

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,75 mg eptifibatid.

En 100 ml infusionsflaska med infusionsvätska, lösning innehåller 75 mg eptifibatid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje infusionsflaska innehåller 172 mg (7,5 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eptifibatide Accord är avsett att användas tillsammans med acetylsalicylsyra och ofraktionerat heparin.

Eptifibatide Accord är avsett för förhindrande av tidig infarkt hos vuxna med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt med den senaste episoden av bröstsmärtor inom de senaste 24 timmarna och med elektrokardiogram (EKG)-förändringar och/eller förhöjda hjärtenzymer.

De patienter som mest sannolikt har nytta av behandling med Eptifibatide Accord är de som löper hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de 3–4 närmaste dagarna efter uppkomsten av akut angina inklusive till exempel de som troligen kommer att genomgå en tidig PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastik) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Denna produkt är endast avsedd för sjukhusbruk. Den ska ges av specialistläkare med erfarenhet av behandling av akuta koronarsyndrom.

Eptifibatide Accord infusionsvätska, lösning måste användas tillsammans med Eptifibatide Accord injektionsvätska, lösning.

Samtidig administrering av heparin rekommenderas om det inte av något skäl är kontraindicerat t.ex. vid tidigare trombocytopeni associerad med användning av heparin (se *Heparinadministrering* avsnitt 4.4). Eptifibatide Accord är också avsett för samtidig användning med acetylsalicylsyra, vilket är en del av standardbehandlingen av patienter med akuta koronarsyndrom, såvida det inte är kontraindicerat.

Dosering

Vuxna (≥ 18 år) med instabil angina (UA) eller icke-Q-vågsinfarkt (NQMI)

Rekommenderad dosering är en intravenös bolusdos på 180 mikrogram/kg som ges så snart som möjligt efter diagnos, följt av en kontinuerlig infusion på 2 mikrogram/kg/min. i upp till 72 timmar, tills koronar bypass-kirurgi påbörjas eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset (beroende på vilket som kommer först). Om perkutan koronarintervention (PCI) utförs under behandlingen med eptifibatid ska infusionen fortgå i 20–24 timmar efter PCI i sammanlagt högst 96 timmar.

Akut eller semi-elektivt ingrepp

Om patienten kräver akut behandling eller akut hjärtkirurgi under behandlingen med eptifibatid ska infusionen avslutas omedelbart. Om patienten kräver semielektiv kirurgi ska infusion med eptifibatid stoppas vid lämplig tidpunkt för att ge tid för trombocytfunktionen att normaliseras.

Nedsatt leverfunktion

Erfarenheten hos patienter med nedsatt leverfunktion är mycket begränsad. Ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion hos vilka koagulationen kan påverkas (se avsnitt 4.3, protrombintid). Det är kontraindicerat hos patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 – < 50 ml/min.) ska en intravenös bolusdos på 180 mikrogram/kg ges följt av en kontinuerlig infusion på 1,0 mikrogram/kg/min. som underhållsdos. Denna rekommendation är baserad på farmakodynamiska och farmakokinetiska data. Tillgängliga kliniska bevis kan dock inte bekräfta att denna dosmodifiering resulterar i en bestående fördel (se avsnitt 5.1). Användning hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för eptifibatid för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administeringssätt

Intravenös användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Eptifibatide Accord får inte användas för att behandla patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tecken på gastrointestinal blödning, större urogenital blödning eller annan aktiv onormal blödning inom de närmast föregående 30 dagarna
- genomgången stroke de senaste 30 dagarna eller någon form av genomgången hemorragisk stroke
- intrakraniell sjukdom i anamnesen (neoplasm, arteriovenös missbildning, aneurysm)
- större kirurgiskt ingrepp eller allvarligt trauma de senaste 6 veckorna
- blödningsdiates i anamnesen
- trombocytopeni ($< 100\,000$ celler/mm³)
- protrombintid $> 1,2$ ggr referensvärdet eller Internationell Normaliserad Kvot (INR) $\geq 2,0$
- allvarlig hypertension (systoliskt blodtryck > 200 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 110 mmHg med antihypertensiv behandling)
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.) eller behov av dialys
- nedsatt leverfunktion av klinisk betydelse
- pågående eller planerad insättning av annan parenteral glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-hämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning

Eptifibatide Accord är ett antitrombosmedel som verkar genom att hämma trombocyttaggregationen; därför ska patienten följas noga beträffande tecken på blödning under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Kvinnor, äldre personer och patienter med låg kroppsvikt eller med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 – < 50 ml/min.) kan ha ökad risk för blödning. Dessa patienter ska följas noggrant med avseende på blödning.

En ökad risk för blödning kan också ses hos patienter som får tidig behandling med eptifibatid (t.ex. vid diagnos) jämfört med att få det omedelbart före PCI, vilket sågs i Early ACS studien. Till skillnad från den godkända doseringen i EU gavs alla patienter i denna studie en dubbel bolusdos före infusionen (se avsnitt 5.1).

Blödning är vanligast vid punktionshållet i artären hos patienter som genomgår perkutana arteriella ingrepp. Alla tänkbara blödningsställen (t.ex. kateterns införingsställen; arteriella, venösa eller nålpunktionsställen; cutdownställen; de gastrointestinala och urogenitala regionerna) måste kontrolleras noggrant. Andra möjliga blödningsställen, såsom centrala och perifera nervsystemet och retroperitoneala ställen, måste också noga beaktas.

Eftersom Eptifibatide Accord hämmar trombocyttaggregationen måste försiktighet iakttas när det används tillsammans med andra läkemedel som påverkar hemostasen, inklusive tiklopidin och klopido-grel, trombolytika, perorala antikoagulantia, dextranlösningar, adenosin, sulfipyrazon, prostacyklin, icke-steroida antiinflammatoriska medel och dipyridamol (se avsnitt 4.5).

Det saknas erfarenhet med eptifibatid och lågmolekylära hepariner.

Den kliniska erfarenheten av eptifibatid är begränsad hos patienter för vilka trombolytisk behandling är indicerad (t.ex. akut transmural hjärtinfarkt med nya patologiska Q-vågor eller förhöjda ST-segment eller vänstersidig grenblock i EKG). Följaktligen rekommenderas inte Eptifibatide Accord i dessa situationer (se avsnitt 4.5).

Infusionen med Eptifibatide Accord ska omedelbart stoppas om tillstånd uppstår som nödvändiggör trombolysbehandling eller om patienten måste genomgå akut koronar bypass-kirurgi eller kräver aortaballongpump.

Om allvarlig blödning uppstår som inte kan kontrolleras med tryck ska infusionen med Eptifibatide Accord och eventuell samtidig behandling med ofraktionerat heparin stoppas omedelbart.

Artäringrepp

Under behandlingen med eptifibatid sker en signifikant ökning i blödningsfrekvensen, särskilt i området kring femoralisartären där kateterspetsen förs in. Se noga till att endast den främre väggen på femoralisartären punkteras. Artärnålar kan avlägsnas när koagulationen normaliserats, t. ex. när aktiverad koagulationstid (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2–6 timmar efter avbruten heparinbehandling). När introduktionsnålen avlägsnats måste man försäkra sig om att grundlig hemostas görs under noggrann övervakning.

