linear e proporcional à dose quando o fármaco é administrado em bólus compreendidos entre 90 e 250 microgramas/kg e com débitos de perfusão entre 0,5 e 3,0 microgramas/kg/min.

Distribuição

No caso de uma perfusão de 2,0 microgramas/kg/min, as concentrações plasmáticas médias da eptifibatida no estado de equilíbrio variam entre 1,5 e 2,2 microgramas/ml em doentes com doença arterial coronária. Estas concentrações plasmáticas são rapidamente atingidas quando a perfusão é precedida de um bólus de 180 microgramas/kg.

Biotransformação

O grau de ligação da eptifibatida às proteínas plasmáticas humanas é de cerca de 25 %. Na mesma população, o tempo de semivida de eliminação plasmática é de cerca de 2,5 horas, a depuração plasmática varia entre 55 e 80 ml/kg/h e o volume de distribuição é de cerca de 185 a 260 ml/kg.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, a excreção renal representa cerca de 50 % da depuração total do organismo; aproximadamente 50 % da quantidade depurada é excretada sob a forma inalterada. Em indivíduos com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina < 50 ml/min), a depuração da eptifibatida é reduzida em aproximadamente 50% e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são aproximadamente o dobro.

Não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética. Contudo, num estudo de farmacocinética realizado numa população não foi demonstrada qualquer interação farmacocinética entre eptifibatida e os medicamentos administrados concomitantemente a seguir referidos: amlodipina, atenolol, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digoxina, diltiazem, difenidramina, enalapril, fentanil, furosemida, heparina, lidocaína, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfina, nitratos, nifedipina e varfarina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos realizados com a eptifibatida incluem estudos de doses únicas e repetidas, realizados no rato, coelho e macaco, estudos de reprodução no rato e no coelho, estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* e estudos de irritação, hipersensibilidade e antigenicidade. Não se observaram efeitos tóxicos inesperados num fármaco com este perfil farmacológico, e os efeitos observados foram preditivos da experiência clínica, sendo a hemorragia o principal acontecimento adverso. A eptifibatida não exerceu qualquer efeito genotóxico.

Foram realizados estudos teratológicos em que a eptifibatida foi administrada por perfusão intravenosa a ratos fêmeas gestantes, em doses diárias totais de até 72 mg/kg/dia (cerca de 4 vezes a dose humana diária máxima recomendada com base na área da superfície corporal), e a coelhas prenhes em doses diárias totais de até 36 mg/kg/dia (cerca de 4 vezes a dose humana diária máxima recomendada com base na área da superfície corporal). Estes estudos não revelaram quaisquer sinais de diminuição da fertilidade nem lesões fetais decorrentes da eptifibatida. Não se dispõe de estudos de reprodução realizados em espécies animais em que a eptifibatida evidencia uma atividade farmacológica semelhante à do ser humano. Estes estudos não são, portanto, apropriados para se avaliar a toxicidade de eptifibatida na função reprodutora (ver secção 4.6).

O potencial carcinogénico da eptifibatida não foi avaliado em estudos a longo prazo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Eptifibatide Accord não é compatível com a furosemida.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Eptifibatide Accord não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2° - 8°C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis de 10 ml de vidro de Tipo I, fechado com rolha de borracha butílica e selado com cápsula destacável de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os estudos de compatibilidade física e química indicam que o Eptifibatide Accord pode ser administrado através de um sistema intravenoso com sulfato de atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina, ativador de plasminogénio tecidual ou verapamil. Eptifibatide Accord é química e fisicamente compatível com Solução de Cloreto de Sódio a 0,9 % para perfusão e com dextrose a 5 % em Normosol R, com ou sem cloreto de

potássio até 92 horas, quando conservado entre 20-25°C. Deverá ser consultado o Resumo das Características do Medicamento Normosol R para detalhes sobre a sua composição.

Inspecionar o conteúdo do frasco antes da sua utilização. Não utilizar se contiver partículas ou se apresentar alteração da cor. Durante a administração, não é necessário manter a solução de Eptifibatide Accord ao abrigo da luz.

Após a abertura do frasco, eliminar qualquer medicamento não utilizado.

Qualquer medicamento ou resíduos não utilizados devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1065/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11th janeiro 2016
Data da última renovação: 30 de setembro de 2020

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (PSURs)**

Os requisitos para a apresentação de PSURs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml solução para perfusão
eptifibatida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução para perfusão contém 0,75 mg de eptifibatida.

