

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 0,75 mg eptifibatidu.

Jedna injekčná liekovka so 100 ml infúzneho roztoku obsahuje 75 mg eptifibatidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 172 mg (7,5 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eptifibatide Accord je určený na použitie s kyselinou acetylsalicylovou a nefrakcionovaným heparínom.

Eptifibatide Accord je indikovaný na prevenciu skorého infarktu myokardu u dospelých s nestabilnou anginou pectoris alebo non-Q infarktomyokardu, u ktorých sa posledná epizóda bolesti na hrudníku vyskytla v priebehu 24 hodín a ktorí majú zmeny na elektrokardiograme (EKG) a/alebo zvýšené srdcové enzýmy.

Pacienti, ktorí najpravdepodobnejšie budú mať úžitok z liečby liekom Eptifibatide Accord, sú tí, u ktorých je vysoké riziko vzniku infarktu myokardu v priebehu prvých 3-4 dní po nástupe príznakov akútnej anginy pectoris, vrátane napr. tých, u ktorých sa pravdepodobne bude robiť včasná PTCA (perkutánna transluminálna koronárna angioplastika) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený len pre použitie v nemocnici. Má ho podávať lekár špecialista so skúsenosťami v liečbe akútnych koronárnych syndrómov.

Eptifibatide Accord infúzny roztok sa musí použiť v kombinácii s injekčným roztokom Eptifibatide Accord.

Odporúča sa súbežné podávanie heparínu, ak nie je jeho použitie kontraindikované z dôvodov, akým je napríklad anamnéza trombocytopénie súvisiacej s použitím heparínu (pozri „Podávanie heparínu“, časť 4.4). Eptifibatide Accord je určený aj na súbežné použitie s kyselinou acetylsalicylovou, keďže táto je súčasťou štandardnej liečby pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami, ak nie je jej použitie kontraindikované.

Dávkovanie

Dospelí (≥ 18 rokov) s nestabilnou anginou pectoris (unstable angina, UA) alebo non-Q infarktom myokardu (non-Q myocardial infarction, NQIM)

Odporúčaná dávka je 180 µg/kg podaná ako intravenózný bolus, čo najskôr po stanovení diagnózy. Po nej má nasledovať kontinuálna infúzia 2 mikrogramov/kg/min po dobu až 72 hodín, pokiaľ sa nezačne s chirurgickou liečbou koronárnym by-passom (*coronary artery bypass graft, CABG*) alebo do ukončenia hospitalizácie (čokoľvek nastane skôr). Ak sa počas terapie eptifibatidom robí perkutánna koronárna intervencia (*Percutaneous Coronary Intervention, PCI*), pokračujte s infúziou 20-24 hodín po PCI, pričom maximálne trvanie terapie je 96 hodín.

Súrny alebo semielektívny chirurgický zákrok

Ak v priebehu liečby eptifibatidom stav pacienta vyžaduje súrny alebo urgentný chirurgický zákrok na srdci, ihneď ukončíte infúziu. Ak pacientovi treba vykonať semielektívny chirurgický zákrok, zastavte infúziu eptifibatidu vo vhodnom čase tak, aby sa funkcia trombocytov mohla vrátiť k normálu.

Poškodenie pečene

Skúsenosti s pacientmi s poškodením funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Pacientom s poškodením funkcie pečene, u ktorých by mohla byť ovplyvnená koagulácia, podávajte Eptifibatide Accord opatrne (pozri časť 4.3, protrombínový čas). U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie pečene je jeho použitie kontraindikované.

Poškodenie obličiek

Pacientom so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 - 50 ml/min) sa počas trvania terapie má podávať 180 mikrogramov/kg formou intravenózneho bolusu, po ktorom má nasledovať dávka 1,0 mikrogram/kg/min podávaná formou kontinuálnej infúzie. Toto odporúčanie je založené na farmakodynamických a farmakokinetických údajoch. Dostupné klinické dôkazy však nemôžu potvrdiť, že táto úprava dávky vedie k zachovaniu prínosu (pozri časť 5.1). Použitie u pacientov so závažnejším poškodením funkcie obličiek je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť eptifibatidu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená kvôli chýbajúcim údajom.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Eptifibatide Accord sa nesmie používať u pacientov s/so:

- precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- preukázaným gastrointestinálnym krvácaním, masívnym genitourinárnym krvácaním alebo iným aktívnym abnormálnym krvácaním v priebehu uplynulých 30 dní pred liečbou;
- anamnézou mŕtvice v priebehu 30 dní alebo s akoukoľvek anamnézou hemoragickej príhody;
- známou anamnézou intrakraniálneho ochorenia (neoplazma, arteriovenózna malformácia, aneuryzma);
- veľkým chirurgickým zákrokom alebo závažnou traumou v priebehu posledných 6 týždňov
- anamnézou hemoragickej diatézy;
- trombocytopéniou ($< 100\,000$ buniek/mm³);
- protrombínovým časom $> 1,2$ násobok normálu alebo ak je medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio, INR*) $\geq 2,0$;
- závažnou hypertenziou (systolický krvný tlak > 200 mmHg alebo diastolický krvný tlak > 110 mmHg na antihypertenzívnej liečbe);
- závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo so závislosťou od renálnej dialýzy;
- klinicky významným poškodením funkcie pečene;

- súčasným alebo plánovaným podávaním iného parenterálneho inhibítora glykoproteínu (GP) IIb/IIIa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie

Eptifibatide Accord je antitrombotický prostriedok, ktorý inhibuje agregáciu trombocytov; preto musí byť pacient starostlivo sledovaný, aby sa zistilo, či počas liečby nekrváca (pozri časť 4.8). U žien, starších pacientov, u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou alebo u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 - < 50 ml/min) môže byť riziko krvácania zvýšené. Pozorne kontrolujte takýchto pacientov, či nekrvácajú.

Zvýšené riziko krvácania môže byť pozorované aj u pacientov, u ktorých sa zabezpečí skoré podávanie eptifibatidu (napr. po stanovení diagnózy), v porovnaní s jeho podávaním bezprostredne pred PCI, ako sa zistilo v skúšaní *Early ACS*. Na rozdiel od schváleného dávkovania v EÚ sa všetkým pacientom v tomto skúšaní podal liek formou dvoch bolusov pred podaním infúzie (pozri časť 5.1).

Krvácanie je najčastejšie v mieste arteriálneho prístupu u pacientov, u ktorých sa robia perkutánne arteriálne zákroky. Je potrebné pozorne sledovať všetky možné miesta krvácania (napr. miesta zavedenia katétra; miesta vpichu do artérie, vény alebo iné miesta punkcie ihlou; miesta rezov; gastrointestinálny a urogenitálny trakt). Do úvahy sa musia tiež vziať iné možné miesta krvácania, ako sú centrálny a periférny nervový systém a oblasti v retroperitoneu.

Pretože Eptifibatide Accord inhibuje agregáciu trombocytov, musí sa dávať pozor, keď sa používa s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, vrátane tiklopidínu, klopidoogrelu, trombolýtk, perorálnych antikoagulancií, roztokov dextránu, adenosínu, sulfapyrazónu, prostacyklínu, nesteroidných protizápalových látok alebo dipyridamolu (pozri časť 4.5).

Nie je žiadna skúsenosť s eptifibatidom a heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou.

Skúsenosti s eptifibatidom u pacientov, u ktorých je všeobecne indikovaná trombolytická terapia (napr. akútny transmuralný infarkt myokardu s novými patologickými Q vlnami alebo eleváciou ST segmentov alebo bloádou ľavého ramienka na EKG) sú obmedzené. Preto sa použitie lieku Eptifibatide Accord za týchto okolností neodporúča (pozri časť 4.5).

Infúzia Eptifibatide Accord sa musí ihneď zastaviť, ak si vzniknuté okolnosti vyžadujú trombolytickú liečbu alebo pacient musí podstúpiť naliehavý chirurgický zákrok CABG alebo jeho stav vyžaduje intraaortálnu balónovú pumpu.

Ak sa objaví závažné krvácanie, ktoré sa nedá zvládnuť tlakom, infúzia Eptifibatide Accord sa musí ihneď zastaviť a akéhokoľvek nefrakcionovaného heparínu, ktorý sa podáva spolu s ním.

Zákroky na artériách

Počas liečby eptifibatidom sa značne zvyšuje častosť krvácaní, hlavne v oblasti femorálnej artérie, kde sa zavádza puzdro katétra. Dajte pozor, aby ste zaistili, že sa prepichne iba predná stena femorálnej artérie. Arteriálne puzdro sa môžu odstrániť, keď sa koagulácia vráti k normálu (napr. keď je aktivovaný čas zrážania (*activated clotting time*, ACT) menší ako 180 sekúnd (obyčajne 2-6 hodín po prerušení liečby heparínom). Po vybratí navádzacieho puzdra katétra sa musí, za starostlivého dohľadu, zabezpečiť dôkladná hemostáza.

Trombocytopénia a imunogenita súvisiaca s inhibítormi GP IIb/IIIa

Eptifibatide Accord znižuje agregáciu trombocytov, no nezdá sa, že by ovplyvňoval ich životaschopnosť. Ako sa ukázalo v klinických skúšaníach, výskyt trombocytopénie bol nízky a bol podobný u pacientov liečených eptifibatidom alebo placebom. Pri podávaní eptifibatidu v období po uvedení lieku na trh bola pozorovaná trombocytopénia, vrátane akútnej závažnej trombocytopénie (pozri časť 4.8).

Mechanizmus, či už sprostredkovaný imunitne a/alebo neimunitne, ktorým eptifibatid môže vyvolať trombocytopéniu nie je úplne objasnený. Liečba eptifibatidom však súvisela s protilátkami, ktoré rozpoznávajú GPIIb/IIIa obsadený eptifibatidom, čo poukazuje na imunitne sprostredkovaný mechanizmus. Trombocytopéniu objavujúcu sa po prvej expozícii inhibítora GPIIb/IIIa možno vysvetliť faktom, že protilátky sú prirodzene prítomné u niektorých zdravých jedincov.

Keďže opakovaná expozícia akejkoľvek GP IIb/IIIa ligand-mimetickej látky (akou je abciximab alebo eptifibatid), alebo prvá expozícia inhibítora GP IIb/IIIa môže súvisieť s imunitne sprostredkovanými trombocytopenickými reakciami, je potrebné monitorovanie, t.j. počet trombocytov sa musí vyšetriť pred liečbou, do 6 hodín po podaní a potom najmenej raz denne, kým sa pacient lieči, a okamžite pri klinických príznakoch neočakávaného sklonu ku krvácaniu.

Ak dôjde buď k potvrdenému zníženiu počtu trombocytov $< 100\,000/\text{mm}^3$, alebo k akútnej závažnej trombocytopénii, musí sa okamžite zväziť prerušenie liečby každým liekom, ktorý má známe alebo predpokladané trombocytopenické účinky, vrátane eptifibatidu, heparínu a klopidoogrelu. Rozhodnutie použiť transfúzie trombocytov sa má zakladať na klinickom posúdení individuálneho prípadu.

U pacientov, ktorí v minulosti mali imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu vyvolanú inými parenterálnymi inhibítormi GP IIb/IIIa, nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití eptifibatidu. Preto sa neodporúča podávať eptifibatid pacientom, ktorí v minulosti mali imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu vyvolanú inhibítormi GP IIb/IIIa, vrátane eptifibatidu.

Podávanie heparínu

Podávanie heparínu sa odporúča, ak nie je prítomná kontraindikácia jeho použitia (ako je anamnéza trombocytopénie súvisiacej s použitím heparínu).

UA/NQMI: Pacientom s hmotnosťou ≥ 70 kg sa odporúča podať bolus dávku 5 000 jednotiek, nasledovanú stálou intravenóznou infúziou 1 000 jednotiek/hod. Ak pacient váži < 70 kg, odporúča sa bolus dávka 60 jednotiek/kg, nasledovaná infúziou 12 jednotiek/kg/hod. Musí sa sledovať aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), aby sa jeho hodnota udržala v rozmedzí 50 až 70 sekúnd. Nad 70 sekúnd sa môže zvýšiť riziko krvácania.

Ak sa má vykonať PCI za stavu UA/NQMI, sledujte ACT, aby sa jeho hodnota udržala v rozmedzí 300-350 sekúnd. Ak ACT prekročí 300 sekúnd, zastavte podávanie heparínu; nepodávajte ho, pokiaľ sa ACT nezníži pod 300 sekúnd.