Trombocytopeni och Immunogenicitet relaterad till GPIIb/IIIa hämmare

Eptifibatide Accord hämmar trombocyttaggregationen, men tycks inte påverka trombocyternas viabilitet. Såsom visats i kliniska prövningar, var förekomsten av trombocytopeni låg, och jämförbar hos patienter behandlade med eptifibatid eller med placebo. Trombocytopeni, inklusive akut djup trombocytopeni, har observerats i samband med administrering av eptifibatid efter introduktion på marknaden (se avsnitt 4.8).

Mekanismen, antingen immun-och/eller icke-immunologisk, genom vilken eptifibatid kan inducera trombocytopeni är inte helt klarlagd. Dock har behandling med eptifibatid satts i samband med GPIIb/IIIa-antikroppar som har eptifibatid bundet till sig, vilket tyder på en immunmedierad mekanism. Trombocytopeni som inträffar efter första exponeringen av en GPIIb/IIIa-hämmare, kan förklaras av det faktum att antikroppar förekommer naturligt i vissa individer.

Eftersom antingen upprepad exponering med något GPIIb/IIIa-ligand-liknande medel (såsom abciximab eller eptifibatid) eller förstagångsexponering för en GPIIb/IIIa-hämmare, kan förknippas

med immunmedierat trombocytopensvar, krävs övervakning, dvs. trombocytantalet ska mätas före behandling, inom 6 timmar efter administrering, och minst en gång dagligen därefter så länge behandlingen pågår, samt omedelbart vid kliniska tecken på oväntad blödningsstendens.

Om antingen en bekräftad sänkning av trombocyterna till $< 100\,000/\text{mm}^3$ eller en akut svår trombocytopeni observeras, bör utsättning av alla läkemedel med känd eller misstänkt trombocytopeni effekt, inklusive eptifibatid, heparin och clopidogrel övervägas omedelbart. Ett beslut att ge transfusioner med trombocyter ska baseras på klinisk bedömning på individuell basis.

För patienter med tidigare immunmedierad trombocytopeni av andra parenterala GPIIb/IIIa hämmare saknas uppgifter beträffande användningen av eptifibatid. Det är därför inte rekommenderat att ge eptifibatid till patienter som tidigare har fått immunmedierad trombocytopeni med GPIIb/IIIa hämmare, inklusive eptifibatid.

Heparinadministrering

Heparin rekommenderas om inte en kontraindikation (såsom trombocytopeni i samband med användning av heparin i anamnesen) föreligger.

Instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt: För en patient som väger ≥ 70 kg rekommenderas att en bolusdos på 5 000 enheter ges, följt av en kontinuerlig intravenös infusion på 1 000 enheter/timme. Om patienten väger < 70 kg rekommenderas en bolusdos på 60 enheter/kg följt av en infusion på 12 enheter/kg/timme. Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) ska följas så att man upprätthåller ett värde mellan 50 och 70 sekunder, över 70 sekunder kan det föreligga ökad risk för blödning.

Om PCI ska utföras i samband med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, ska den aktiverade koagulationstiden (ACT) följas så att man upprätthåller ett värde på 300–350 sekunder. Heparinadministrering ska stoppas om ACT överstiger 300 sekunder och inte ges förrän ACT sjunker under 300 sekunder.

Monitorering av laboratorievärden

Innan infusion med Eptifibatide Accord påbörjas rekommenderas följande för att fastställa existerande hemostatiska avvikelser: protrombintid (PT) och aPTT, serumkreatinin, trombocyter, hemoglobin och hematokritnivåer. Hemoglobin, hematokrit och trombocyter ska följas såväl i 6 timmar efter behandlingsstart som åtminstone en gång om dagen därefter så länge behandlingen pågår (eller oftare om det finns tecken på uttalad sjukdom). Om trombocyterna sjunker under $100\,000/\text{mm}^3$ måste ytterligare kontroll av trombocyterna göras för att utesluta pseudotrombocytopeni. Avbryt behandling med ofraktionerat heparin. Hos patienter som genomgår PCI ska även ACT mätas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 172 mg natrium per infusionsflaska, motsvarande 8,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Warfarin och dipyridamol

Eptifibatid tycktes inte öka risken för större och mindre blödningar i samband med samtidig användning av warfarin och dipyridamol. Eptifibatid-behandlade patienter som hade en protrombintid (PT) $> 14,5$ sekunder och erhöll warfarin samtidigt tycktes inte ha någon ökad blödningsrisk.

Eptifibatid och trombolytiska medel

Data är begränsade beträffande användningen av eptifibatid hos patienter som får trombolytiska medel. Det fanns inga entydiga tecken på att eptifibatid ökade risken för större och mindre blödningar i samband med vävnads-plasminogen-aktivator vare sig i en PCI eller en akut hjärtinfarktstudie. Eptifibatid tycktes emellertid öka risken för blödning när det gavs med streptokinas i en akut hjärtinfarktstudie. Kombinationen av en reducerad dos tenecteplas och eptifibatid, jämfört med

placebo och eptifibatid, ökade signifikant risken för både större och mindre blödningar vid samtidig administrering i en studie på patienter med akut ST-höjningsinfarkt.

I en akut hjärtinfarktstudie omfattande 181 patienter gavs eptifibatid (i regimer upp till en bolusinjektion på 180 mikrogram/kg, följt av en infusion upp till 2 mikrogram/kg/min. i upp till 72 timmar) samtidigt med streptokinas (1,5 miljoner enheter under 60 minuter). Vid de högsta infusionshastigheterna (1,3 mikrogram/kg/min. och 2,0 mikrogram/kg/min.) som studerades, sattes eptifibatid i samband med ökat antal blödningar och transfusioner jämfört med när streptokinas gavs ensamt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med eptifibatid saknas.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Eptifibatide Accord ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om eptifibatid utsöndras i modersmjölk. Avbrytande av amning under behandlingsperioden rekommenderas.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av substansen eptifibatid på fertilitet finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant eftersom Eptifibatide Accord endast är avsett för patienter som är inlagda på sjukhus.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningar som upplevts av patienter vilka behandlats med eptifibatid har i allmänhet varit relaterade till blödning eller till kardiovaskulära händelser som ofta förekommer hos denna typ av patienter.

Kliniska studier

I de datakällor som har använts för att bestämma frekvensen av biverkningar ingår två fas III-studier (PURSUIT and ESPRIT). Dessa studier beskrivs kortfattat nedan.

PURSUIT: Denna studie var en randomiserad, dubbel-blind utvärdering av säkerheten och effekten av eptifibatid jämfört med placebo för att minska dödlighet och hjärt (re)infarkt hos patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt.

ESPRIT: Det här var en dubbel-blind, multi-center, randomiserad, parallellgrupp och placebo-kontrollerad studie som utvärderade säkerheten och effekten av eptifibatidterapi hos patienter inplanerade för icke-akut perkutan koronar intervention (PCI) med intrakoronar stent.

I PURSUIT samlades blödnings- och icke-blödningsincidenter in från utskrivningstillfället från sjukhuset till 30-dags besöket. I ESPRIT rapporterades blödningsincidenter efter 48 timmar och icke-blödningsincidenter rapporterades efter 30 dagar.

I båda studierna, PURSUIT och ESPRIT, användes de s.k. TIMI-kriterierna (Thrombolysis in Myocardial Infarction) för att kategorisera incidenterna av större och mindre blödningar, i PURSUIT samlade man in data under 30 dagar medan ESPRIT begränsade sig till händelser som inträffat inom 48 timmar eller fram till utskrivningen, vilket som kom först.

Biverkningarna är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Dessa är absoluta rapporteringsfrekvenser utan hänsyn tagen till placebofrekvens. Om en specifik biverkning fanns rapporterad för både PURSUIT och ESPRIT, har den högsta andelen händelser använts för att bestämma biverkningensfrekvensen.