Um frasco para injetáveis de 100 ml contém 75 mg de eptifibatida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1065/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR EM UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO para frascos para injetáveis de 100 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml solução para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 100 ml contém 75 mg de eptifibatida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1065/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml solução injetável
eptifibatida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução injetável contém 2 mg de eptifibatida.

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 20 mg de eptifibatida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis de 10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1065/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO para frasco para injetáveis de 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Eptifibatide Accord 2 mg/ml solução injetável
eptifibatida

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg/10 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml solução para perfusão eptifibatida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eptifibatide Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eptifibatide Accord
3. Como utilizar Eptifibatide Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eptifibatide Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eptifibatide Accord e para que é utilizado

Eptifibatide Accord é um inibidor da agregação plaquetária. Isto significa que ajuda a prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

É utilizado em adultos com manifestações de insuficiência coronária grave, definida como dor torácica espontânea e recente, associada a alterações eletrocardiográficas ou a alterações biológicas. É habitualmente administrado com aspirina ou heparina não fracionada.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eptifibatide Accord

Não utilize Eptifibatide Accord:

- se tem alergia à eptifibatida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve uma hemorragia (perda de sangue) recente a nível do estômago, intestinos, bexiga ou de outros órgãos, por exemplo, se detetou a presença anormal de sangue nas suas fezes ou urina (à exceção de hemorragia (perda de sangue) menstrual) no período de 30 dias antes do tratamento.
- se teve um acidente vascular cerebral nos 30 dias anteriores ou qualquer acidente vascular cerebral hemorrágico (assegure-se, também, de que o seu médico se encontra informado sobre qualquer acidente vascular cerebral que tenha sofrido).
- se teve um tumor cerebral ou uma situação que afete os vasos sanguíneos à volta do cérebro.
- se foi submetido a uma grande cirurgia ou teve um traumatismo grave nas últimas 6 semanas.
- se tem ou teve problemas hemorrágicos.
- se tem ou teve dificuldade de coagulação do sangue ou uma contagem de plaquetas baixa.
- se tem ou teve hipertensão grave (pressão arterial elevada).
- se tem ou teve problemas renais ou hepáticos graves.
- se tem sido tratado com outro medicamento do mesmo tipo do Eptifibatide Accord.

Informe o seu médico se lhe for aplicável qualquer destas condições. Se tiver dúvidas pergunte ao seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.

Advertências e precauções:

- Recomenda-se o uso de Eptifibatide Accord exclusivamente em doentes adultos hospitalizados em unidades de cuidados intensivos coronários.

- Eptifibatide Accord não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.
- Antes e durante o seu tratamento com Eptifibatide Accord, serão efetuadas análises ao seu sangue, como medida de segurança para limitar a possibilidade de hemorragia (perda de sangue) inesperada.
- Durante a utilização de Eptifibatide Accord será mantido sob rigorosa observação para detetar quaisquer sinais de hemorragia (perda de sangue) não habitual ou inesperada.

Fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro antes de utilizar Eptifibatide Accord.

Outros medicamentos e Eptifibatide Accord

Para evitar a possibilidade de interações com outros medicamentos, informe o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Particularmente:

- os que diluem o sangue (anticoagulantes orais) ou
- medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos, incluindo varfarina, dipiridamol, ticlopidina, aspirina (exceto aqueles que lhe poderão ser administrados no âmbito do tratamento com Eptifibatide Accord).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Eptifibatide Accord não é habitualmente recomendado durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico. O seu médico irá avaliar o benefício para si na utilização de Eptifibatide Accord enquanto estiver grávida em relação ao risco para o seu bebé.

Se estiver a amamentar, a amamentação deverá ser interrompida durante o período de tratamento.

Eptifibatide Accord contém sódio

Este medicamento contém 172 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 8.6% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

3. Como utilizar Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord é administrado na veia por injeção direta, seguida de uma perfusão (solução gota-a-gota). A dose administrada baseia-se no seu peso. A dose recomendada é de 180 microgramas/kg, administrados em bólus (injeção intravenosa rápida), seguindo-se uma perfusão (solução gota-a-gota) de 2 microgramas/kg/minuto durante um período de até 72 horas. Se sofrer de uma doença renal, a dose de perfusão pode ser reduzida a 1 micrograma/kg/minuto.

Se for efetuada uma intervenção coronária percutânea (ICP) durante a terapêutica com Eptifibatide Accord, a administração da solução intravenosa pode ser mantida durante um período de até 96 horas.

Deverão também ser-lhe administradas doses de aspirina e de heparina (se não for contraindicado no seu caso).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos

- hemorragias (perda de sangue) ligeiras ou graves (por exemplo, presença de sangue na urina, de sangue nas fezes, de sangue nos vômitos ou hemorragia (perda de sangue) com os procedimentos cirúrgicos).
- anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos).