Sledovanie laboratórnych hodnôt

Aby sa zistili preexistujúce abnormality hemostázy, pred infúziou Eptifibatide Accord sa odporúčajú nasledovné laboratórne testy: protrombínový čas (*prothrombin time*, PT) a aPTT, sérový kreatinín, počet trombocytov, hladina hemoglobínu a hematokrit. Hemoglobín, hematokrit a počet trombocytov sa majú sledovať tiež 6 hodín po začiatku terapie a potom najmenej raz denne počas liečby (alebo častejšie, ak sú známky ich výrazného zníženia). Ak počet trombocytov klesne pod $100\,000/\text{mm}^3$, sú potrebné ďalšie vyšetrenia ich počtu, aby sa vylúčila pseudotrombocytopénia. Prerušte podávanie nefrakcionovaného heparínu. U pacientov, ktorým sa robí PCI, zmerajte aj ACT.

Sodík

Tento liek obsahuje 172 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 8,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Warfarín a dipyridamol

Nezdá sa, že by eptifibatid zvyšoval riziko väčšieho a menšieho krvácania spojeného so súbežným užívaním warfarínu a dipyridamolu. U pacientov liečených eptifibatidom, ktorí mali protrombínový čas (PT) $> 14,5$ sekúnd a dostávali zároveň warfarín, sa nezdalo, že by riziko krvácania stúplo.

Eptifibatid a trombolytické látky

Sú len obmedzené údaje o používaní eptifibatidu u pacientov, ktorí dostávajú trombolytické látky. Ani štúdia PCI, ani štúdia akútneho infarktu myokardu neposkytla konzistentné dôkazy o tom, že eptifibatid zvyšuje riziko väčšieho alebo menšieho krvácania súvisiaceho s aktivátorom tkanivového plazminogénu. Zo štúdie akútneho infarktu myokardu sa zdá, že eptifibatid zvyšuje riziko krvácania, keď sa podáva so streptokinázou. Kombinácia znížených dávok tenekteplázy a eptifibatidu v porovnaní s placebom a eptifibatidom významne zvýšila riziko väčšieho aj menšieho krvácania, keď sa podávali súbežne v štúdií akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST.

V štúdií akútneho infarktu myokardu, ktorá zahŕňala 181 pacientov, sa eptifibatid (v režimoch podania až do 180 µg/kg ako bolus injekcia s nasledovnou infúziou až do 2 µg/kg/min po dobu až 72 hodín) podával súbežne so streptokinázou (1,5 milióna jednotiek počas 60 minút). Pri najvyšších skúmaných rýchlostiach podávania infúzie (1,3 µg/kg/min a 2,0 µg/kg/min) bolo podávanie eptifibatidu spojené so zvýšenou incidenciou krvácania a transfúzií v porovnaní s incidenciou zistenou, keď bola streptokináza podávaná sama.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití eptifibatidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Eptifibatide Accord má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Nie je známe, či sa eptifibatid vylučuje do materského mlieka. Počas doby liečenia sa odporúča prerušiť dojčenie.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku eptifibatidu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa, pretože Eptifibatide Accord je určený na použitie len u hospitalizovaných pacientov.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených eptifibatidom, zvyčajne súvisela s krvácaním alebo s kardiovaskulárnymi príhodami, ktoré sa v tejto populácii pacientov vyskytujú často.

Klinické štúdie

Zdroje údajov použité na stanovenie deskriptorov frekvencie nežiaducich reakcií zahŕňali dve klinické štúdie fázy III (PURSUIT a ESPRIT). Tieto štúdie sú nižšie stručne popísané.

PURSUIT: Bola to randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť eptifibatidu oproti placebo pri znižovaní mortality a výskytu (opakovaného) infarktu myokardu u pacientov s nestabilnou anginou pectoris alebo s non-Q infarktomyokardu.

ESPRIT: Bola to dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť liečby eptifibatidom u pacientov, u ktorých bolo naplánované vykonanie neurgentnej perkutánnej koronárnej intervencie (PCI) so zavedením stentu.

V štúdiu PURSUIT sa krvácavé a nekrvácavé príhody zaznamenávali v čase od prepustenia z nemocnice do návštevy ordinácie uskutočnenej na 30. deň. V štúdiu ESPRIT boli krvácavé príhody hlásené v priebehu 48 hodín a nekrvácavé príhody boli hlásené v priebehu 30 dní. Hoci sa kritériá hodnotiace krvácanie v súvislosti s trombolýzou pri infarkte myokardu (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI) použili na kategorizáciu výskytu väčšieho a menšieho krvácania tak v štúdiu PURSUIT, ako aj v štúdiu ESPRIT, v štúdiu PURSUIT sa údaje zhromažďovali v priebehu 30 dní, zatiaľ čo v štúdiu ESPRIT sa údaje obmedzovali na príhody vyskytujúce sa v priebehu 48 hodín alebo v čase do prepustenia z nemocnice, podľa toho, ku ktorému z nich došlo skôr.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). Jedná sa o absolútne frekvencie hláseného výskytu bez zohľadnenia výskytu pri placebe. Ak boli pre konkrétnu nežiaducu reakciu k dispozícii údaje zo štúdie PURSUIT aj zo štúdie ESPRIT, na priradenie frekvencie k nežiaducej reakcii sa použil najvyšší hlásený výskyt.

Je potrebné vziať do úvahy, že príčinná súvislosť s liečbou sa nestanovila pri všetkých nežiaducich reakciách.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Krvácanie (väčšie a menšie krvácanie zahŕňajúce krvácanie v mieste vstupu na femorálnej artérii, krvácanie súvisiace s CABG, gastrointestinálne, genitourinárne, retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie, hematemézu, hematúriu, orálne/orofaryngeálne krvácanie, pokles hemoglobínu/hematokritu a iné).
Menej časté	Trombocytopénia.
Poruchy nervového systému	
Menej časté	Cerebrálna ischémia.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Zastavenie srdca, fibrilácia komôr, komorová tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca, atrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení.
Poruchy ciev	
Časté	Šok, hypotenzia, flebitída.

Zastavenie srdca, kongestívne zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení, hypotenzia a šok, čo sú často hlásené udalosti v štúdiu PURSUIT, sú udalosti súvisiace so základným ochorením.

Podávanie eptifibatidu je spojené so zvýšením výskytu väčšieho a menšieho krvácania klasifikovaného podľa kritérií výskumnej skupiny pre TIMI. Pri odporúčanej terapeutickej dávke, ktorá sa podávala v štúdiu PURSUIT zahŕňajúcej takmer 11 000 pacientov, bolo krvácanie najčastejšou komplikáciou vyskytujúcou sa počas liečby eptifibatidom. Najčastejšie krvácavé komplikácie súviseli s invazívnymi zákrokmi na srdci (krvácanie súvisiace s koronárnym by-passom (CABG) alebo krvácanie v mieste vstupu na femorálnej artérii).

V štúdiu PURSUIT bolo menšie krvácanie definované ako spontánna masívna hematória, spontánna hemateméza, viditeľná strata krvi s poklesom hemoglobínu väčším ako 3 g/dl, alebo pokles hemoglobínu väčší ako 4 g/dl bez viditeľného miesta krvácania. Počas liečby eptifibatidom v tejto štúdiu bolo menšie krvácanie veľmi častou komplikáciou ($> 1/10$, alebo 13,1 % pri eptifibatide oproti 7,6 % pri placebe). Krvácavé príhody sa vyskytovali častejšie u pacientov, ktorým sa súbežne podával heparín počas vykonávania PCI, keď ACT prekročil 350 sekúnd (pozri Podávanie heparínu, časť 4.4).

V štúdiu PURSUIT bolo väčšie krvácanie definované buď ako intrakraniálna hemorágia, alebo ako pokles koncentrácií hemoglobínu väčší ako 5 g/dl. V štúdiu PURSUIT bolo väčšie krvácanie taktiež veľmi časté a hlásené častejšie pri eptifibatide ako pri placebe ($\geq 1/10$ alebo 10,8 % oproti 9,3 %), ale iba ojedinele sa vyskytlo u prevažnej väčšiny pacientov, ktorí v priebehu 30 dní od zaradenia do štúdie nepodstúpili CABG. U pacientov, ktorí podstúpili CABG, nebol výskyt krvácania zvýšený pri liečbe

eptifibatidom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V podskupine pacientov, ktorí podstúpili PCI, bolo väčšie krvácanie pozorované často, u 9,7 % pacientov liečených eptifibatidom oproti 4,6 % pacientom liečeným placebom.

Výskyt závažných alebo život ohrozujúcich krvácajúcich príhod bol pri eptifibatide 1,9 % v porovnaní s 1,1 % pri placebe. Pri liečbe eptifibatidom bola potreba krvných transfúzií mierne zvýšená (11,8 % oproti 9,3 % pri placebe).

Zmeny počas liečby eptifibatidom vyplývajú z jeho známeho farmakologického účinku, t. j. inhibície agregácie trombocytov. Preto sú zmeny laboratórnych parametrov súvisiacich s krvácaním (napr. čas krvácania) časté a očakávané. Medzi pacientmi liečenými eptifibatidom a pacientmi liečenými placebom sa nepozorovali zjavné rozdiely v hodnotách testov funkcie pečene (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubín, alkalická fosfatáza) alebo funkcie obličiek (sérový kreatinín, dusík močoviny v krvi).

Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Fatálne krvácanie (väčšinou súviselo s poruchami centrálného a periférneho nervového systému: cerebrálne alebo intrakraniálne krvácanie); pľúcna hemorágia, akútna závažná trombocytopenia, hematóm.
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Anafylaktické reakcie.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé	Vyrážka, poruchy v mieste podania, ako napríklad urtikária.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním eptifibatidom u ľudí sú extrémne obmedzené. Nevyskytli sa známky závažných nežiaducich reakcií spojených s podaním náhodne veľkých bolusových dávok, rýchlej infúzie, hlásenej ako predávkovanie, alebo veľkých kumulatívnych dávok. V skúšaní PURSUIT bolo 9 pacientov, ktorí dostali viac ako dvojnásobok dávky v podobe bolusu a/alebo infúzie oproti odporúčanej dávke, alebo takých, u ktorých skúšajúci lekár uviedol, že u nich došlo k predávkovaniu. Ani u jedného z týchto pacientov sa nevyskytlo nadmerné krvácanie, aj keď u jedného pacienta, u ktorého robili CABG chirurgický zákrok, bolo zaznamenané, že mal mierne krvácanie. Zvlášť treba zdôrazniť, že u žiadneho pacienta sa nevyskytlo intrakraniálne krvácanie.

Potenciálne by predávkovanie eptifibatidom mohlo zapríčiniť krvácanie. Kvôli jeho krátkemu polčasu a rýchlemu klírensu sa môže aktivita eptifibatidu ľahko zastaviť prerušením infúzie. Preto, aj keď sa eptifibatid dá dialyzovať, je potreba dialýzy nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká (antiagreganciá okrem heparínu), ATC kód: B01AC16

Mechanizmus účinku

Eptifibatid, syntetický cyklický heptapeptid, obsahujúci šesť aminokyselín, vrátane jedného cysteinamidu a jedného rezidua merkaptopropionylu (dezaminocysteiny), je inhibítor agregácie krvných doštičiek a patrí do triedy RGD (arginín-glycín-aspartát) -mimetík.

Eptifibatid reverzibilne inhibuje agregáciu trombocytov tým, že bráni väzbe fibrinogénu, von Willebrandovho faktora a iných adhezívnych ligandov na glykoproteínové (GP) IIb/IIIa receptory.

Farmakodynamické účinky

Eptifibatid inhibuje agregáciu trombocytov od dávky a koncentrácie závislým spôsobom, ako sa ukázalo *ex vivo* agregáciou doštičiek pomocou adenosíndifosfátu (ADP) a iných agonistov indukcie agregácie trombocytov. Účinok eptifibatidu sa pozoruje ihneď po podaní intravenózneho bolusu 180 µg/kg. Ak potom nasleduje kontinuálna infúzia 2,0 µg/kg/min, takýto režim vedie u viac ako 80 % pacientov k > 80 % inhibícii *ex vivo* ADP indukovanej agregácie trombocytov, pri fyziologických koncentráciách vápnika.