Observera att orsakssamband inte har fastställts för alla biverkningar.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanlig:	Blödning (större och mindre blödning inklusive lumskartären vid punktionen, koronar bypass-relaterad, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakraniell, hematemes, hematuri, oral/orofaryngeal, hemoglobin-, hematokritsänkning och andra).
Mindre vanlig:	Thrombocytopeni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanlig:	Cerebral ischaemi.
Hjärtat	
Vanlig	Hjärtstillestånd, kammarflimmer, ventrikeltakykardi, hjärtsvikt, atrioventrikulär blockad, förmaksflimmer.
Blodkärl	
Vanlig	Chock, hypotension, flebit.

Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, förmaksflimmer, hypotension och chock, som rapporterades som vanliga biverkningar i PURSUIT studien var relaterade till den bakomliggande sjukdomen.

Administrering av eptifibatid sätts i samband med en ökning av större och mindre blödningar, karaktäriserade enligt de s.k. TIMI-kriterierna (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Vid rekommenderad terapeutisk dos, som gavs i PURSUIT-studien vilken omfattade nära 11 000 patienter, utgjorde blödning den vanligaste komplikationen under behandlingen med eptifibatid. De vanligaste blödningskomplikationerna förekom i samband med kardioinvasiva ingrepp (koronar bypass eller vid femoralisartäringången).

Mindre blödningar definierades i PURSUIT-studien som spontan kraftig hematuri, spontan hematemes, observerad blodförlust med en hemoglobinsänkning på mer än 3 g/dl eller mer än 4 g/dl i frånvaro av observerat blödningsställe. Vid behandling med eptifibatid i denna studie var mindre blödningar en mycket vanlig komplikation ($> 1/10$ eller 13,1 % med eptifibatid vs 7,6 % med placebo). Blödningar var vanligare hos patienter som fick samtidig heparinbehandling ledande till ACT över 350 sekunder samtidigt som de genomgick PCI (se avsnitt 4.4, heparinanvändning).

Större blödningar definierades, i PURSUIT-studien, antingen som en intrakraniell blödning eller en minskning i hemoglobinvärdet med mer än 5 g/dl. Större blödningar var också en mycket vanlig komplikation och rapporterades oftare hos patienter som fick eptifibatid än hos placebobehandlade patienter i PURSUIT-studien ($> 1/10$ eller 10,8 % vs 9,3 %), men det var ovanligt hos den stora majoriteten av de patienter som inte genomgick CABG inom 30 dagar efter inklusion i studien. Hos patienter som genomgick CABG ökade inte eptifibatid förekomsten av blödningar jämfört med placebo. I undergruppen med patienter som genomgick PCI observerades större blödningar oftare hos patienterna behandlade med eptifibatid, 9,7 %, jämfört med 4,6 % av de placebobehandlade patienterna.

Förekomsten av allvarliga eller livshotande blödningar med eptifibatid var 1,9 % vs 1,1 % med placebo. Behandling med eptifibatid ökade behovet av blodtransfusioner måttligt (11,8 % vs 9,3 % med placebo).

Förändringar under behandling med eptifibatid beror på dess kända farmakologiska verkan, dvs hämning av trombocyttaggregationen. Därför är förändringar i laboratorievärden som hör samman med blödning (t.ex. blödningstid) vanliga och förväntade. Inga tydliga skillnader observerades mellan

patienter som behandlades med eptifibatid jämfört med placebo beträffande leverfunktion (ASAT, ALAT, bilirubin, alkalisk fosfat) eller njurfunktion (serumkreatinin, s-Urea).

Erfarenheter efter att läkemedlet har godkänts för försäljning

Blod och lymfsystemet	
Mycket sällsynt	Livshotande blödningar (majoriteten av blödningarna involverade centrala och perifera nervsystemet: cerebrala eller intrakraniella blödningar), blödningar i lungorna, akut total trombocytopeni, hematom.
Immunsystemet	
Mycket sällsynt	Anafylaktiska reaktioner.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynt	Hudutslag, reaktioner på införingsstället såsom urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)

4.9 Överdoser

Erfarenheten hos människa av överdosering med eptifibatid är ytterst begränsad. Det fanns inga tecken på allvarliga biverkningar i samband med att man av misstag givit höga bolusdoser, snabb infusion rapporterad som överdos, eller höga kumulativa doser. I PURSUIT-studien fanns det 9 patienter som erhöll bolus och/eller infusionsdoser som var mer än dubbelt så höga som de rekommenderade doserna eller som identifierades av prövaren som överdos. Det förekom ingen massiv blödning hos någon av dessa patienter, även om en patient som genomgick koronar bypassoperation rapporterades ha fått en måttlig blödning. Framför allt fick ingen av patienterna intrakraniell blödning.

Det finns risk för att en överdos eptifibatid kan ge upphov till en blödning. På grund av dess korta halveringstid och snabba utsöndring kan effekten av eptifibatid snabbt stoppas genom att infusionen avbryts. Även om eptifibatid kan dialyseras, är behovet av dialys således osannolik.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia (trombocyt aggregationshämmande medel utom heparin), ATC-kod: B01A C16

Verkningsmekanism

Eptifibatid, en syntetisk cyklisk heptapeptid som innehåller sex aminosyror, inklusive en cysteinamid- och en merkaptopropionyl(desaminocysteinyl)rest, är ett trombocyt aggregationshämmande medel och hör till gruppen RGD-(arginin-glycin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid hämmar trombocyt aggregationen reversibelt genom att förhindra bindning av fibrinogen, von Willebrand-faktor och andra adhesiva ligander till glykoprotein (GP)IIb/IIIa-receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Eptifibatid hämmar trombocyt aggregationen på ett dos- och koncentrationsberoende sätt vilket visats genom *ex vivo* trombocyt aggregation med hjälp av adenosindifosfat (ADP) och andra agonister som inducerar trombocyt aggregation. Effekten av eptifibatid märks omedelbart efter administrering av en 180 mikrogram/kg intravenös bolus. Om man därpå ger en 2,0 mikrogram/kg/min. kontinuerlig

infusion, ger denna behandling > 80 % hämning av ADP-inducerad *ex vivo* trombocyttaggregation, vid fysiologiska kalciumkoncentrationer hos mer än 80 % av patienterna.

Trombocythämningen var snabbt reversibel, med återhämtning av trombocytfunktionen till den ursprungliga nivån (> 50 % trombocyttaggregation) 4 timmar efter avslutad kontinuerlig infusion av 2,0 mikrogram/kg/min. Mätningar av ADP-inducerad *ex vivo* trombocyttaggregation vid fysiologiska kalciumkoncentrationer (D-fenylalanyl-L-propyl-L-arginin klormetylketon antikoagulans) hos patienter med instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt visade en koncentrationsberoende hämning med IC₅₀ (50 % hämmande koncentration) på cirka 550 ng/ml och IC₈₀ (80 % hämmande koncentration) på cirka 1 100 ng/ml.