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar até 1 em 10 indivíduos

- inflamação de uma veia.

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar até 1 em 100 indivíduos

- diminuição do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue).
- fluxo sanguíneo para o cérebro diminuído.

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos

- hemorragias (perda de sangue) graves (por exemplo, hemorragia no interior do abdómen, no interior do cérebro e para os pulmões).
- hemorragia (perda de sangue) fatal.
- grave diminuição do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue).
- erupções cutâneas (na pele) (tal como urticária).
- reação alérgica grave e repentina.

Caso detete qualquer sinal de hemorragia, (perda de sangue) informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Muito raramente, a hemorragia (perda de sangue) tornou-se grave ou até mesmo fatal. Medidas de segurança para impedir este efeito incluem análises ao sangue e monitorização cuidadosa pelos profissionais de saúde que lhe prestam assistência.

Caso desenvolva uma reação alérgica grave ou urticária, notifique imediatamente o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.

Entre os outros efeitos que podem ocorrer em doentes que necessitam deste tipo de tratamento incluem-se os que se encontram relacionados com a doença que está a ser tratada, tais como, frequência cardíaca rápida ou irregular, pressão sanguínea baixa, choque ou paragem cardíaca.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eptifibatide Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Durante a administração é, contudo, desnecessário manter a solução de Eptifibatide Accord ao abrigo da luz.

Antes de utilizar, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser inspecionado.
Não utilize Eptifibatide Accord caso sejam detetadas quaisquer partículas ou alteração da cor.

Após a abertura do frasco para injetáveis, o medicamento não utilizado deve ser eliminado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico hospitalar como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eptifibatide Accord

- A substância ativa é eptifibatida.
Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: cada ml de solução para perfusão contém 0,75 mg de eptifibatida. Um frasco para injetáveis de 100 ml de solução para perfusão contém 75 mg de eptifibatida.
- Os outros componentes são o ácido cítrico mono-hidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Eptifibatide Accord e conteúdo da embalagem

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml solução para perfusão: frasco para injetáveis de 100 ml, embalagem com um frasco para injetáveis.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: A solução límpida e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro de 100 ml, fechado com rolha de borracha butílica e selado com cápsula destacável de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Eptifibatide Accord 2 mg/ml solução injetável eptifibatida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eptifibatide Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eptifibatide Accord
3. Como utilizar Eptifibatide Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eptifibatide Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eptifibatide Accord e para que é utilizado

Eptifibatide Accord é um inibidor da agregação plaquetária. Isto significa que ajuda a prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

É utilizado em adultos com manifestações de insuficiência coronária grave, definida como dor torácica espontânea e recente, associada a alterações eletrocardiográficas ou a alterações biológicas. É habitualmente administrado com aspirina ou heparina não fracionada.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eptifibatide Accord

Não utilize Eptifibatide Accord:

- se tem alergia à eptifibatida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve uma hemorragia (perda de sangue) recente a nível do estômago, intestinos, bexiga ou de outros órgãos, por exemplo, se detetou a presença anormal de sangue nas suas fezes ou urina (à exceção de hemorragia (perda de sangue) menstrual) no período de 30 dias antes do tratamento.
- se teve um acidente vascular cerebral nos 30 dias anteriores ou qualquer acidente vascular cerebral hemorrágico (assegure-se, também, de que o seu médico se encontra informado sobre qualquer acidente vascular cerebral que tenha sofrido).
- se teve um tumor cerebral ou uma situação que afete os vasos sanguíneos à volta do cérebro.
- se foi submetido a uma grande cirurgia ou teve um traumatismo grave nas últimas 6 semanas.
- se tem ou teve problemas hemorrágicos.
- se tem ou teve dificuldade de coagulação do sangue ou uma contagem de plaquetas baixa.
- se tem ou teve hipertensão grave (pressão arterial elevada).
- se tem ou teve problemas renais ou hepáticos graves.
- se tem sido tratado com outro medicamento do mesmo tipo do Eptifibatide Accord.

Informe o seu médico se lhe for aplicável qualquer destas condições. Se tiver dúvidas pergunte ao seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.

Advertências e precauções:

- Recomenda-se o uso de Eptifibatide Accord exclusivamente em doentes adultos hospitalizados em unidades de cuidados intensivos coronários.