Inhibícia trombocytov bola ľahko reverzibilná, s návratom funkcie trombocytov k normálu (> 50 % agregácii doštičiek), 4 hodiny po zastavení kontinuálnej infúzie 2,0 µg/kg/min. Merania *ex vivo* ADP indukovanej agregácie trombocytov, pri fyziologických koncentráciách vápnika (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginín chlorometyl ketón antikoagulans), u pacientov s prítomnosťou nestabilnej anginy pectoris alebo non-Q infarktu myokardu ukázali inhibíciu závislú na koncentrácii s IC₅₀ (50 % inhibičná koncentrácia) približne 550 ng/ml a IC₈₀ (80 % inhibičná koncentrácia) približne 1 100 ng/ml.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa inhibície trombocytov u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min) sa po 24 hodinách od podania dávky 2 mikrogramy/kg/min dosiahla 100 % inhibícia. U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), ktorým bola podaná dávka 1 mikrogram/kg/min, sa po 24 hodinách dosiahla 80 % inhibícia u viac ako 80 % pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšanie PURSUIT

Kľúčovým klinickým skúšaním nestabilnej anginy pectoris (UA)/non-Q infarktu myokardu (NQMI) bolo skúšanie PURSUIT. Toto skúšanie sa konalo v 726 centrách, v 27 krajinách, bolo dvojito zaslepené, randomizované a kontrolované placebom a zahŕňalo 10 948 pacientov s UA alebo NQMI. Do skúšania sa mohli zaradiť iba pacienti, ktorí mali srdcovú ischémiu v pokoji (≥ 10 minút) v priebehu posledných 24 hodín a mali:

- buď zmeny na ST segmente: depresiu ST > 0,5 mm trvajúcu menej ako 30 minút alebo pretrvávajúcu eleváciu ST > 0,5 mm, ktorá si nevyžadovala reperfúznú terapiu alebo trombolýtiká, inverziu vlny T (> 1 mm),
- alebo zvýšenie CK-MB.

Pacienti boli randomizovaní buď do ramena s placebom, s eptifibatidom s dávkou 180 µg/kg vo forme bolusu, nasledovanej infúziou 2,0 µg/kg/min (180/2,0), alebo s eptifibatidom s dávkou 180 µg/kg vo forme bolusu, nasledovanej infúziou 1,3 µg/kg/min (180/1,3).

Infúzia trvala až do ukončenia hospitalizácie, do uskutočnenia koronárneho by-passu (CABG) alebo až po dobu 72 hodín, čokoľvek nastalo skôr. Ak sa robila PCI, s infúziou eptifibatidu sa pokračovalo počas 24 hodín po zákroku, čo dovoľovalo trvanie infúzie až 96 hodín.

Rameno 180/1,3 bolo ukončené po predbežnej analýze, ako to stanovoval protokol, keď sa ukázalo, že obidve ramená s aktívnou liečbou majú podobnú incidenciu krvácania.

Pacienti boli liečení podľa zvyčajných štandardov v centre skúšania; častosti angiografie, PCI a CABG boli preto veľmi rozdielne v jednotlivých centrách, ako aj krajinách. Z pacientov v skúšaní

PURSUIT sa 13 % podrobilo PCI počas infúzie eptifibatidu, z nich 50 % dostalo intrakoronárne stenty; 87 % sa liečilo medikamentózne (bez PCI počas infúzie eptifibatidu).

Veľká väčšina pacientov dostávala kyselinu acetylsalicylovú (75-325 mg raz denne). Podľa zväšenia lekára sa intravenózne alebo subkutánne podával nefrakcionovaný heparín, najčastejšie vo forme intravenózneho bolusu 5 000 jednotiek, po čom nasledovala kontinuálna infúzia 1 000 jednotiek/hod. Odporúčal sa cieľový aPTT 50-70 sekúnd. Celkovo 1 250 pacientov podstúpilo PCI v priebehu 72 hodín po randomizácii a v týchto prípadoch dostali intravenózne nefrakcionovaný heparín, aby sa udržal ACT 300-350 sekúnd.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bol výskyt smrti z akejkoľvek príčiny alebo nový infarkt myokardu (IM) v priebehu 30 dní od randomizácie (zaslepene vyhodnotené Komisiou pre klinické udalosti [*Clinical Events Committee*, CEC]). Čiastkový IM mohol byť definovaný ako asymptomatický so zvýšením enzýmov CK-MB alebo novou Q vlnou.

V porovnaní s placebom, podávanie eptifibatidu v dávke 180/2,0 významne znížilo incidencia udalostí primárneho koncového ukazovateľa (tabuľka 1): to predstavuje zabránenie vzniku približne 15 udalostí na 1 000 liečených pacientov:

Tabuľka 1: Incidencia úmrtí/IM – stanovených CEC (populácia pacientov «liečených na základe randomizácie»)

Čas	Placebo	Eptifibatid	p-hodnota
30 dní	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Pearsonov chí-kvadrát test rozdielnosti medzi placebom a eptifibatidom.			

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa boli prisúdené hlavne výskytu infarktu myokardu. Zníženie incidence udalostí koncového ukazovateľa sa u pacientov, ktorí dostávali eptifibatid, objavilo zavčas počas liečby (v priebehu prvých 72-96 hodín), a toto zníženie sa udržalo počas 6 mesiacov bez významného účinku na mortalitu.

Pacienti, ktorí najpravdepodobnejšie budú mať úžitok z liečby eptifibatidom sú tí, u ktorých je vysoké riziko, že sa u nich vyvinie infarkt myokardu počas 3-4 dní po nástupe akútnej anginy pectoris. Podľa epidemiologických zistení sa vyššia incidencia kardiovaskulárnych príhod spájala s istými ukazovateľmi, napr.:

- vek,
- zvýšená frekvencia srdca alebo vyšší tlak krvi,
- pretrvávajúca alebo opakovaná ischemická bolesť srdca,
- výrazné zmeny na EKG (obzvlášť abnormality ST segmentu),
- zvýšené srdcové enzýmy alebo markery (napr. CK-MB, troponíny) a
- zlyhanie srdca.

Skúšanie PURSUIT bolo vykonané v čase, keď bola štandardná starostlivosť pri liečbe akútnych koronárnych syndrómov iná ako je štandardná starostlivosť v súčasnosti, a to z hľadiska použitia antagonistov trombocytového ADP receptora (P2Y₁₂) a rutinného použitia intrakoronárnych stentov.

Skúšanie ESPRIT

ESPRIT (Zvýšená supresia receptorov IIb/IIIa trombocytov liečbou eptifibatidom, *Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatide Accord Therapy*) bolo dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované skúšanie (n = 2 064) neurgentnej PCI s intrakoronárnym stentom.

Všetci pacienti dostali rutinnú štandardnú starostlivosť a boli randomizovaní buď do ramena s placebom, alebo s eptifibatidom (2 bolusové dávky po 180 µg/kg a kontinuálna infúzia až do ukončenia hospitalizácie alebo maximálne 18-24 hodín).

Bezprostredne pred PCI procedúrou, bol podaný prvý bolus a súčasne sa začala podávať infúzia. 10 minút po prvom boluse nasledoval druhý bolus. Rýchlosť podávania infúzie bola 2,0 µg/kg/min u pacientov so sérovým kreatinínom ≤ 175 µmol/l alebo 1,0 µg/kg/min u pacientov so sérovým kreatinínom > 175 do 350 µmol/l.

Prakticky všetci pacienti v ramene s eptifibatidom dostávali aspirín (99,7 %) a 98,1 % dostávalo tienopyridín (klopidogrel v 95,4 % a tiklopidín v 2,7 %). V deň PCI, pred katetrizáciou, 53,2 % pacientov dostalo tienopyridín (klopidogrel 52,7 %; tiklopidín 0,5 %) - najčastejšie ako záťažovú dávku (300 mg alebo viac). Rameno s placebom bolo porovnateľné (aspirín 99,7 %; klopidogrel 95,9 % a tiklopidín 2,6 %).

V skúšaní ESPRIT sa použil zjednodušený režim podávania heparínu počas PCI, ktorý pozostával z úvodného podania bolusu 60 jednotiek/kg, s cieľovým ACT 200 – 300 sekúnd. Primárnym koncovým ukazovateľom skúšania bola smrť (*death*, D), IM, urgentná revaskularizácia cieľovej cievy (*urgent target vessel revascularisation*, UTVR) a akútna antitrombotická záchranná liečba inhibítorom GP IIb/IIIa (*rescue therapy*, RT) v priebehu 48 hodín po randomizácii.

IM bol identifikovaný kľúčovými laboratórnymi kritériami CK-MB. Pre túto diagnózu museli byť v priebehu 24 hodín po indikovanej PCI procedúre najmenej dve hodnoty CK-MB ≥ 3 x horná hranica normálu; preto nebola vyžadovaná validácia CEC. IM mohol byť hlásený aj po posúdení CEC v správe skúšajúceho.

Analýza primárneho koncového ukazovateľa [štvornásobná kombinácia smrti, IM, urgentná revaskularizácia cieľovej cievy (UTVR) a trombolytickej záchrany (*thrombolytic bail-out*, TBO) počas 48 hodín] ukázala v 37 % relatívne a v 3,9 % absolútne zníženie v skupine s eptifibatidom (6,6 % oproti 10,5 %, $p = 0,0015$). Výsledky primárneho koncového ukazovateľa boli prisudzované hlavne redukcii výskytu enzymatického IM, zisťovaného ako výskyt včasného zvýšenia srdcových enzýmov po PCI (80 z 92 IM v skupine s placebom oproti 47 z 56 IM v skupine s eptifibatidom). Klinický význam takýchto enzymatických IM je ešte stále sporný.

Podobné výsledky sa dosiahli aj pre 2 sekundárne koncové ukazovatele, posudzované počas 30 dní: trojnásobná kombinácia smrti, IM a UTVR a pri robustnejšej kombinácii smrti a IM.

Redukcia incidencie cieľových udalostí sa u pacientov, ktorí dostávali eptifibatid, objavovala zavčas počas liečby. Potom, až do jedného roku, už nebol nárast úžitku.

Predĺženie času krvácania

Podanie eptifibatidu intravenóznou bolus injekciou a infúziou spôsobuje až 5-násobné zvýšenie doby krvácania. Toto zvýšenie je ľahko reverzibilné po prerušení infúzie, časy krvácania sa vracajú k normálu približne za 6 (2-8) hodín. Ak sa eptifibatid podáva samotný, nemá žiadny merateľný účinok na PT alebo aPTT.

Skúšanie EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome - Skorá inhibícia glykoproteínu IIb/IIIa pri akútnom koronárnom syndróme bez elevácie ST segmentu) bola štúdia sledujúca skoré rutinné podávanie eptifibatidu oproti placebo (v porovnaní s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu v katetrizačnom laboratóriu) v kombinácii s antitrombotickými terapiami (ASA, UFH, bivalirudín, fondaparín alebo nízkomolekulový heparín) u jedincov s vysoko rizikovým NSTEMI ACS. Pacienti mali v rámci ďalšej liečby podstúpiť invazívny zákrok nasledujúci po 12- až 96-hodinovom podávaní skúšaného lieku. Pacienti mohli byť liečení medikamentózne, mohlo sa u nich prikrčiť ku koronárnemu by-passu (CABG), alebo mohli podstúpiť perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). V štúdiu sa na rozdiel od schváleného dávkovania

skúšaný liek podal formou dvoch bolusov (podaných s 10-minútovým odstupom) pred podaním infúzie.

Skoré rutinné podávanie eptifibatidu v tejto populácii optimálne liečených pacientov s vysoko rizikovým NSTEMI ACS, ktorí podstúpili invazívny zákrok, nevedlo k štatisticky významnému zníženiu výskytu kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa, ktorý tvorili smrť, IM, RI-UR (rekurentná ischémia vyžadujúca urgentnú revaskularizáciu) a TBO, v priebehu 96 hodín v porovnaní s režimom s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu (9,3 % u pacientov so skorým podávaním eptifibatidu oproti 10,0 % u pacientov s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu; pomer šancí=0,920; 95 % IS=0,802-1,055; $p=0,234$). Výskyt závažného/život ohrozujúceho krvácania podľa kritérií GUSTO bol menej častý a porovnateľný v oboch liečebných skupinách (0,8 %). Stredne závažné alebo závažné/život ohrozujúce krvácanie podľa kritérií GUSTO sa vyskytovalo významne častejšie pri skorom rutinnom podávaní eptifibatidu (7,4 % oproti 5,0 % v skupine s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu; $p<0,001$). Podobné rozdiely sa zaznamenali aj pri výskyte závažného krvácania podľa kritérií TIMI (118 [2,5 %] pri skorom rutinnom použití oproti 83 [1,8 %] pri oneskorenom provizórnym použití; $p=0,016$).

Nepreukázal sa žiaden štatisticky významný prínos skorého rutinného podávania eptifibatidu v podskupine pacientov, ktorí boli liečení medikamentózne, alebo počas obdobia medikamentózne liečby pred vykonaním PCI alebo CABG.