Det finns begränsade data med avseende på trombocythämningen hos patienter med nersatt njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min.) var 100 % hämning uppnådd 24 timmar efter administrering av 2 mikrogram/kg/min. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min.) som administrerats med 1 mikrogram/kg/min., uppnåddes 80 % hämning hos fler än 80 % av patienterna efter 24 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

PURSUIT-studien

Den pivotala kliniska prövningen för instabil angina/icke-Q-vågsinfarkt var PURSUIT. Denna studie omfattade 726 centra, 27 länder, var dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad med 10 948 patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienter kunde inkluderas endast om de hade haft ischemi i vila (≥ 10 minuter) det föregående dygnet och hade:

- antingen ST-segmentförändringar: ST-sänkning > 0,5 mm i mindre än 30 minuter eller ihållande ST-förhöjning > 0,5 mm som inte kräver reperfusionsbehandling eller trombolytika, T-vågsinversion (> 1 mm)
- eller förhöjt CK-MB.

Patienterna randomiserades till antingen placebo, eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus följt av en infusion på 2,0 mikrogram/kg/min. (180/2,0) eller eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus följt av en infusion på 1,3 mikrogram/kg/min. (180/1,3).

Infusionen pågick till utskrivningen från sjukhuset, tills det var dags för bypass-operation, eller i upp till 72 timmar, beroende på vilket som kom först. Om PCI utfördes fortsatte infusionen med eptifibatid i 24 timmar efter ingreppet vilket gav en infusion på upp till 96 timmar.

Armen som fick 180/1,3 stoppades efter en interimsanalys, såsom beskrivs i protokollet, när de båda armarna med aktiv behandling visade sig ha lika stor förekomst av blödningar.

Patienterna sköttes enligt gängse behandlingsrutiner vid provningskliniken; antalet angiografier, PCI och koronara bypass-operationer skiljde sig därför avsevärt från klinik till klinik och från land till land. Av patienterna i PURSUIT genomgick 13 % PCI under infusionen med eptifibatid, av vilka omkring 50 % erhöll intrakoronarstents; 87 % fick läkemedelsbehandling (utan PCI under infusionen med eptifibatid).

De allra flesta patienterna fick acetylsalicylsyra (75–325 mg en gång dagligen).

Ofraktionerat heparin gavs intravenöst eller subkutant enligt läkarens val, vanligen som intravenös bolus på 5 000 enheter följt av en kontinuerlig infusion på 1 000 enheter/timme. Det rekommenderades att sträva efter en aPTT på 50–70 sekunder. Totalt 1 250 patienter genomgick PCI inom 72 timmar efter randomisering, varvid de erhöll ofraktionerat heparin intravenöst för att upprätthålla en aktiverad koagulationstid (ACT) på 300–350 sekunder.

Primär endpoint för studien var förekomst av död oavsett orsak eller ny hjärtinfarkt (MI) (utvärderad av en blindad kommitté för kliniska händelser, CEC) inom 30 dagar efter randomisering. Begreppet MI kunde definieras som asymtomatisk med enzymstegring av CK-MB eller ny Q-våg.

Jämfört med placebo minskade eptifibatid givet som 180/2,0 signifikant förekomsten av primära endpoints (tabell 1); detta motsvarar undvikande av ungefär 15 händelser per 1 000 behandlade patienter.

Tabell 1: Förekomst av död/CEC-bedömd MI ("Behandlad som randomiserad" population)

Tid	Placebo	Eptifibatid	p-värde
30 dagar	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearsons chi-square-test av skillnaden mellan placebo och eptifibatid.

Resultat med hänsyn till primär endpoint kunde i huvudsak hänföras till förekomsten av hjärtinfarkt. Minskningen i förekomst av endpoints hos patienter som fick eptifibatid kom tidigt under behandlingen (inom de första 72–96 timmarna) och denna minskning upprätthölls i 6 månader utan signifikant effekt på mortaliteten.

De patienter som troligast har nytta av behandling med eptifibatid är de som löper hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de första 3–4 dagarna efter uppkomst av akut angina.

Enligt epidemiologiska fynd har en högre incidens kardiovaskulära händelser satts i samband med vissa indikatorer, till exempel:

- ålder,
- förhöjd puls eller blodtryck,
- bestående eller övergående ischemisk smärta,
- tydliga EKG-förändringar (särskilt avvikelser i ST-segmentet),
- förhöjda hjärtenszymer eller markörer (t.ex. CK-MB, troponiner) och
- hjärtsvikt.

PURSUIT genomfördes vid en tidpunkt när standard behandlingen för att hantera auta koronara syndrom vara annorlunda än nu med avseende på användningen av trombocyt ADP receptor (P2Y12) hämmare och rutinmässig användning av intrakoronar stent.

ESPRIT-studien

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatid Therapy) var en dubbel-blind, randomiserad, placebo-kontrollerad studie (n=2 064) vid icke-akut PCI med intrakoronar stent.

Alla patienter fick rutinmässig standardbehandling och randomiserades till antingen placebo eller eptifibatid (2 bolusdoser på 180 mikrogram/kg och en kontinuerlig infusion tills patienten skrevs ut från sjukhuset eller i högst 18–24 timmar).

Den första bolusinjektionen och infusionen påbörjades samtidigt och omedelbart före PCI-ingreppet och följdes av en andra bolusdos 10 minuter efter den första. Infusionshastigheten var 2,0 mikrogram/kg/min. för patienter med serumkreatinin ≤ 175 mikromol/l eller 1,0 mikrogram/kg/min. för serumkreatinin > 175 upp till 350 mikromol/l.

I studiens eptifibatid -arm fick praktiskt taget alla patienter acetylsalicylsyra (99,7 %) och 98,1 % fick någon tienopyridin (95,4 % fick klopido-rel och 2,7 % fick tiklopidin). Dagen för PCI, före kateterisering, fick 53,2 % någon tienopyridin (52,7 % klopido-rel; 0,5 % tiklopidin) – för det mesta som bolusdos (300 mg bolus eller mer). Placeboarmen var snarlik (99,7 % acetylsalicylsyra, 95,9 % klopido-rel, 2,6 % tiklopidin).

ESPRIT-studien använde en förenklad dosering av heparin under PCI bestående av en initial bolus på 60 enheter/kg varvid ett ACT på 200–300 sekunder eftersträvades. Primära endpoints i studien var död (D), hjärtinfarkt (MI), brådskande revaskularisering av målkärlet (UTVR) och akut understödjande antitrombotisk behandling med GP IIb/IIIa-hämmare (RT) inom 48 timmar efter randomisering.

Hjärtinfarkt definierades efter laboratoriekriterier för CK-MB. För denna diagnos måste det, inom 24 timmar efter PCI-ingreppet, finnas åtminstone två CK-MB värden $\geq 3 \times$ den övre gränsen för normalvärdet; således krävdes inte utvärdering av kommittén för kliniska händelser. Hjärtinfarkt kunde även rapporteras efter bedömning av kommittén för kliniska händelser av en prövarrapport.

Den primära analysen av endpoints (sammanslagning av de fyra händelserna död, hjärtinfarkt, brådskande revaskularisering av målkärlet [UTVR] och trombolytisk räddning [TBO] efter 48 timmar) visade en 37 % relativ och 3,9 % absolut minskning i eptifibatidgruppen (6,6 % händelser jämfört med 10,5 %, $p=0,0015$). Resultat för primär endpoint tillskrevs huvudsakligen den minskade förekomsten av enzymatisk hjärtinfarkt, definierad som förekomst av tidig förhöjning av hjärtzymer efter PCI (80 av 92 hjärtinfarkter i placebogruppen jämfört med 47 av 56 hjärtinfarkter i eptifibatidgruppen). Den kliniska betydelsen av sådana enzymatiska hjärtinfarkter är fortfarande kontroversiell.