- Eptifibatide Accord não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.
- Antes e durante o seu tratamento com Eptifibatide Accord, serão efetuadas análises ao seu sangue, como medida de segurança para limitar a possibilidade de hemorragia (perda de sangue) inesperada.
- Durante a utilização de Eptifibatide Accord será mantido sob rigorosa observação para detetar quaisquer sinais de hemorragia (perda de sangue) não habitual ou inesperada.

Fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro antes de utilizar Eptifibatide Accord.

Outros medicamentos e Eptifibatide Accord

Para evitar a possibilidade de interações com outros medicamentos, informe o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Particularmente:

- os que diluem o sangue (anticoagulantes orais) ou
- medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos, incluindo varfarina, dipiridamol, ticlopidina, aspirina (exceto aqueles que lhe poderão ser administrados no âmbito do tratamento com Eptifibatide Accord).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Eptifibatide Accord não é habitualmente recomendado durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico. O seu médico irá avaliar o benefício para si na utilização de Eptifibatide Accord enquanto estiver grávida em relação ao risco para o seu bebé.

Se estiver a amamentar, a amamentação deverá ser interrompida durante o período de tratamento.

Eptifibatide Accord contém sódio

Este medicamento contém 34.5 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1.7% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

3. Como utilizar Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord é administrado na veia por injeção direta, seguida de uma perfusão (solução gota-a-gota). A dose administrada baseia-se no seu peso. A dose recomendada é de 180 microgramas/kg, administrados em bólus (injeção intravenosa rápida), seguindo-se uma perfusão (solução gota-a-gota) de 2 microgramas/kg/minuto durante um período de até 72 horas. Se sofrer de uma doença renal, a dose de perfusão pode ser reduzida a 1 micrograma/kg/minuto.

Se for efetuada uma intervenção coronária percutânea (ICP) durante a terapêutica com Eptifibatide Accord, a administração da solução intravenosa pode ser mantida durante um período de até 96 horas.

Deverão também ser-lhe administradas doses de aspirina e de heparina (se não for contraindicado no seu caso).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar mais de 1 em 10 indivíduos

- hemorragias (perda de sangue) ligeiras ou graves (por exemplo, presença de sangue na urina, de sangue nas fezes, de sangue nos vômitos ou hemorragia (perda de sangue) com os procedimentos cirúrgicos).
- anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos).

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar até 1 em 10 indivíduos

- inflamação de uma veia.

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar até 1 em 100 indivíduos

- diminuição do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue).
- fluxo sanguíneo para o cérebro diminuído.

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar até 1 em 10.000 indivíduos

- hemorragias (perda de sangue) graves (por exemplo, hemorragia no interior do abdómen, no interior do cérebro e para os pulmões).
- hemorragia (perda de sangue) fatal.
- grave diminuição do número de plaquetas (células sanguíneas necessárias para a coagulação do sangue).
- erupções cutâneas (na pele) (tal como urticária).
- reação alérgica grave e repentina.

Caso detete qualquer sinal de hemorragia, (perda de sangue) informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Muito raramente, a hemorragia (perda de sangue) tornou-se grave ou até mesmo fatal. Medidas de segurança para impedir este efeito incluem análises ao sangue e monitorização cuidadosa pelos profissionais de saúde que lhe prestam assistência.

Caso desenvolva uma reação alérgica grave ou urticária, notifique imediatamente o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.

Entre os outros efeitos que podem ocorrer em doentes que necessitam deste tipo de tratamento incluem-se os que se encontram relacionados com a doença que está a ser tratada, tais como, frequência cardíaca rápida ou irregular, pressão sanguínea baixa, choque ou paragem cardíaca.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eptifibatide Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade (VAL.) impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Durante a administração é, contudo, desnecessário manter a solução de Eptifibatide Accord ao abrigo da luz.

Antes de utilizar, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser inspecionado.

Não utilize Eptifibatide Accord caso sejam detetadas quaisquer partículas ou alteração da cor.

Após a abertura do frasco para injetáveis, o medicamento não utilizado deve ser eliminado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico hospitalar como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eptifibatide Accord

- A substância ativa é eptifibatida.
Eptifibatide Accord 2 mg/ml: cada ml de solução injetável contém 2 mg de eptifibatida. Um frasco para injetáveis de 10 ml de solução injetável contém 20 mg de eptifibatida.
- Os outros componentes são o ácido cítrico mono-hidratado, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Eptifibatide Accord e conteúdo da embalagem

Eptifibatide Accord 2 mg/ml solução injetável: frasco para injetáveis de 10 ml, embalagem com um frasco para injetáveis.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: a solução límpida e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro de 10 ml, fechado com rolha de borracha butílica e selado com cápsula destacável de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

EL
Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.