V *post hoc* analýze skúšania EARLY ACS bol pomer medzi rizikom a prínosom zníženia dávky u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek nepresvedčivý. Výskyt príhod ako primárny cieľový ukazovateľ bol 11,9 % u pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka (1 mikrogram/kg/min), oproti 11,2 % u pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka (2 mikrogramy/kg/min), a to pri skorom rutinnom podávaní eptifibatidu ($p=0,81$). Pri oneskorenom provizórnym podávaní eptifibatidu bol výskyt príhod 10 % u pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka, oproti 11,5 % u pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka ($p=0,61$). Závažné krvácanie podľa kritérií TIMI sa vyskytlo u 2,7 % pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka (1 mikrogram/kg/min), oproti 4,2 % pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka (2 mikrogramy/kg/min), a to pri skorom rutinnom podávaní eptifibatidu ($p=0,36$). Pri oneskorenom provizórnym podávaní eptifibatidu bol výskyt závažných krvácaných príhod podľa kritérií TIMI 1,4 % u pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka, oproti 2,0 % u pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka ($p=0,54$). Pri výskyte závažného krvácania podľa kritérií GUSTO sa nepozorovali žiadne význačné rozdiely.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika eptifibatidu je lineárna a úmerná dávke tak pre bolus dávky v rozpätí od 90 do 250 $\mu\text{g/kg}$, ako aj pre rýchlosti infúzie od 0,5 do 3,0 $\mu\text{g/kg/min}$.

Distribúcia

U pacientov s ochorením koronárnej artérie sú pri infúzii 2,0 $\mu\text{g/kg/min}$ priemerné ustálené plazmatické koncentrácie eptifibatidu v rozmedzí od 1,5 do 2,2 $\mu\text{g/ml}$. Tieto plazmatické koncentrácie sa dosahujú rýchlo, ak infúzii predchádza bolus dávka 180 $\mu\text{g/kg}$.

Biotransformácia

Stupeň väzby eptifibatidu na bielkoviny ľudskej plazmy je okolo 25 %. V rovnakej populácii je polčas eliminácie z plazmy približne 2,5 hodiny, plazmatický klírens od 55 do 80 ml/kg/h a distribučný objem približne 185 až 260 ml/kg .

Eliminácia

U zdravých jedincov sa na celkovom klírense z tela renálna exkrécia podieľa približne 50 %; asi 50 % z odstráneného množstva eptifibatidu sa vylučuje nezmenené. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu $< 50 \text{ ml/min}$) je klírens eptifibatidu znížený približne o 50% a ustálené plazmatické hladiny sú približne dvojnásobné.

Nerobili sa formálne farmakokinetické štúdie interakcií. Avšak v populačnej farmakokinetickej štúdii sa nepreukázali farmakokinetické interakcie medzi eptifibatidom a nasledujúcimi súčasne podávanými liekmi: amlodipín, atenolol, atropín, kaptopril, cefazolín, diazepam, digoxín, diltiazem, difenhydramín, enalapril, fentanyl, furosemid, heparín, lidokaín, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitráty, nifedipín a warfarín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie, ktoré sa robili s eptifibatidom, zahŕňajú štúdie s jednorazovým a opakovaným podaním dávky potkanom, králikom a opiciam, reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch, *in vitro* a *in vivo* štúdie genetickej toxicity a štúdie iritácie, hypersenzitivity a antigenicity. Nepozorovali sa žiadne, pre látku s takýmto farmakologickým profilom neočakávané, toxické účinky a nálezy predpovedali klinické skúsenosti, v ktorých je krvácanie hlavnou nežiaducou udalosťou. U eptifibatidu sa nepozorovali žiadne genotoxické účinky.

Teratologické štúdie sa uskutočnili kontinuálnou intravenóznou infúziou eptifibatidu na gravidných potkanoch s celkovými dennými dávkami až do 72 mg/kg/deň (okolo 4-násobku odporúčanej maximálnej dennej dávky pre človeka na základe telesného povrchu) a na gravidných králikoch s celkovými dennými dávkami až do 36 mg/kg/deň (okolo 4-násobku odporúčanej maximálnej dennej dávky pre človeka na základe telesného povrchu). Tieto štúdie neodhalili žiadny dôkaz poruchy fertility alebo poškodenie plodu eptifibatidom. Reprodukčné štúdie na zvieracích druhoch, u ktorých má eptifibatid podobný farmakologický účinok ako u ľudí, nie sú dostupné. Následkom toho tieto štúdie nie sú vhodné na vyhodnotenie toxicity eptifibatidu na reprodukčné funkcie (pozri časť 4.6).

Karcinogénny potenciál eptifibatidu sa v dlhodobých štúdiách nevyhodnotil.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát kyseliny citrónovej
Hydroxid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Eptifibatide Accord je nekompatibilný s furosemidom.

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa Eptifibatide Accord nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 100 ml injekčná liekovka zo skla typu I, uzatvorená butylovou gumovou zátkou s hliníkovým odklápacím uzáverom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Testovanie fyzikálnej a chemickej kompatibility ukazuje, že Eptifibatide Accord sa môže podať intravenóznou súpravou s atropíniomsulfátom, dobutamínom, heparínom, lidokaínom, petidínom, metoprololom, midazolamom, morfinom, nitroglycerínom, aktivátorom tkanivového plazminogénu alebo verapamilom. Eptifibatide Accord je chemicky a fyzikálne kompatibilný s 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného a s 5 % glukózou v Normosole R s chloridom draselným alebo bez neho až 92 hodín, ak sa skladuje pri teplote 20-25 °C. V súhrne charakteristických vlastností Normosolu R si prečítajte, prosím, podrobnosti o jeho zložení.

Pred použitím, skontrolujte obsah injekčnej liekovky. Nepoužite ju, ak sú v nej prítomné pevné častice alebo ak spozorujete zmenu farby. Počas podávania nie je potrebné chrániť roztok Eptifibatide Accord pred svetlom. Po otvorení akýkoľvek nespotrebovaný liek odhodte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1065/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11th január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 2 mg eptifibatidu.

Jedna injekčná liekovka s 10 ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg eptifibatidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka obsahuje 34,5 mg (1,5 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eptifibatide Accord je určený na použitie s kyselinou acetylsalicylovou a nefrakcionovaným heparínom.

Eptifibatide Accord je indikovaný na prevenciu skorého infarktu myokardu u dospelých s nestabilnou anginou pectoris alebo non-Q infarktom myokardu, u ktorých sa posledná epizóda bolesti na hrudníku vyskytla v priebehu 24 hodín a ktorí majú zmeny na elektrokardiograme (EKG) a/alebo zvýšené srdcové enzýmy.

Pacienti, ktorí najpravdepodobnejšie budú mať úžitok z liečby liekom Eptifibatide Accord, sú tí, u ktorých je vysoké riziko vzniku infarktu myokardu v priebehu prvých 3 až 4 dní po nástupe príznakov akútnej anginy pectoris, vrátane napr. tých, u ktorých sa pravdepodobne bude robiť včasná PTCA (perkutánna transluminálna koronárna angioplastika) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený len pre použitie v nemocnici. Má ho podávať lekár špecialista so skúsenosťami v liečbe akútnych koronárnych syndrémov.

Eptifibatide Accord injekčný roztok sa musí použiť v kombinácii s infúznym roztokom Eptifibatide Accord.

Odporúča sa súbežné podávanie heparínu, ak nie je jeho použitie kontraindikované z dôvodov, akým je napríklad anamnéza trombocytopénie súvisiacej s použitím heparínu (pozri „Podávanie heparínu“, časť 4.4). Eptifibatide Accord je určený aj na súbežné použitie s kyselinou acetylsalicylovou, keďže táto je súčasťou štandardnej liečby pacientov s akútnymi koronárnymi syndrémami, ak nie je jej použitie kontraindikované.

Dávkovanie

Dospelí (≥ 18 rokov) s nestabilnou anginou pectoris (unstable angina, UA) alebo non-Q infarktom myokardu (non-Q myocardial infarction, NQIM)

Odporúčaná dávka je 180 µg/kg podaná ako intravenózný bolus, čo najskôr po stanovení diagnózy. Po nej má nasledovať kontinuálna infúzia 2 mikrogramov/kg/min po dobu až 72 hodín, pokiaľ sa nezačne s chirurgickou liečbou koronárnym by-passom (*coronary artery bypass graft, CABG*) alebo do ukončenia hospitalizácie (čokoľvek nastane skôr). Ak sa počas terapie eptifibatidom robí perkutánna koronárna intervencia (*Percutaneous Coronary Intervention, PCI*), pokračujte s infúziou 20-24 hodín po PCI, pričom maximálne trvanie terapie je 96 hodín.

Súrny alebo semielektívny chirurgický zákrok

Ak v priebehu liečby eptifibatidom stav pacienta vyžaduje súrny alebo urgentný chirurgický zákrok na srdci, ihneď ukončíte infúziu. Ak pacientovi treba vykonať semielektívny chirurgický zákrok, zastavte infúziu eptifibatidu vo vhodnom čase tak, aby sa funkcia trombocytov mohla vrátiť k normálu.

Poškodenie funkcie pečene

Skúsenosti s pacientmi s poškodením funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Pacientom s poškodením funkcie pečene, u ktorých by mohla byť ovplyvnená koagulácia, podávajú Eptifibatide Accord opatrne (pozri časť 4.3, protrombínový čas). U pacientov s klinicky významným poškodením funkcie pečene je jeho použitie kontraindikované.

Poškodenie funkcie obličiek

Pacientom so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 - 50 ml/min) sa počas trvania terapie má podávať 180 mikrogramov/kg formou intravenózneho bolusu, po ktorom má nasledovať dávka 1,0 mikrogram/kg/min podávaná formou kontinuálnej infúzie. Toto odporúčanie je založené na farmakodynamických a farmakokinetických údajoch. Dostupné klinické dôkazy však nemôžu potvrdiť, že táto úprava dávky vedie k zachovaniu prínosu (pozri časť 5.1). Použitie u pacientov so závažnejším poškodením funkcie obličiek je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť eptifibatidu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená kvôli chýbajúcim údajom.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Eptifibatide Accord sa nesmie používať u pacientov s/so:

- precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- preukázaným gastrointestinálnym krvácaním, masívnym genitourinárnym krvácaním alebo iným aktívnym abnormálnym krvácaním v priebehu uplynulých 30 dní pred liečbou;
- anamnézou mŕtvice v priebehu 30 dní alebo s akoukoľvek anamnézou hemoragickej príhody
- známou anamnézou intrakraniálneho ochorenia (neoplazma, arteriovenózna malformácia, aneuryzma);
- veľkým chirurgickým zákrokom alebo závažnou traumou v priebehu posledných 6 týždňov;
- anamnézou hemoragickej diatézy;
- trombocytopéniou (< 100 000 buniek/mm³);
- protrombínovým časom > 1,2 násobok normálu alebo ak je medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio, INR*) ≥ 2,0;
- závažnou hypertenziou (systolický krvný tlak > 200 mmHg alebo diastolický krvný tlak > 110 mmHg na antihypertenzívnej liečbe);
- závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo so závislosťou od renálnej dialýzy;
- klinicky významným poškodením funkcie pečene;

- súčasným alebo plánovaným podávaním iného parenterálneho inhibítora glykoproteínu (GP) IIb/IIIa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie

Eptifibatide Accord je antitrombotický prostriedok, ktorý inhibuje agregáciu trombocytov; preto musí byť pacient starostlivo sledovaný, aby sa zistilo, či počas liečby nekrváca (pozri časť 4.8). U žien, starších pacientov, u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou alebo u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 - < 50 ml/min) môže byť riziko krvácania zvýšené. Pozorne kontrolujte takýchto pacientov, či nekrvácajú.

Zvýšené riziko krvácania môže byť pozorované aj u pacientov, u ktorých sa zabezpečí skoré podávanie eptifibatidu (napr. po stanovení diagnózy), v porovnaní s jeho podávaním bezprostredne pred PCI, ako sa zistilo v skúšaní *Early ACS*. Na rozdiel od schváleného dávkovania v EÚ sa všetkým pacientom v tomto skúšaní podal liek formou dvoch bolusov pred podaním infúzie (pozri časť 5.1).

Krvácanie je najčastejšie v mieste arteriálneho prístupu u pacientov, u ktorých sa robia perkutánne arteriálne zákroky. Je potrebné pozorne sledovať všetky možné miesta krvácania (napr. miesta zavedenia katétra; miesta vpichu do artérie, vény alebo iné miesta punkcie ihlou; miesta rezov; gastrointestinálny a urogenitálny trakt). Do úvahy sa musia tiež vziať iné možné miesta krvácania, ako sú centrálny a periférny nervový systém a oblasti v retroperitoneu.

Pretože Eptifibatide Accord inhibuje agregáciu trombocytov, musí sa dávať pozor, keď sa používa s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, vrátane tiklopidínu, klopidoogrelu, trombolýtk, perorálnych antikoagulancií, roztokov dextránu, adenosínu, sulfapyrazónu, prostacyklínu, nesteroidných protizápalových látok alebo dipyridamolu (pozri časť 4.5).

Nie je žiadna skúsenosť s eptifibatidu a heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou.