Liknande resultat erhöles också beträffande de 2 sekundära endpoints som utvärderades efter 30 dagar: sammansättningen död, hjärtinfarkt och UTVR, samt den mer påtagliga kombinationen död och hjärtinfarkt.

Minskningen i incidensen av endpointhändelser hos patienter som erhöles eptifibatid kom tidigt under behandlingen. Därefter sågs ingen ytterligare effekt upp till 1 år.

Förlängning av blödningstiden

Administrering av eptifibatid som intravenös bolusdos och infusion orsakar en upp till 5-faldig ökning av blödningstiden. Denna ökning är snabbt reversibel när infusionen avbryts och blödningstiden återgår till ursprungsvärdet inom ungefär 6 (2–8) timmar. När eptifibatid ges ensamt har det inga mätbara effekter på protrombintid (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT).

EARLY-ACS-studie

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var en studie av tidig rutinmässig eptifibatidbehandling jämfört med placebo (tillsammans med fördröjd behovsbaserad tilläggsbehandling av eptifibatid i kateteriseringslaboratoriet) använt tillsammans med antitrombotisk behandling (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux eller lågmolekylärt heparin), hos patienter med högrisk NSTEMI ACS. Patienterna skulle som vidare behandling genomgå invasiv strategi efter att de fått studieläkemedlet i 12 till 96 timmar. Patienterna kunde behandlas medicinskt, genomgå koronar bypassoperation (CABG) eller perkutan koronar intervention (PCI). Till skillnad från den godkända doseringen i EU använde man i studien en dubbel bolusdos av studieläkemedlet (givet med 10 minuters mellanrum) innan infusionen.

Tidig rutinmässig eptifibatidbehandling till denna, optimalt behandlade population, med högrisk NSTEMI ACS, vilka behandlades med invasiv strategi, resulterade inte i en statistiskt signifikant reduktion av den sammansatta primära endpoint av andelen dödsfall, hjärtinfarkt, RI-UR och TBO inom 96 timmar, jämfört med fördröjd behovsbaserad tilläggsbehandling av eptifibatid (9,3 % hos patienter med tidigt insatt eptifibatid jämfört med 10,0 % hos patienter vilka tilldelats fördröjd behovsbaserad eptifibatid; odds ratio=0,920; 95 % CI=0,802–1,055; $p=0,234$). Svår/livshotande blödning, enligt GUSTO-kriterierna, var ovanlig och jämförbar i båda behandlingsgrupperna (0,8 %). Måttlig eller svår/livshotande blödning, enligt GUSTO-kriterierna, inträffade signifikant oftare med tidig rutinmässig eptifibatid (7,4 % jämfört med 5,0 % hos gruppen med fördröjd behovsbaserad eptifibatid; $p<0,001$). Liknande skillnader noterades för större blödning, enligt TIMI-kriterierna, (118 [2,5 %] vid tidig rutinmässig användning jämfört med 83 [1,8 %] vid fördröjd behovsbaserad användning; $p=0,016$).

Inga statistiskt signifikanta fördelar med tidig rutinmässig eptifibatidbehandling kunde påvisas i den undergrupp av patienter som behandlades medicinskt eller under de perioder de var medicinskt behandlade innan PCI eller CABG.

I en post-hoc-analys av EARLY-ACS studien är risk-nyttan av dos reduktion hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ofullständig. Andelen händelser vid primär endpoint var 11,9 % hos

patienter som fick en reducerad dos (1 mikrogram/kg/min.) jämfört med 11,2 % hos patienter som fick standard dos (2 mikrogram/kg/min.) när eptifibatid administrerades enligt tidig rutinmässig behandling ($p=0,81$). Med fördröjd behovsbaserad administrering av eptifibatid var andelen händelser 10 % jämfört med 11,5 % hos patienter som fick reducerad dos respektive patienter som fick standarddos ($p=0,61$). Större blödning enligt TIMI-kriterierna, inträffade hos 2,7 % av patienterna som fick en reducerad dos (1 mikrogram/kg/min.) jämfört med hos 4,2 % av patienterna som fick standard dos (2 mikrogram/kg/min.) när eptifibatid administrerades enligt tidig rutinmässig behandling ($p=0,36$). Med fördröjd behovsbaserad administrering var andelen större blödningar enligt TIMI-kriterierna 1,4 % jämfört med 2,0 % hos patienter som fick reducerad dos respektive standard dos ($p=0,54$). Det fanns ingen mätbar skillnad av svårare blödningar enligt GUSTO kriterierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Eptifibatids farmakokinetik är lineär och proportionell till dosen för bolusdoser mellan 90 och 250 mikrogram/kg och infusionshastigheter mellan 0,5 och 3,0 mikrogram/kg/min.

Distribution

För en 2,0 mikrogram/kg/min. infusion varierar jämviktskoncentrationer av eptifibatid i plasma mellan 1,5 och 2,2 mikrogram/ml hos patienter med koronarsjukdom. Dessa plasmakoncentrationer uppnås snabbt då infusionen föregås av en 180 mikrogram/kg bolusdos.

Metabolism

Bindningsgraden till humant plasmaprotein är omkring 25 %. I samma population är halveringstiden för eliminering från plasma omkring 2,5 timmar, plasma clearance 55 till 80 ml/kg/timme och distributionsvolymen ungefär 185 till 260 ml/kg.

Eliminering

Hos friska försökspersoner utgjorde utsöndringen via njurarna omkring 50 % av totala kroppsclearance; omkring 50 % utsöndras i oförändrad form. Hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min.) minskar clearance av eptifibatid med cirka 50 % och plasmanivåerna vid steady state blir ungefär dubbelt så höga.

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. I en populationsfarmakokinetisk studie fann man emellertid inga tecken på farmakokinetisk interaktion mellan eptifibatid och följande samtidig medicinering: amlolidin, atenolol, atropin, captopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin och warfarin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier som utförts med eptifibatid omfattar singel- och flerdosstudier på råtta, kanin och apa, reproduktionsstudier på råtta och kanin, *in vitro*- och *in vivo*-studier av genotoxicitet och irritations-, överkänslighets- och antigenicitetsstudier. Inga oväntade toxiska effekter för en substans med denna farmakologiska profil observerades och fynden var i överensstämmelse med klinisk erfarenhet, med blödningseffekter som den huvudsakliga biverkan. Inga genotoxiska effekter sågs med eptifibatid.

Teratologiska studier har genomförts med kontinuerlig intravenös infusion av eptifibatid till dräktiga råttor i doser upp till 72 mg/kg/dag (cirka 4 gånger den rekommenderade högsta dosen till människa beräknat på kroppsytan) och till dräktiga kaniner i totala dygnsdoser upp till 36 mg/kg/dag (cirka 4 gånger den rekommenderade högsta dosen till människa beräknat på kroppsytan). Dessa studier visade inte på försämrad fertilitet eller fosterskador på grund av eptifibatid.

Reproduktionsstudier på djur där eptifibatid uppvisar samma farmakologiska aktivitet som hos människa saknas. Därför är dessa studier inte lämpliga när man ska utvärdera eptifibatids toxicitet beträffande reproduktionsfunktionen (se avsnitt 4.6).