Skúsenosti s eptifibatidom u pacientov, u ktorých je všeobecne indikovaná trombolytická terapia (napr. akútny transmuralný infarkt myokardu s novými patologickými Q vlnami alebo eleváciou ST segmentov alebo bloádou ľavého ramienka na EKG) sú obmedzené. Preto sa použitie lieku Eptifibatide Accord za týchto okolností neodporúča (pozri časť 4.5).

Infúzia Eptifibatide Accord sa musí ihneď zastaviť, ak si vzniknuté okolnosti vyžadujú trombolytickú liečbu alebo pacient musí podstúpiť naliehavý chirurgický zákrok CABG alebo jeho stav vyžaduje intraaortálnu balónovú pumpu.

Ak sa objaví závažné krvácanie, ktoré sa nedá zvládnuť tlakom, infúzia Eptifibatide Accord sa musí ihneď zastaviť a akéhokoľvek nefrakcionovaného heparínu, ktorý sa podáva spolu s ním.

Zákroky na artériách

Počas liečby eptifibatidom sa značne zvyšuje častosť krvácaní, hlavne v oblasti femorálnej artérie, kde sa zavádza puzdro katétra. Dajte pozor, aby ste zaistili, že sa prepichne iba predná stena femorálnej artérie. Arteriálne puzdro sa môžu odstrániť, keď sa koagulácia vráti k normálu (napr. keď je aktivovaný čas zrážania (*activated clotting time*, ACT) menší ako 180 sekúnd (obyčajne 2-6 hodín po prerušení liečby heparínom). Po vybratí navádzacieho puzdra katétra sa musí, za starostlivého dohľadu, zabezpečiť dôkladná hemostáza.

Trombocytopénia a imunogenita súvisiaca s inhibítormi GP IIb/IIIa

Eptifibatide Accord znižuje agregáciu trombocytov, no nezdá sa, že by ovplyvňoval ich životaschopnosť. Ako sa ukázalo v klinických skúšaníach, výskyt trombocytopénie bol nízky a bol podobný u pacientov liečených eptifibatidom alebo placebom. Pri podávaní eptifibatidu v období po uvedení lieku na trh bola pozorovaná trombocytopénia, vrátane akútnej závažnej trombocytopénie (pozri časť 4.8).

Mechanizmus, či už sprostredkovaný imunitne a/alebo neimunitne, ktorým eptifibatid môže vyvolať trombocytopéniu nie je úplne objasnený. Liečba eptifibatidom však súvisela s protilátkami, ktoré rozpoznávajú GPIIb/IIIa obsadený eptifibatidom, čo poukazuje na imunitne sprostredkovaný mechanizmus. Trombocytopéniu objavujúcu sa po prvej expozícii inhibítora GPIIb/IIIa možno vysvetliť faktom, že protilátky sú prirodzene prítomné u niektorých zdravých jedincov.

Keďže opakovaná expozícia akejkoľvek GP IIb/IIIa ligand-mimetickej látke (akou je abciximab alebo eptifibatid), alebo prvá expozícia inhibítora GP IIb/IIIa môže súvisieť s imunitne sprostredkovanými trombocytopenickými reakciami, je potrebné monitorovanie, t.j. počet trombocytov sa musí vyšetriť pred liečbou, do 6 hodín po podaní a potom najmenej raz denne, kým sa pacient lieči, a okamžite pri klinických príznakoch neočakávaného sklonu ku krvácaniu.

Ak dôjde buď k potvrdenému zníženiu počtu trombocytov $< 100\,000/\text{mm}^3$, alebo k akútnej závažnej trombocytopénii, musí sa okamžite zväziť prerušenie liečby každým liekom, ktorý má známe alebo predpokladané trombocytopenické účinky, vrátane eptifibatidu, heparínu a klopidoogrelu. Rozhodnutie použiť transfúzie trombocytov sa má zakladať na klinickom posúdení individuálneho prípadu.

U pacientov, ktorí v minulosti mali imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu vyvolanú inými parenterálnymi inhibítormi GP IIb/IIIa, nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití eptifibatidu. Preto sa neodporúča podávať eptifibatid pacientom, ktorí v minulosti mali imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu vyvolanú inhibítormi GP IIb/IIIa, vrátane eptifibatidu.

Podávanie heparínu

Podávanie heparínu sa odporúča, ak nie je prítomná kontraindikácia jeho použitia (ako je anamnéza trombocytopénie súvisiacej s použitím heparínu).

UA/NQMI: Pacientom s hmotnosťou ≥ 70 kg sa odporúča podať bolus dávku 5 000 jednotiek, nasledovanú stálou intravenóznou infúziou 1 000 jednotiek/hod. Ak pacient váži < 70 kg, odporúča sa bolus dávka 60 jednotiek/kg, nasledovaná infúziou 12 jednotiek/kg/hod. Musí sa sledovať aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), aby sa jeho hodnota udržala v rozmedzí 50 až 70 sekúnd. Nad 70 sekúnd sa môže zvýšiť riziko krvácania.

Ak sa má vykonať PCI za stavu UA/NQMI, sledujte ACT, aby sa jeho hodnota udržala v rozmedzí 300 – 350 sekúnd. Ak ACT prekročí 300 sekúnd, zastavte podávanie heparínu; nepodávajte ho, pokiaľ sa ACT neznižuje pod 300 sekúnd.

Sledovanie laboratórnych hodnôt

Aby sa zistili preexistujúce abnormality hemostázy, pred infúziou Eptifibatide Accord sa odporúčajú nasledovné laboratórne testy: protrombínový čas (*prothrombin time*, PT) a aPTT, sérový kreatinín, počet trombocytov, hladina hemoglobínu a hematokrit. Hemoglobín, hematokrit a počet trombocytov sa majú sledovať tiež 6 hodín po začiatku terapie a potom najmenej raz denne počas liečby (alebo častejšie, ak sú známky ich výrazného zníženia). Ak počet trombocytov klesne pod $100\,000/\text{mm}^3$, sú potrebné ďalšie vyšetrenia ich počtu, aby sa vylúčila pseudotrombocytopénia. Prerušte podávanie nefrakcionovaného heparínu. U pacientov, ktorým sa robí PCI, zmerajte aj ACT.

Sodík

Tento liek obsahuje 34,5 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Warfarín a dipyridamol

Nezdá sa, že by eptifibatid zvyšoval riziko väčšieho a menšieho krvácania spojeného so súbežným užívaním warfarínu a dipyridamolu. U pacientov liečených eptifibatidom, ktorí mali protrombínový čas (PT) $> 14,5$ sekúnd a dostávali zároveň warfarín, sa nezdalo, že by riziko krvácania stúplo.

Eptifibatid a trombolytické látky

Sú len obmedzené údaje o používaní eptifibatidu u pacientov, ktorí dostávajú trombolytické látky. Ani štúdia PCI, ani štúdia akútneho infarktu myokardu neposkytli konzistentné dôkazy o tom, že eptifibatid zvyšuje riziko väčšieho alebo menšieho krvácania súvisiaceho s aktivátorom tkanivového plazminogénu. Zo štúdie akútneho infarktu myokardu sa zdá, že eptifibatid zvyšuje riziko krvácania, keď sa podáva so streptokinázou. Kombinácia znížených dávok tenekteplázy a eptifibatidu v porovnaní s placebom a eptifibatidom významne zvýšila riziko väčšieho aj menšieho krvácania, keď sa podávali súbežne v štúdií akútneho infarktu myokardu s eleváciou ST.

V štúdií akútneho infarktu myokardu, ktorá zahŕňala 181 pacientov, sa eptifibatid (v režimoch podania až do 180 µg/kg ako bolus injekcia s nasledovnou infúziou až do 2 µg/kg/min po dobu až 72 hodín) podával súbežne so streptokinázou (1,5 milióna jednotiek počas 60 minút). Pri najvyšších skúmaných rýchlostiach podávania infúzie (1,3 µg/kg/min a 2,0 µg/kg/min) bolo podávanie eptifibatidu spojené so zvýšenou incidenciou krvácania a transfúzií v porovnaní s incidenciou zistenou, keď bola streptokináza podávaná sama.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití eptifibatidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Eptifibatide Accord má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Nie je známe, či sa eptifibatid vylučuje do materského mlieka. Počas doby liečenia sa odporúča prerušiť dojčenie.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku eptifibatidu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa, pretože Eptifibatide Accord je určený na použitie len u hospitalizovaných pacientov.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených eptifibatidom, zvyčajne súvisela s krvácaním alebo s kardiovaskulárnymi príhodami, ktoré sa v tejto populácii pacientov vyskytujú často.

Klinické štúdie

Zdroje údajov použité na stanovenie deskriptorov frekvencie nežiaducich reakcií zahŕňali dve klinické štúdie fázy III (PURSUIT a ESPRIT). Tieto štúdie sú nižšie stručne popísané.

PURSUIT: Bola to randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť eptifibatidu oproti placebu pri znižovaní mortality a výskytu (opakovaného) infarktu myokardu u pacientov s nestabilnou anginou pectoris alebo s non-Q infarktomyokardu.

ESPRIT: Bola to dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s paralelným usporiadaním skupín, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť liečby eptifibatidom u pacientov, u ktorých bolo naplánované vykonanie neurgentnej perkutánnej koronárnej intervencie (PCI) so zavedením stentu.

V štúdiu PURSUIT sa krvácavé a nekrvácavé príhody zaznamenávali v čase od prepustenia z nemocnice do návštevy ordinácie uskutočnenej na 30. deň. V štúdiu ESPRIT boli krvácavé príhody hlásené v priebehu 48 hodín a nekrvácavé príhody boli hlásené v priebehu 30 dní. Hoci sa kritériá hodnotiace krvácanie v súvislosti s trombolýzou pri infarkte myokardu (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI) použili na kategorizáciu výskytu väčšieho a menšieho krvácania tak v štúdiu PURSUIT, ako aj v štúdiu ESPRIT, v štúdiu PURSUIT sa údaje zhromažďovali v priebehu 30 dní, zatiaľ čo v štúdiu ESPRIT sa údaje obmedzovali na príhody vyskytujúce sa v priebehu 48 hodín alebo v čase do prepustenia z nemocnice, podľa toho, ku ktorému z nich došlo skôr.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). Jedná sa o absolútne frekvencie hláseného výskytu bez zohľadnenia výskytu pri placebe. Ak boli pre konkrétnu nežiaducu reakciu k dispozícii údaje zo štúdie PURSUIT aj zo štúdie ESPRIT, na priradenie frekvencie k nežiaducej reakcii sa použil najvyšší hlásený výskyt.

Je potrebné vziať do úvahy, že príčinná súvislosť s liečbou sa nestanovila pri všetkých nežiaducich reakciách.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Krvácanie (väčšie a menšie krvácanie zahŕňajúce krvácanie v mieste vstupu na femorálnej artérii, krvácanie súvisiace s CABG, gastrointestinálne, genitourinárne, retroperitoneálne a intrakraniálne krvácanie, hematemézu, hematúriu, orálne/orofaryngeálne krvácanie, pokles hemoglobínu/hematokritu a iné).
Menej časté	Trombocytopénia.
Poruchy nervového systému	
Menej časté	Cerebrálna ischémia.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Zastavenie srdca, fibrilácia komôr, komorová tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca, atrioventrikulárna blokáda, fibrilácia predsiení.
Poruchy ciev	
Časté	Šok, hypotenzia, flebitída.

Zastavenie srdca, kongestívne zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení, hypotenzia a šok, čo sú často hlásené udalosti v štúdiu PURSUIT, sú udalosti súvisiace so základným ochorením.

Podávanie eptifibatidu je spojené so zvýšením výskytu väčšieho a menšieho krvácania klasifikovaného podľa kritérií výskumnej skupiny pre TIMI. Pri odporúčanej terapeutickej dávke, ktorá sa podávala v štúdiu PURSUIT zahŕňajúcej takmer 11 000 pacientov, bolo krvácanie najčastejšou komplikáciou vyskytujúcou sa počas liečby eptifibatidom. Najčastejšie krvácavé komplikácie súviseli s invazívnymi zákrokmi na srdci (krvácanie súvisiace s koronárnym by-passom (CABG) alebo krvácanie v mieste vstupu na femorálnej artérii).

V štúdiu PURSUIT bolo menšie krvácanie definované ako spontánna masívna hematória, spontánna hemateméza, viditeľná strata krvi s poklesom hemoglobínu väčším ako 3 g/dl, alebo pokles hemoglobínu väčší ako 4 g/dl bez viditeľného miesta krvácania. Počas liečby eptifibatidom v tejto štúdiu bolo menšie krvácanie veľmi častou komplikáciou ($> 1/10$, alebo 13,1 % pri eptifibatide oproti 7,6 % pri placebe). Krvácavé príhody sa vyskytovali častejšie u pacientov, ktorým sa súbežne podával heparín počas vykonávania PCI, keď ACT prekročil 350 sekúnd (pozri Podávanie heparínu, časť 4.4).

V štúdiu PURSUIT bolo väčšie krvácanie definované buď ako intrakraniálna hemorágia, alebo ako pokles koncentrácií hemoglobínu väčší ako 5 g/dl. V štúdiu PURSUIT bolo väčšie krvácanie taktiež veľmi časté a hlásené častejšie pri eptifibatide ako pri placebe ($\geq 1/10$ alebo 10,8 % oproti 9,3 %), ale iba ojedinele sa vyskytlo u prevažnej väčšiny pacientov, ktorí v priebehu 30 dní od zaradenia do štúdie nepodstúpili CABG. U pacientov, ktorí podstúpili CABG, nebol výskyt krvácania zvýšený pri liečbe

eptifibatidom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. V podskupine pacientov, ktorí podstúpili PCI, bolo väčšie krvácanie pozorované často, u 9,7 % pacientov liečených eptifibatidom oproti 4,6 % pacientom liečeným placebom.

Výskyt závažných alebo život ohrozujúcich krvácajúcich príhod bol pri eptifibatide 1,9 % v porovnaní s 1,1 % pri placebe. Pri liečbe eptifibatidom bola potreba krvných transfúzií mierne zvýšená (11,8 % oproti 9,3 % pri placebe).

Zmeny počas liečby eptifibatidom vyplývajú z jeho známeho farmakologického účinku, t. j. inhibície agregácie trombocytov. Preto sú zmeny laboratórnych parametrov súvisiacich s krvácaním (napr. čas krvácania) časté a očakávané. Medzi pacientmi liečenými eptifibatidom a pacientmi liečenými placebom sa nepozorovali zjavné rozdiely v hodnotách testov funkcie pečene (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubín, alkalická fosfatáza) alebo funkcie obličiek (sérový kreatinín, dusík močoviny v krvi).

Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Fatálne krvácanie (väčšinou súviselo s poruchami centrálného a periférneho nervového systému: cerebrálne alebo intrakraniálne krvácanie); pľúcna hemorágia, akútna závažná trombocytopenia, hematóm.
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Anafylaktické reakcie.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé	Vyrážka, poruchy v mieste podania, ako napríklad urtikária.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním eptifibatidom u ľudí sú extrémne obmedzené. Nevyskytli sa známky závažných nežiaducich reakcií spojených s podaním náhodne veľkých bolusových dávok, rýchlej infúzie, hlásenej ako predávkovanie, alebo veľkých kumulatívnych dávok. V skúšaní PURSUIT bolo 9 pacientov, ktorí dostali viac ako dvojnásobok dávky v podobe bolusu a/alebo infúzie oproti odporúčanej dávke, alebo takých, u ktorých skúšajúci lekár uviedol, že u nich došlo k predávkovaniu. Ani u jedného z týchto pacientov sa nevyskytlo nadmerné krvácanie, aj keď u jedného pacienta, u ktorého robili CABG chirurgický zákrok, bolo zaznamenané, že mal mierne krvácanie. Zvlášť treba zdôrazniť, že u žiadneho pacienta sa nevyskytlo intrakraniálne krvácanie.

Potenciálne by predávkovanie eptifibatidom mohlo zapríčiniť krvácanie. Kvôli jeho krátkemu polčasu a rýchlemu klírensu sa môže aktivita eptifibatidu ľahko zastaviť prerušením infúzie. Preto, aj keď sa eptifibatid dá dialyzovať, je potreba dialýzy nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká (antiagreganciá okrem heparínu), ATC kód: B01AC16

Mechanizmus účinku

Eptifibatid, syntetický cyklický heptapeptid, obsahujúci šesť aminokyselín, vrátane jedného

cysteinamidu a jedného rezidua merkaptopropionylu (dezaminocysteiny), je inhibítor agregácie krvných doštičiek a patrí do triedy RGD (arginín-glycín-aspartát) -mimetík.

Eptifibatid reverzibilne inhibuje agregáciu trombocytov tým, že bráni väzbe fibrinogénu, von Willebrandovho faktora a iných adhezívnych ligandov na glykoproteínové (GP) IIb/IIIa receptory.

Farmakodynamické účinky

Eptifibatid inhibuje agregáciu trombocytov od dávky a koncentrácie závislým spôsobom, ako sa ukázalo *ex vivo* agregáciou doštičiek pomocou adenosíndifosfátu (ADP) a iných agonistov indukcie agregácie trombocytov. Účinok eptifibatidu sa pozoruje ihneď po podaní intravenózneho bolusu 180 µg/kg. Ak potom nasleduje kontinuálna infúzia 2,0 µg/kg/min, takýto režim vedie u viac ako 80 % pacientov k > 80 % inhibícii *ex vivo* ADP indukovanej agregácie trombocytov, pri fyziologických koncentráciách vápnika.

Inhibícia trombocytov bola ľahko reverzibilná, s návratom funkcie trombocytov k normálu (> 50 % agregácii doštičiek), 4 hodiny po zastavení kontinuálnej infúzie 2,0 µg/kg/min. Merania *ex vivo* ADP indukovanej agregácie trombocytov, pri fyziologických koncentráciách vápnika (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginín chlorometyl ketón antikoagulans), u pacientov s prítomnosťou nestabilnej anginy pectoris alebo non-Q infarktu myokardu ukázali inhibíciu závislú na koncentrácii s IC₅₀ (50 % inhibičná koncentrácia) približne 550 ng/ml a IC₈₀ (80 % inhibičná koncentrácia) približne 1 100 ng/ml.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa inhibície trombocytov u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-50 ml/min) sa po 24 hodinách od podania dávky 2 mikrogramy/kg/min dosiahla 100 % inhibícia. U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), ktorým bola podaná dávka 1 mikrogram/kg/min, sa po 24 hodinách dosiahla 80 % inhibícia u viac ako 80 % pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšanie PURSUIT

Kľúčovým klinickým skúšaním nestabilnej anginy pectoris (UA)/non-Q infarktu myokardu (NQMI) bolo skúšanie PURSUIT. Toto skúšanie sa konalo v 726 centrách, v 27 krajinách, bolo dvojito zaslepené, randomizované a kontrolované placebom a zahŕňalo 10 948 pacientov s UA alebo NQMI. Do skúšania sa mohli zaradiť iba pacienti, ktorí mali srdcovú ischémiu v kľude (≥ 10 minút) v priebehu posledných 24 hodín a mali:

- buď zmeny na ST segmente: depresiu ST > 0,5 mm trvajúcu menej ako 30 minút alebo pretrvávajúcu eleváciu ST > 0,5 mm, ktorá si nevyžadovala reperfúznú terapiu alebo trombolytiká, inverziu vlny T (> 1 mm),
- alebo zvýšenie CK-MB.

Pacienti boli randomizovaní buď do ramena s placebom, s eptifibatidom s dávkou 180 µg/kg vo forme bolusu, nasledovanej infúziou 2,0 µg/kg/min (180/2,0), alebo s eptifibatidom s dávkou 180 µg/kg vo forme bolusu, nasledovanej infúziou 1,3 µg/kg/min (180/1,3).

Infúzia trvala až do ukončenia hospitalizácie, do uskutočnenia koronárneho by-passu (CABG) alebo až po dobu 72 hodín, čokoľvek nastalo skôr. Ak sa robila PCI, s infúziou eptifibatidu sa pokračovalo počas 24 hodín po zákroku, čo dovoľovalo trvanie infúzie až 96 hodín.

Rameno 180/1,3 bolo ukončené po predbežnej analýze, ako to stanovoval protokol, keď sa ukázalo, že obidve ramená s aktívnou liečbou majú podobnú incidenciu krvácania.

Pacienti boli liečení podľa zvyčajných štandardov v centre skúšania; častosti angiografie, PCI a CABG boli preto veľmi rozdielne v jednotlivých centrách, ako aj krajinách. Z pacientov v skúšaní PURSUIT sa 13 % podrobilo PCI počas infúzie eptifibatidu, z nich 50 % dostalo intrakoronárne

stenty; 87 % sa liečilo medikamentózne (bez PCI počas infúzie eptifibatidu).

Veľká väčšina pacientov dostávala kyselinu acetylsalicylovú (75-325 mg raz denne).

Podľa zväženia lekára sa intravenózne alebo subkutánne podával nefrakcionovaný heparín, najčastejšie vo forme intravenózneho bolusu 5 000 jednotiek, po čom nasledovala kontinuálna infúzia 1 000 jednotiek/hod. Odporúčal sa cieľový aPTT 50-70 sekúnd. Celkovo 1 250 pacientov podstúpilo PCI v priebehu 72 hodín po randomizácii a v týchto prípadoch dostali intravenózne nefrakcionovaný heparín, aby sa udržal ACT 300-350 sekúnd.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bol výskyt smrti z akejkoľvek príčiny alebo nový infarkt myokardu (IM) v priebehu 30 dní od randomizácie (zaslepeno vyhodnotené Komisiou pre klinické udalosti [Clinical Events Committee, CEC]). Čiastkový IM mohol byť definovaný ako asymptomatický so zvýšením enzýmov CK-MB alebo novou Q vlnou.

V porovnaní s placebom, podávanie eptifibatidu v dávke 180/2,0 významne znížilo incidenciu udalostí primárneho koncového ukazovateľa (tabuľka 1): to predstavuje zabránenie vzniku približne 15 udalostí na 1 000 liečených pacientov:

Tabuľka 1: Incidencia úmrtí/IM – stanovených CEC (populácia pacientov «liečených na základe randomizácie»)

Čas	Placebo	Eptifibatid	p-hodnota
30 dní	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Pearsonov chí-kvadrát test rozdielnosti medzi placebom a eptifibatidom.			

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa boli prisúdené hlavne výskytu infarktu myokardu. Zníženie incidencie udalostí koncového ukazovateľa sa u pacientov, ktorí dostávali eptifibatid, objavilo zavčas počas liečby (v priebehu prvých 72-96 hodín), a toto zníženie sa udržalo počas 6 mesiacov bez významného účinku na mortalitu.

Pacienti, ktorí najpravdepodobnejšie budú mať úžitok z liečby eptifibatidom sú tí, u ktorých je vysoké riziko, že sa u nich vyvinie infarkt myokardu počas 3 – 4 dní po nástupe akútnej anginy pectoris. Podľa epidemiologických zistení sa vyššia incidencia kardiovaskulárnych príhod spájala s istými ukazovateľmi, napr.:

- vek,
- zvýšená frekvencia srdca alebo vyšší tlak krvi,
- pretrvávajúca alebo opakovaná ischemická bolesť srdca,
- výrazné zmeny na EKG (obzvlášť abnormality ST segmentu),
- zvýšené srdcové enzýmy alebo markery (napr. CK-MB, troponíny) a
- zlyhanie srdca.

Skúšanie PURSUIT bolo vykonané v čase, keď bola štandardná starostlivosť pri liečbe akútnych koronárnych syndrémov iná ako je štandardná starostlivosť v súčasnosti, a to z hľadiska použitia antagonistov trombocytového ADP receptora (P2Y₁₂) a rutinného použitia intrakoronárnych stentov.

Skúšanie ESPRIT

ESPRIT (Zvýšená supresia receptorov IIb/IIIa trombocytov liečbou eptifibatidom, *Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatide Accord Therapy*) bolo dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované skúšanie (n = 2 064) neurgentnej PCI s intrakoronárnym stentom.

Všetci pacienti dostali rutinnú štandardnú starostlivosť a boli randomizovaní buď do ramena s placebom, alebo s eptifibatidom (2 bolusové dávky po 180 µg/kg a kontinuálna infúzia až do ukončenia hospitalizácie alebo maximálne 18-24 hodín).

Bezprostredne pred PCI procedúrou, bol podaný prvý bolus a súčasne sa začala podávať infúzia. 10 minút po prvom boluse nasledoval druhý bolus. Rýchlosť podávania infúzie bola 2,0 µg/kg/min u pacientov so sérovým kreatinínom ≤ 175 µmol/l alebo 1,0 µg/kg/min u pacientov so sérovým kreatinínom > 175 do 350 µmol/l.

Prakticky všetci pacienti v ramene s eptifibatidom dostávali aspirín (99,7 %) a 98,1 % dostávalo tienopyridín (klopidogrel v 95,4 % a tiklopidín v 2,7 %). V deň PCI, pred katetrizáciou, 53,2 % pacientov dostalo tienopyridín (klopidogrel 52,7 %; tiklopidín 0,5 %) - najčastejšie ako záťažovú dávku (300 mg alebo viac). Rameno s placebom bolo porovnateľné (aspirín 99,7 %; klopidogrel 95,9 % a tiklopidín 2,6 %).