Eptifibatids karcinogena potential har inte utvärderats i långtidsstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Eptifibatide Accord är inte blandbart med furosemid.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 100 ml Typ I infusionsflaska av glas som försluts med en butylgummipropp och förseglas med en avdragbar aluminiumförslutning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fysikaliska och kemiska studier av kompatibiliteten tyder på att Eptifibatide Accord kan ges via en intravenös kanal samtidigt med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglycerin, vävnadspasminogenaktivator eller verapamil. Eptifibatide Accord är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med 0,9 % natriumklorid infusionsvätska, lösning och dextros 5 % i Normosol R, med eller utan kaliumklorid upp till 92 timmar vid förvaring vid 20–25 °C. Vänligen se produktresumén för Normosol R för detaljer gällande dess komposition.

Kontrollera infusionsflaskans innehåll före användning. Den ska inte användas om den innehåller partiklar eller är missfärgad. Eptifibatide Accord lösning behöver inte skyddas för ljus under administreringen.

Eventuellt kvarvarande läkemedel i flaskan kastas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1065/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 januari 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida

<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 mg eptifibatid.

En 10 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg eptifibatid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 34,5 mg (1,5 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eptifibatide Accord är avsett att användas tillsammans med acetylsalicylsyra och ofraktionerat heparin.

Eptifibatide Accord är avsett för förhindrande av tidig infarkt hos vuxna med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt med den senaste episoden av bröstsmärtor inom de senaste 24 timmarna och med elektrokardiogram (EKG)-förändringar och/eller förhöjda hjärtenzymer.

De patienter som mest sannolikt har nytta av behandling med Eptifibatide Accord är de som löper hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de 3–4 närmaste dagarna efter uppkomsten av akut angina inklusive till exempel de som troligen kommer att genomgå en tidig PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastik) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Denna produkt är endast avsedd för sjukhusbruk. Den ska ges av specialistläkare med erfarenhet av behandling av akuta koronarsyndrom.

Eptifibatide Accord injektionsvätska, lösning måste användas tillsammans med Eptifibatide Accord infusionsvätska, lösning.

Samtidig administrering av heparin rekommenderas om det inte av något skäl är kontraindicerat t.ex. vid tidigare trombocytopeni associerad med användning av heparin (se *Heparinadministrering* avsnitt 4.4). Eptifibatide Accord är också avsett för samtidig användning med acetylsalicylsyra, vilket är en del av standard behandlingen av patienter med akuta koronarsyndrom, såvida det inte är kontraindicerat.

Dosering

Vuxna (≥ 18 år) med instabil angina(UA) eller icke-Q-vågsinfarkt (NQMI)

Rekommenderad dosering är en intravenös bolusdos på 180 mikrogram/kg som ges så snart som möjligt efter diagnos, följt av en kontinuerlig infusion på 2 mikrogram/kg/min. i upp till 72 timmar, tills koronar bypass-kirurgi påbörjas eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset (beroende på vilket som kommer först). Om perkutan koronarintervention (PCI) utförs under behandling med eptifibatid ska infusionen fortgå i 20–24 timmar efter PCI i sammanlagt högst 96 timmar.

Akut eller semi-elektivt ingrepp

Om patienten kräver akut behandling eller akut hjärtkirurgi under behandlingen med eptifibatid ska infusionen avslutas omedelbart. Om patienten kräver semielektiv kirurgi ska infusion med eptifibatid stoppas vid lämplig tidpunkt för att ge tid för trombocytfunktionen att normaliseras.

Nedsatt leverfunktion

Erfarenheten hos patienter med nedsatt leverfunktion är mycket begränsad. Ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion hos vilka koagulationen kan påverkas (se avsnitt 4.3, protrombintid). Det är kontraindicerat hos patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 – < 50 ml/min.) ska en intravenös bolusdos på 180 mikrogram/kg ges följt av en kontinuerlig infusion på 1,0 mikrogram/kg/min. som underhållsdos. Denna rekommendation är baserad på farmakodynamiska och farmakokinetiska data. Tillgängliga kliniska bevis kan dock inte bekräfta att denna dosmodifiering resulterar i en bestående fördel (se avsnitt 5.1). Användning hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för eptifibatid för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administeringssätt

Intravenös användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Eptifibatide Accord får inte användas för att behandla patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tecken på gastrointestinal blödning, större urogenital blödning eller annan aktiv onormal blödning inom de närmast föregående 30 dagarna
- genomgången stroke de senaste 30 dagarna eller någon form av genomgången hemorragisk stroke
- intrakraniell sjukdom i anamnesen (neoplasm, arteriovenös missbildning, aneurysm)
- större kirurgiskt ingrepp eller allvarligt trauma de senaste 6 veckorna
- blödningsdiates i anamnesen
- trombocytopeni ($< 100\,000$ celler/mm³)
- protrombintid $> 1,2$ ggr referensvärdet eller Internationell Normaliserad Kvot (INR) $\geq 2,0$
- allvarlig hypertension (systoliskt blodtryck > 200 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 110 mmHg med antihypertensiv behandling)
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.) eller behov av dialys
- nedsatt leverfunktion av klinisk betydelse
- pågående eller planerad insättning av annan parenteral glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-hämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning

Eptifibatide Accord är ett antitrombosmedel som verkar genom att hämma trombocyttaggregationen; därför ska patienten följas noga beträffande tecken på blödning under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Kvinnor, äldre personer och patienter med låg kroppsvikt eller med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 – <50 ml/min.) kan ha ökad risk för blödning. Dessa patienter ska följas noggrant med avseende på blödning.

En ökad risk för blödning kan också ses hos patienter som får tidig behandling med eptifibatid (t.ex. vid diagnos) jämfört med att få det omedelbart före PCI, vilket sågs i Early ACS studien. Till skillnad från den godkända doseringen i EU gavs alla patienter i denna studie en dubbel bolusdos före infusionen (se avsnitt 5.1).

Blödning är vanligast vid punktionshållet i artären hos patienter som genomgår perkutana arteriella ingrepp. Alla tänkbara blödningsställen (t.ex. kateters införingsställen; arteriella, venösa eller nålpunktionsställen; cutdownställen; de gastrointestinala och urogenitala regionerna) måste kontrolleras noggrant. Andra möjliga blödningsställen, såsom centrala och perifera nervsystemet och retroperitoneala ställen, måste också noga beaktas.

Eftersom Eptifibatide Accord hämmar trombocyttaggregationen måste försiktighet iakttas när det används tillsammans med andra läkemedel som påverkar hemostasen, inklusive tiklopidin och klopido­grel, trombolytika, perorala antikoagulantia, dextranlösningar, adenosin, sulfipyrazon, prostacyklin, icke-steroida antiinflammatoriska medel och dipyridamol (se avsnitt 4.5).

Det saknas erfarenhet med eptifibatid och lågmolekylära hepariner.

Den kliniska erfarenheten av eptifibatid är begränsad hos patienter för vilka trombolytisk behandling är indicerad (t.ex. akut transmural hjärtinfarkt med nya patologiska Q-vågor eller förhöjda ST-segment eller vänstersidig grenblock i EKG). Följaktligen rekommenderas inte Eptifibatide Accord i dessa situationer (se avsnitt 4.5).

Infusion med Eptifibatide Accord ska omedelbart stoppas om tillstånd uppstår som nödvändiggör trombolysbehandling eller om patienten måste genomgå akut koronar bypass-kirurgi eller kräver aortaballongpump.

Om allvarlig blödning uppstår som inte kan kontrolleras med tryck ska infusion med Eptifibatide Accord och eventuell samtidig behandling med ofraktionerat heparin stoppas omedelbart.