V skúšaní ESPRIT sa použil zjednodušený režim podávania heparínu počas PCI, ktorý pozostával z úvodného podania bolusu 60 jednotiek/kg, s cieľovým ACT 200 – 300 sekúnd. Primárnym koncovým ukazovateľom skúšania bola smrť (*death*, D), IM, urgentná revaskularizácia cieľovej cievy (*urgent target vessel revascularisation*, UTVR) a akútna antitrombotická záchranná liečba inhibítorom GP IIb/IIIa (*rescue therapy*, RT) v priebehu 48 hodín po randomizácii.

IM bol identifikovaný kľúčovými laboratórnymi kritériami CK-MB. Pre túto diagnózu museli byť v priebehu 24 hodín po indikovanej PCI procedúre najmenej dve hodnoty CK-MB ≥ 3 x horná hranica normálu; preto nebola vyžadovaná validácia CEC. IM mohol byť hlásený aj po posúdení CEC v správe skúšajúceho.

Analýza primárneho koncového ukazovateľa [štvornásobná kombinácia smrti, IM, urgentná revaskularizácia cieľovej cievy (UTVR) a trombolytickej záchrany (*thrombolytic bail-out*, TBO) počas 48 hodín] ukázala v 37 % relatívne a v 3,9 % absolútne zníženie v skupine s eptifibatidom (6,6 % oproti 10,5 %, $p = 0,0015$). Výsledky primárneho koncového ukazovateľa boli prisudzované hlavne redukcii výskytu enzymatického IM, zisťovaného ako výskyt včasného zvýšenia srdcových enzýmov po PCI (80 z 92 IM v skupine s placebom oproti 47 z 56 IM v skupine s eptifibatidom). Klinický význam takýchto enzymatických IM je ešte stále sporný.

Podobné výsledky sa dosiahli aj pre 2 sekundárne ciele, posudzované počas 30 dní: trojnásobná kombinácia smrti, IM a UTVR a pri robustnejšej kombinácii smrti a IM.

Redukcia incidencie cieľových udalostí sa u pacientov, ktorí dostávali eptifibatid, objavovala zavčasu počas liečby. Potom, až do jedného roku, už nebol nárast úžitku.

Predĺženie času krvácania

Podanie eptifibatidu intravenóznou bolus injekciou a infúziou spôsobuje až 5-násobné zvýšenie doby krvácania. Toto zvýšenie je ľahko reverzibilné po prerušení infúzie, časy krvácania sa vracajú k normálu približne za 6 (2 - 8) hodín. Ak sa eptifibatid podáva samotný, nemá žiadny merateľný účinok na PT alebo aPTT.

Skúšanie EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome - Skorá inhibícia glykoproteínu IIb/IIIa pri akútnom koronárnom syndróme bez elevácie ST segmentu) bola štúdia sledujúca skoré rutinné podávanie eptifibatidu oproti placebo (v porovnaní s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu v katetrizačnom laboratóriu) v kombinácii s antitrombotickými terapiami (ASA, UFH, bivalirudín, fondaparín alebo nízkomolekulový heparín) u jedincov s vysoko rizikovým NSTEMI ACS. Pacienti mali v rámci ďalšej liečby podstúpiť invazívny zákrok nasledujúci po 12- až 96-hodinovom podávaní skúšaného lieku. Pacienti mohli byť liečení medikamentózne, mohlo sa u nich prikrčiť ku koronárnemu by-passu (CABG), alebo mohli podstúpiť perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). V štúdiu sa na rozdiel od schváleného dávkovania skúšaný liek podal formou dvoch bolusov (podaných s 10-minútovým odstupom) pred podaním infúzie.

Skoré rutinné podávanie eptifibatidu v tejto populácii optimálne liečených pacientov s vysoko

rizikovým NSTEMI ACS, ktorí podstúpili invazívny zákrok, nevedlo k štatisticky významnému zníženiu výskytu kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa, ktorý tvorili smrť, IM, RI-UR (rekurentná ischémia vyžadujúca urgentnú revaskularizáciu) a TBO, v priebehu 96 hodín v porovnaní s režimom s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu (9,3 % u pacientov so skorým podávaním eptifibatidu oproti 10,0 % u pacientov s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu; pomer šanci=0,920; 95 % IS=0,802-1,055; $p=0,234$). Výskyt závažného/život ohrozujúceho krvácania podľa kritérií GUSTO bol menej častý a porovnateľný v oboch liečebných skupinách (0,8 %). Stredne závažné alebo závažné/život ohrozujúce krvácanie podľa kritérií GUSTO sa vyskytovalo významne častejšie pri skorom rutinnom podávaní eptifibatidu (7,4 % oproti 5,0 % v skupine s oneskoreným provizórnym použitím eptifibatidu; $p<0,001$). Podobné rozdiely sa zaznamenali aj pri výskyte závažného krvácania podľa kritérií TIMI (118 [2,5 %] pri skorom rutinnom použití oproti 83 [1,8 %] pri oneskorenom provizórnym použití; $p=0,016$).

Nepreukázal sa žiaden štatisticky významný prínos skorého rutinného podávania eptifibatidu v podskupine pacientov, ktorí boli liečení medikamentózne, alebo počas obdobia medikamentózne liečby pred vykonaním PCI alebo CABG.

V *post hoc* analýze skúšania EARLY ACS bol pomer medzi rizikom a prínosom zníženia dávky u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek nepresvedčivý. Výskyt príhod ako primárny cieľový ukazovateľ bol 11,9 % u pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka (1 mikrogram/kg/min), oproti 11,2 % u pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka (2 mikrogramy/kg/min), a to pri skorom rutinnom podávaní eptifibatidu ($p=0,81$). Pri oneskorenom provizórnym podávaní eptifibatidu bol výskyt príhod 10 % u pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka, oproti 11,5 % u pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka ($p=0,61$). Závažné krvácanie podľa kritérií TIMI sa vyskytlo u 2,7 % pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka (1 mikrogram/kg/min), oproti 4,2 % pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka (2 mikrogramy/kg/min), a to pri skorom rutinnom podávaní eptifibatidu ($p=0,36$). Pri oneskorenom provizórnym podávaní eptifibatidu bol výskyt závažných krvácaných príhod podľa kritérií TIMI 1,4 % u pacientov, ktorým bola podávaná znížená dávka, oproti 2,0 % u pacientov, ktorým bola podávaná štandardná dávka ($p=0,54$). Pri výskyte závažného krvácania podľa kritérií GUSTO sa nepozorovali žiadne význačné rozdiely.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika eptifibatidu je lineárna a úmerná dávke tak pre bolus dávky v rozpätí od 90 do 250 µg/kg, ako aj pre rýchlosti infúzie od 0,5 do 3,0 µg/kg/min.

Distribúcia

U pacientov s ochorením koronárnej artérie sú pri infúzii 2,0 µg/kg/min priemerné ustálené plazmatické koncentrácie eptifibatidu v rozmedzí od 1,5 do 2,2 µg/ml. Tieto plazmatické koncentrácie sa dosahujú rýchlo, ak infúzii predchádza bolus dávka 180 µg/kg.

Biotransformácia

Stupeň väzby eptifibatidu na bielkoviny ľudskej plazmy je okolo 25 %. V rovnakej populácii je polčas eliminácie z plazmy približne 2,5 hodiny, plazmatický klírens od 55 do 80 ml/kg/hod a distribučný objem približne 185 až 260 ml/kg.

Eliminácia

U zdravých jedincov sa na celkovom klírense z tela renálna exkrécia podieľa približne 50 %; asi 50 % z odstráneného množstva eptifibatidu sa vylučuje nezmenené. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 50 ml/min) je klírens eptifibatidu znížený približne o 50% a ustálené plazmatické hladiny sú približne dvojnásobné.

Nerobili sa formálne farmakokinetické štúdie interakcií. Avšak v populačnej farmakokinetickej štúdii sa nepreukázali farmakokinetické interakcie medzi eptifibatidom a nasledujúcimi súčasne podávanými liekmi: amlodipín, atenolol, atropín, kaptopril, cefazolín, diazepam, digoxín, diltiazem, difenhydramín, enalapril, fentanyl, furosemid, heparín, lidokaín, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitráty,

nifedipín a warfarín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie, ktoré sa robili s eptifibatidom, zahŕňajú štúdie s jednorazovým a opakovaným podaním dávky potkanom, králikom a opiciam, reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch, *in vitro* a *in vivo* štúdie genetickej toxicity a štúdie iritácie, hypersenzitivity a antigenicity. Nepozorovali sa žiadne, pre látku s takýmto farmakologickým profilom neočakávané, toxické účinky a nálezy predpovedali klinické skúsenosti, v ktorých je krvácanie hlavnou nežiaducou udalosťou. U eptifibatidu sa nepozorovali žiadne genotoxické účinky.

Teratologické štúdie sa uskutočnili kontinuálnou intravenóznou infúziou eptifibatidu na gravidných potkanoch s celkovými dennými dávkami až do 72 mg/kg/deň (okolo 4-násobku odporúčanej maximálnej dennej dávky pre človeka na základe telesného povrchu) a na gravidných králikoch s celkovými dennými dávkami až do 36 mg/kg/deň (okolo 4-násobku odporúčanej maximálnej dennej dávky pre človeka na základe telesného povrchu). Tieto štúdie neodhalili žiadny dôkaz poruchy fertility alebo poškodenie plodu eptifibatidom. Reprodukčné štúdie na zvieracích druhoch, u ktorých má eptifibatid podobný farmakologický účinok ako u ľudí, nie sú dostupné. Následkom toho tieto štúdie nie sú vhodné na vyhodnotenie toxicity eptifibatidu na reprodukčné funkcie (pozri časť 4.6).

Karcinogénny potenciál eptifibatidu sa v dlhodobých štúdiách nevyhodnotil.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát kyseliny citrónovej
Hydroxid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Eptifibatide Accord je nekompatibilný s furosemidom.

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa Eptifibatide Accord nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri 2 °C – 8 °C (v chladničke). Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 10 ml injekčná liekovka zo skla typu I, uzatvorená butylovou gumovou zátkou s hliníkovým odklápacím uzáverom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Testovanie fyzikálnej a chemickej kompatibility ukazuje, že Eptifibatide Accord sa môže podať intravenóznou súpravou s atropíniumsulfátom, dobutamínom, heparínom, lidokaínom, petidínom, metoprololom, midazolamom, morfínom, nitroglycerínom, aktivátorom tkanivového plazminogénu alebo verapamilom. Eptifibatide Accord je chemicky a fyzikálne kompatibilný s 0,9 % infúznym

roztokom chloridu sodného a s 5 % glukózou v Normosole R s chloridom draselným alebo bez neho až 92 hodín, ak sa skladuje pri teplote 20-25 °C. V súhrne charakteristických vlastností Normosolu R si prečítajte, prosím, podrobnosti o jeho zložení.

Pred použitím, skontrolujte obsah injekčnej liekovky. Nepoužite ju, ak sú v nej prítomné pevné častice alebo ak spozorujete zmenu farby. Počas podávania nie je potrebné chrániť roztok Eptifibatide Accord pred svetlom. Po otvorení akýkoľvek nespotrebovaný liek odhodzte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1065/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11th január 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a vo všetkých následných aktualizáciách uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA týkajúce sa BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infúzny roztok
eptifibatid

2. LIEČIVO

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 0,75 mg eptifibatidu.

Jedna 100 ml injekčná liekovka obsahuje 75 mg eptifibatidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 injekčná liekovka s objemom 100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1065/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA pre 100 ml liekovku**

1. NÁZOV LIEKU

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infúzny roztok

2. LIEČIVO

Jedna 100 ml liekovka obsahuje 75 mg eptifibatidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1065/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekčný roztok
eptifibatid

2. LIEČIVO

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 2 mg eptifibatidu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg eptifibatidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka s objemom 10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1065/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ETIKETA pre 10 ml liekovku
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekčný roztok
eptifibatid

Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

20 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infúzny roztok eptifibatid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eptifibatide Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eptifibatide Accord
3. Ako používať Eptifibatide Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eptifibatide Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eptifibatide Accord a na čo sa používa

Eptifibatide Accord je inhibítor zhlukovania (agregácie) krvných doštičiek. To znamená, že pomáha predchádzať tvorbe krvných zrazenín.