Artäringrepp

Under behandlingen med eptifibatid sker en signifikant ökning i blödningsfrekvensen, särskilt i området kring femoralisartären där kateterspetsen förs in. Se noga till att endast den främre väggen på femoralisartären punkteras. Artärnålar kan avlägsnas när koagulationen normaliserats, t. ex. när aktiverad koagulationstid (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2–6 timmar efter avbruten heparinbehandling). När introduktionsnålen avlägsnats måste man försäkra sig om att grundlig hemostas görs under noggrann övervakning.

Trombocytopeni och Immunogenicitet relaterad till GPIIb/IIIa hämmare

Eptifibatide Accord hämmar trombocyttaggregationen, men tycks inte påverka trombocyternas viabilitet. Såsom visats i kliniska prövningar, var förekomsten av trombocytopeni låg, och jämförbar hos patienter behandlade med eptifibatid eller med placebo. Trombocytopeni, inklusive akut djup trombocytopeni, har observerats i samband med administrering av eptifibatid efter introduktion på marknaden (se avsnitt 4.8).

Mekanismen, antingen immun-och/eller icke-immunologisk, genom vilken eptifibatid kan inducera trombocytopeni är inte helt klarlagd. Dock har behandling med eptifibatid satts i samband med GPIIb/IIIa-antikroppar som har eptifibatid bundet till sig, vilket tyder på en immunmedierad mekanism. Trombocytopeni som inträffar efter första exponeringen av en GPIIb/IIIa-hämmare, kan förklaras av det faktum att antikroppar förekommer naturligt i vissa individer.

Eftersom antingen upprepad exponering med något GPIIb/IIIa-ligand-liknande medel (såsom abciximab eller eptifibatid) eller förstagångsexponering för en GPIIb/IIIa-hämmare, kan förknippas

med immunmedierat trombocytopensvar, krävs övervakning, dvs. trombocytantalet ska mätas före behandling, inom 6 timmar efter administrering, och minst en gång dagligen därefter så länge behandlingen pågår, samt omedelbart vid kliniska tecken på oväntad blödningstendens.

Om antingen en bekräftad sänkning av trombocyterna till $< 100\,000/\text{mm}^3$ eller en akut svår trombocytopeni observeras, bör utsättning av alla läkemedel med känd eller misstänkt trombocytopeni effekt, inklusive eptifibatid, heparin och clopidogrel övervägas omedelbart. Ett beslut att ge transfusioner med trombocyter ska baseras på klinisk bedömning på individuell basis.

För patienter med tidigare immunmedierad trombocytopeni av andra parenterala GPIIb/IIIa hämmare saknas uppgifter beträffande användningen av eptifibatid. Det är därför inte rekommenderat att ge eptifibatid till patienter som tidigare har fått immunmedierad trombocytopeni med GPIIb/IIIa hämmare, inklusive eptifibatid.

Heparinadministrering

Heparin rekommenderas om inte en kontraindikation (såsom trombocytopeni i samband med användning av heparin i anamnesen) föreligger.

Instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt: För en patient som väger ≥ 70 kg rekommenderas att en bolusdos på 5 000 enheter ges, följt av en kontinuerlig intravenös infusion på 1 000 enheter/timme. Om patienten väger < 70 kg rekommenderas en bolusdos på 60 enheter/kg följt av en infusion på 12 enheter/kg/timme. Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) ska följas så att man upprätthåller ett värde mellan 50 och 70 sekunder, över 70 sekunder kan det föreligga ökad risk för blödning.

Om PCI ska utföras i samband med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt, ska den aktiverade koagulationstiden (ACT) följas så att man upprätthåller ett värde på 300–350 sekunder. Heparinadministrering ska stoppas om ACT överstiger 300 sekunder och inte ges förrän ACT sjunker under 300 sekunder.

Monitorering av laboratorievärden

Innan infusion med Eptifibatide Accord påbörjas rekommenderas följande för att fastställa existerande hemostatiska avvikelser: protrombintid (PT) och aPTT, serumkreatinin, trombocyter, hemoglobin och hematokritnivåer. Hemoglobin, hematokrit och trombocyter ska följas såväl i 6 timmar efter behandlingsstart som åtminstone en gång om dagen därefter så länge behandlingen pågår (eller oftare om det finns tecken på uttalad sjukdom). Om trombocyterna sjunker under $100\,000/\text{mm}^3$ måste ytterligare kontroll av trombocyterna göras för att utesluta pseudotrombocytopeni. Avbryt behandling med ofraktionerat heparin. Hos patienter som genomgår PCI ska även ACT mätas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 34,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarandes 1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 mg natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Warfarin och dipyridamol

Eptifibatid tycktes inte öka risken för större och mindre blödningar i samband med samtidig användning av warfarin och dipyridamol. Eptifibatid-behandlade patienter som hade en protrombintid (PT) $> 14,5$ sekunder och erhöll warfarin samtidigt tycktes inte ha någon ökad blödningsrisk.

Eptifibatid och trombolytiska medel

Data är begränsade beträffande användningen av Eptifibatid hos patienter som får trombolytiska medel. Det fanns inga entydiga tecken på att eptifibatid ökade risken för större och mindre blödningar i samband med vävnads-plasminogen-aktivator vare sig i en PCI eller en akut hjärtinfarktstudie; eptifibatid tycktes emellertid öka risken för blödning när det gavs med streptokinas i en akut hjärtinfarktstudie. Kombinationen av en reducerad dos tenecteplas och eptifibatid, jämfört med

placebo och eptifibatid, ökade signifikant risken för både större och mindre blödningar vid samtidig administrering i en studie på patienter med akut ST-höjningsinfarkt.

I en akut hjärtinfarktstudie omfattande 181 patienter gavs eptifibatid (i regimer upp till en bolusinjektion på 180 mikrogram/kg, följt av en infusion upp till 2 mikrogram/kg/min. i upp till 72 timmar) samtidigt med streptokinas (1,5 miljoner enheter under 60 minuter). Vid de högsta infusionshastigheterna (1,3 mikrogram/kg/min. och 2,0 mikrogram/kg/min.) som studerades, sattes eptifibatid i samband med ökat antal blödningar och transfusioner jämfört med när streptokinas gavs ensamt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med eptifibatid saknas.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Eptifibatide Accord ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om eptifibatid utsöndras i modersmjölk. Avbrytande av amning under behandlingsperioden rekommenderas.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av substansen eptifibatid på fertilitet finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant eftersom Eptifibatide Accord endast är avsett för patienter som är inlagda på sjukhus.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningar som upplevts av patienter vilka behandlats med eptifibatid har i allmänhet varit relaterade till blödning eller till kardiovaskulära händelser som ofta förekommer hos denna typ av patienter.

Kliniska studier

I de datakällor som har använts för att bestämma frekvensen av biverkningar ingår två fas III-studier (PURSUIT and ESPRIT). Dessa studier beskrivs kortfattat nedan.

PURSUIT: Denna studie var en randomiserad, dubbel-blind utvärdering av säkerheten och effekten av eptifibatid jämfört med placebo för att minska dödlighet och hjärt (re)infarkt hos patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt.

ESPRIT: Det här var en dubbel-blind, multi-center, randomiserad, parallellgrupp och placebo-kontrollerad studie som utvärderade säkerheten och effekten av eptifibatidterapi hos patienter inplanerade för icke-akut perkutan koronar intervention (PCI) med intrakoronar stent.

I PURSUIT samlades blödnings- och icke-blödningsincidenter in från utskrivningstillfället från sjukhuset till 30-dags besöket. I ESPRIT rapporterades blödningsincidenter efter 48 timmar och icke-blödningsincidenter rapporterades efter 30 dagar.