Používa sa u dospelých s prejavmi závažnej nedostatočnosti srdca, definovanej ako spontánna a nedávna bolesť na hrudníku sprevádzaná elektrokardiografickými abnormalitami alebo biologickými zmenami. Zvyčajne sa podáva s aspirínom a nefrakcionovaným heparínom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eptifibatide Accord

Neužívajte Eptifibatide Accord:

- ak ste alergický na eptifibatid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste nedávno krvácali zo žalúdka, čriev, močového mechúra alebo z iných orgánov, napr. ak ste v priebehu posledných 30 dní zbadali krv vo vašej stolici alebo v moči (s výnimkou menštruačného krvácania).
- ak ste mali v priebehu posledných 30 dní mozgovú porážku alebo inú príhodu spojenú s krvácaním (ak ste kedykoľvek v minulosti mali mozgovú porážku, presvedčte sa tiež, či váš lekár o tom vie).
- ak ste mali mozgový nádor alebo ochorenie, ktoré postihuje krvné cievy v okolí mozgu.
- ak ste sa za posledných 6 týždňov podrobili vážnejšej operácii alebo ste utrpeli závažné zranenie.
- ak máte alebo ste v minulosti mali problémy s krvácaním.
- ak máte alebo ste v minulosti mali ťažkosti so zrážanlivosťou krvi alebo znížený počet krvných doštičiek.
- ak máte alebo ste v minulosti mali závažnú hypertenziu (vysoký krvný tlak).
- ak máte alebo ste v minulosti mali závažné problémy s obličkami alebo s pečeňou.
- ak ste sa liečili inými liekmi rovnakého typu, ako je Eptifibatide Accord.

Upozorníte, prosím, svojho lekára, ak ste mali niektorý z uvedených stavov. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Varovania a predbežné opatrenia

- Eptifibatide Accord sa odporúča používať iba u dospelých pacientov, ktorí sú hospitalizovaní na koronárnej jednotke.
- Eptifibatide Accord nie je určený na použitie u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov.
- Pred liečbou a počas vašej liečby liekom Eptifibatide Accord vám budú vyšetrovať vzorky krvi. Toto je bezpečnostné opatrenie, aby sa znížila možnosť neočakávaného krvácania.
- Počas liečby liekom Eptifibatide Accord vás budú pozorne sledovať, či sa u vás neobjavia akékoľvek prejavy neobvyklého alebo neočakávaného krvácania.

Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo nemocničným lekárnikom, alebo so zdravotnou sestrou ešte predtým, ako začnete užívať Eptifibatide Accord.

Iné lieky a Eptifibatide Accord

Aby sa zabránilo možnosti interakcií s inými liekmi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, nemocničnemu lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Ide najmä o:

- lieky proti zrážanlivosti krvi (perorálne (ústami užívané) antikoagulanciá) alebo
- lieky, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín, vrátane warfarínu, dipyridamolu, tiklopidínu, aspirínu (okrem tých, ktoré dostávate ako súčasť liečby liekom Eptifibatide Accord).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Eptifibatide Accord sa zvyčajne neodporúča používať počas tehotenstva. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár zváži, aký prínos má použitie lieku Eptifibatide Accord počas tehotenstva pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

Keď dojčíte, dojčenie sa má počas liečby liekom Eptifibatide Accord prerušiť.

Eptifibatide Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 172 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 8,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord sa podáva do žily priamou injekciou, po ktorej nasleduje infúzia (roztok podávaný po kvapkách). Podávaná dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 180 mikrogramov/kg podaná ako bolus (rýchla vnútrožilová injekcia), po ktorej nasleduje infúzia (roztok podávaný po kvapkách) s dávkou 2 mikrogramy/kg/min podávaná po dobu až 72 hodín. Ak máte ochorenie obličiek, dávka podávaná infúziou sa môže znížiť na 1 mikrogram/kg/min.

Ak sa počas liečby liekom Eptifibatide Accord vykonáva perkutánný (cez kožu) zákrok na srdci, podávanie vnútrožilového roztoku môže pokračovať až 96 hodín.

Musíte dostávať aj dávky aspirínu a heparínu (ak to vo vašom prípade nie je kontraindikované).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- menšie alebo väčšie krvácanie (napríklad krv v moči, krv v stolici, krv vo zvratkoch alebo

- krvácanie pri chirurgických zákrokoch).
- Anémia - málokrvnosť (znížený počet červených krviniek).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- zápal žíl.

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné pre zrážanie krvi).
- znížený prietok krvi do mozgu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- závažné krvácanie (napríklad krvácanie vo vnútri brušnej dutiny, vo vnútri mozgu a do pľúc).
- smrteľné krvácanie.
- závažné zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné pre zrážanie krvi).
- kožná vyrážka (ako je žihľavka).
- náhla, závažná alergická reakcia.

Bezodkladne oznámte svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete akékoľvek prejavy krvácania. Veľmi zriedkavo sa krvácanie stalo závažným a dokonca smrteľným. Bezpečnostné opatrenia na predchádzanie takejto udalosti zahŕňajú krvné testy a starostlivé sledovanie zdravotníckym pracovníkom, ktorý sa o vás stará.

Ak sa u vás rozvinie závažná reakcia z precitlivenosti alebo žihľavka, bezodkladne o tom povedzte svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Iné udalosti, ktoré sa môžu vyskytnúť u pacientov, ktorí potrebujú tento typ liečby, zahŕňajú také, ktoré súvisia so stavom, na ktorý sa liečite, a sú to rýchlá alebo nepravidelná činnosť srdca, nízky krvný tlak, šok alebo zástava srdca.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eptifibatide Accord

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na papierovej skladačke a na injekčnej liekovke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Ochrana roztoku Eptifibatide Accord pred svetlom však nie je potrebná počas podávania.

Pred použitím sa musí skontrolovať obsah injekčnej liekovky.

Eptifibatide Accord sa nesmie použiť, ak sa v ňom spozorujú pevné častice alebo má zmenenú farbu.

Po otvorení sa musí akýkoľvek nespotrebovaný liek zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eptifibatide Accord obsahuje

- Liečivo je eptifibatid.
- **Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml:** Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 0,75 mg eptifibatidu. Jedna injekčná liekovka so 100 ml infúzneho roztoku obsahuje 75 mg eptifibatidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Eptifibatide Accord a obsah balenia

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infúzny roztok: 100 ml injekčná liekovka, balenie s jednou injekčnou liekovkou.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: Číry bezfarebný roztok je v 100 ml sklenenej injekčnej liekovke, ktorá je uzavretá butylovou gumovou zátkou s hliníkovým odklápacím uzáverom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekčný roztok eptifibatid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eptifibatide Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eptifibatide Accord
3. Ako používať Eptifibatide Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eptifibatide Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eptifibatide Accord a na čo sa používa

Eptifibatide Accord je inhibítor zhlukovania (agregácie) krvných doštičiek. To znamená, že pomáha predchádzaniu tvorby krvných zrazenín.

Používa sa u dospelých s prejavmi závažnej nedostatočnosti srdca, definovanej ako spontánna a nedávna bolesť na hrudníku sprevádzaná elektrokardiografickými abnormalitami alebo biologickými zmenami. Zvyčajne sa podáva s aspirínom a nefrakcionovaným heparínom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Eptifibatide Accord

Neužívajte Eptifibatide Accord:

- ak ste alergický na eptifibatid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste nedávno krvácali zo žalúdka, čriev, močového mechúra alebo z iných orgánov, napr. ak ste v priebehu posledných 30 dní zbadali krv vo vašej stolici alebo v moči (s výnimkou menštruačného krvácania).
- ak ste mali v priebehu posledných 30 dní mozgovú porážku alebo inú príhodu spojenú s krvácaním (ak ste kedykoľvek v minulosti mali mozgovú porážku, presvedčte sa tiež, či váš lekár o tom vie).
- ak ste mali mozgový nádor alebo ochorenie, ktoré postihuje krvné cievy v okolí mozgu.
- ak ste sa za posledných 6 týždňov podrobili vážnejšej operácii alebo ste utrpeli závažné zranenie.
- ak máte alebo ste v minulosti mali problémy s krvácaním.
- ak máte alebo ste v minulosti mali ťažkosti so zrážanlivosťou krvi alebo znížený počet krvných doštičiek.
- ak máte alebo ste v minulosti mali vážnu hypertenziu (vysoký krvný tlak).
- ak máte alebo ste v minulosti mali vážne problémy s obličkami alebo s pečenou.
- ak ste sa liečili inými liekmi rovnakého typu, ako je Eptifibatide Accord.

Upozornite, prosím, svojho lekára, ak ste mali niektorý z uvedených stavov. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Varovania a predbežné opatrenia

- Eptifibatide Accord sa odporúča používať iba u dospelých pacientov, ktorí sú hospitalizovaní na koronárnej jednotke.
- Eptifibatide Accord nie je určený na použitie u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov.
- Pred liečbou a počas vašej liečby liekom Eptifibatide Accord vám budú vyšetrovať vzorky krvi. Toto je bezpečnostné opatrenie, aby sa znížila možnosť neočakávaného krvácania.
- Počas liečby liekom Eptifibatide Accord vás budú pozorne sledovať, či sa u vás neobjavia akékoľvek známky neobvyklého alebo neočakávaného krvácania.

Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo nemocničným lekárnikom, alebo so zdravotnou sestrou ešte predtým, ako začnete užívať Eptifibatide Accord.

Iné lieky a Eptifibatide Accord

Aby sa zabránilo možnosti interakcií s inými liekmi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi, alebo zdravotnej sestre.

Ide najmä o:

- lieky proti zrážanlivosti krvi (perorálne antikoagulanciá) alebo
- lieky, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín, vrátane warfarínu, dipyridamolu, tiklopidínu, aspirínu (okrem tých, ktoré dostávate ako súčasť liečby liekom Eptifibatide Accord).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Eptifibatide Accord sa zvyčajne neodporúča používať počas tehotenstva. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár zváži, aký prínos má použitie lieku Eptifibatide Accord počas tehotenstva pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

Keď dojčíte, dojčenie sa má počas liečby liekom Eptifibatide Accord prerušiť.

Eptifibatide Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 34,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord sa podáva do žily priamou injekciou, po ktorej nasleduje infúzia (roztok podávaný po kvapkách). Podávaná dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 180 mikrogramov/kg podaná ako bolus (rýchla vnútrožilová injekcia), po ktorej nasleduje infúzia (roztok podávaný po kvapkách) s dávkou 2 mikrogramy/kg/min podávaná po dobu až 72 hodín. Ak máte ochorenie obličiek, dávka podávaná infúziou sa môže znížiť na 1 mikrogram/kg/min.

Ak sa počas liečby liekom Eptifibatide Accord vykonáva perkutánný (cez kožu) zákrok na srdci (PCI), podávanie vnútrožilového roztoku môže pokračovať až 96 hodín.

Musíte dostávať aj dávky aspirínu a heparínu (ak to vo vašom prípade nie je kontraindikované).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- menšie alebo väčšie krvácanie (napríklad krv v moči, krv v stolici, krv vo zvratkoch alebo krvácanie pri chirurgických zákrokoch).
- Anémia - málokrvnosť (znížený počet červených krviniek).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápal žíl.

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné pre zrážanie krvi).
- znížený prietok krvi do mozgu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- závažné krvácanie (napríklad krvácanie vo vnútri brušnej dutiny, vo vnútri mozgu a do pľúc).
- smrteľné krvácanie.
- závažné zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné pre zrážanie krvi).
- kožná vyrážka (ako je žihľavka).
- náhla, vážna alergická reakcia.

Bezodkladne oznámte svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete akékoľvek príznaky krvácania. Veľmi zriedkavo sa krvácanie stalo závažným a dokonca smrteľným. Bezpečnostné opatrenia na predídenie takejto udalosti zahŕňajú krvné testy a starostlivé sledovanie zdravotníckym pracovníkom, ktorý sa o vás stará.

Ak sa u vás rozvinie vážna reakcia z precitlivenosti alebo žihľavka, bezodkladne o tom povedzte svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Iné udalosti, ktoré sa môžu vyskytnúť u pacientov, ktorí potrebujú tento typ liečby, zahŕňajú také, ktoré súvisia so stavom, na ktorý sa liečite, a sú to rýchla alebo nepravidelná činnosť srdca, nízky krvný tlak, šok alebo zástava srdca.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eptifibatide Accord

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na papierovej skladačke a na injekčnej liekovke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Ochrana roztoku Eptifibatide Accord pred svetlom však nie je potrebná počas podávania.

Pred použitím sa musí skontrolovať obsah injekčnej liekovky.

Eptifibatide Accord sa nesmie použiť, ak sa v ňom spozorujú pevné častice alebo má zmenenú farbu.

Po otvorení sa musí akýkoľvek nespotrebovaný liek zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eptifibatide Accord obsahuje

- Liečivo je eptifibatid.
- **Eptifibatide Accord 2 mg/ml:** Každý ml injekčného roztoku obsahuje 2 mg eptifibatidu. Jedna injekčná liekovka s 10 ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg eptifibatidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Eptifibatide Accord a obsah balenia

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injekčný roztok: 10 ml injekčná liekovka, balenie s jednou injekčnou liekovkou.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Číry bezfarebný roztok je v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke, ktorá je uzavretá zátkou z butylovej gumy a utesnená oklepávacím hliníkovým tesnením.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{MM/YYYY}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.