I båda studierna, PURSUIT och ESPRIT, användes de s.k. TIMI-kriterierna (Thrombolysis in Myocardial Infarction) för att kategorisera incidenterna av större och mindre blödningar, i PURSUIT samlade man in data under 30 dagar medan ESPRIT begränsade sig till händelser som inträffat inom 48 timmar eller fram till utskrivningen, vilket som kom först.

Biverkningarna är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Dessa är absoluta rapporteringsfrekvenser utan hänsyn tagen till placebofrekvens. Om en specifik biverkning fanns rapporterad för både PURSUIT och ESPRIT, har den högsta andelen händelser använts för att bestämma biverkningensfrekvensen.

Observera att orsakssamband inte har fastställts för alla biverkningar.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanlig	Blödning (större och mindre blödning inklusive lumskartären vid punktionen, koronar bypass-relaterad, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakraniell, hematemes, hematuri, oral/orofaryngeal, hemoglobin-, hematokritsänkning och andra).
Mindre vanlig	Thrombocytopeni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanlig	Cerebral ischaemi.
Hjärtat	
Vanlig	Hjärtstillestånd, kammarflimmer, ventrikeltakykardi, hjärtsvikt, atrioventrikulär blockad, förmaksflimmer.
Blodkärl	
Vanlig	Chock, hypotension, flebit.

Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, förmaksflimmer, hypotension och chock, som rapporterades som vanliga biverkningar i PURSUIT studien var relaterade till den bakomliggande sjukdomen.

Administrering av eptifibatid sätts i samband med en ökning av större och mindre blödningar, karaktäriserade enligt de s.k. TIMI-kriterierna (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Vid rekommenderad terapeutisk dos, som gavs i PURSUIT-studien vilken omfattade nära 11 000 patienter, utgjorde blödning den vanligaste komplikationen under behandlingen med eptifibatid. De vanligaste blödningskomplikationerna förekom i samband med kardioinvasiva ingrepp (koronar bypass eller vid femoralisartäringången).

Mindre blödningar definierades i PURSUIT-studien som spontan kraftig hematuri, spontan hematemes, observerad blodförlust med en hemoglobinsänkning på mer än 3 g/dl eller mer än 4 g/dl i frånvaro av observerat blödningsställe. Vid behandling med eptifibatid i denna studie var mindre blödningar en mycket vanlig komplikation ($> 1/10$ eller 13,1 % med eptifibatid vs 7,6 % med placebo). Blödningar var vanligare hos patienter som fick samtidig heparinbehandling ledande till ACT över 350 sekunder samtidigt som de genomgick PCI (se avsnitt 4.4, heparinanvändning).

Större blödningar definierades, i PURSUIT-studien, antingen som en intrakraniell blödning eller en minskning i hemoglobinvärdet med mer än 5 g/dl. Större blödningar var också en mycket vanlig komplikation och rapporterades oftare hos patienter som fick eptifibatid än hos placebobehandlade patienter i PURSUIT-studien ($> 1/10$ eller 10,8 % vs 9,3%), men det var ovanligt hos den stora majoriteten av de patienter som inte genomgick CABG inom 30 dagar efter inklusion i studien. Hos patienter som genomgick CABG ökade inte eptifibatid förekomsten av blödningar jämfört med placebo. I undergruppen med patienter som genomgick PCI observerades större blödningar oftare hos patienterna behandlade med eptifibatid, 9,7 %, jämfört med 4,6 % av de placebobehandlade patienterna.

Förekomsten av allvarliga eller livshotande blödningar med eptifibatid var 1,9 % vs 1,1 % med placebo. Behandling med eptifibatid ökade behovet av blodtransfusioner måttligt (11,8 % vs 9,3 % med placebo).

Förändringar under behandling med eptifibatid beror på dess kända farmakologiska verkan, dvs hämning av trombocyttaggregationen. Därför är förändringar i laboratorievärden som hör samman med

blödning (t.ex. blödningstid) vanliga och förväntade. Inga tydliga skillnader observerades mellan patienter som behandlades med eptifibatid jämfört med placebo beträffande leverfunktion (ASAT, ALAT, bilirubin, alkalisk fosfatase) eller njurfunktion (serumkreatinin, s-Urea).

Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Blod och lymfsystemet	
Mycket sällsynt	Livshotande blödningar (majoriteten av blödningarna involverade centrala och perifera nervsystemet: cerebrala eller intrakraniella blödningar), blödningar i lungorna, akut total trombocytopeni, hematom.
Immunsystemet	
Mycket sällsynt	Anafylaktiska reaktioner.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynt	Hudutslag, reaktioner på införingsstället såsom urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)

4.9 Överdoser

Erfarenheten hos människa av överdosering med eptifibatid är ytterst begränsad. Det fanns inga tecken på allvarliga biverkningar i samband med att man av misstag givit höga bolusdoser, snabb infusion rapporterad som överdos, eller höga kumulativa doser. I PURSUIT-studien fanns det 9 patienter som erhöll bolus och/eller infusionsdoser som var mer än dubbelt så höga som de rekommenderade doserna eller som identifierades av prövaren som överdos. Det förekom ingen massiv blödning hos någon av dessa patienter, även om en patient som genomgick koronar bypassoperation rapporterades ha fått en måttlig blödning. Framför allt fick ingen av patienterna intrakraniell blödning.

Det finns risk för att en överdos eptifibatid kan ge upphov till en blödning. På grund av dess korta halveringstid och snabba utsöndring kan effekten av eptifibatid snabbt stoppas genom att infusionen avbryts. Även om eptifibatid kan dialyseras, är behovet av dialys således osannolik.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia (trombocytaggregationshämmande medel utom heparin), ATC-kod: B01A C16

Verkningsmekanism

Eptifibatid, en syntetisk cyklisk heptapeptid som innehåller sex aminosyror, inklusive en cysteinamid- och en merkaptopropionyl(desaminocysteinyl)rest, är ett trombocyttaggregationshämmande medel och hör till gruppen RGD-(arginin-glycin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid hämmar trombocyttaggregationen reversibelt genom att förhindra bindning av fibrinogen, von Willebrand-faktor och andra adhesiva ligander till glykoprotein (GP)IIb/IIIa-receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Eptifibatid hämmar trombocyttaggregationen på ett dos- och koncentrationsberoende sätt vilket visats genom *ex vivo* trombocyttaggregation med hjälp av adenosindifosfat (ADP) och andra agonister som inducerar trombocyttaggregation. Effekten av eptifibatid märks omedelbart efter administrering av en

180 mikrogram/kg intravenös bolus. Om man därpå ger en 2,0 mikrogram/kg/min. kontinuerlig infusion, ger denna behandling > 80 % hämning av ADP-inducerad *ex vivo* trombocytaggregation, vid fysiologiska kalciumkoncentrationer hos mer än 80 % av patienterna.

Trombocythämningen var snabbt reversibel, med återhämtning av trombocytfunktionen till den ursprungliga nivån (> 50 % trombocytaggregation) 4 timmar efter avslutad kontinuerlig infusion av 2,0 mikrogram/kg/min. Mätningar av ADP-inducerad *ex vivo* trombocytaggregation vid fysiologiska kalciumkoncentrationer (D-fenylalanyl-L-propyl-L-arginin klormetylketon antikoagulant) hos patienter med instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt visade en koncentrationsberoende hämning med IC₅₀ (50 % hämmande koncentration) på cirka 550 ng/ml och IC₈₀ (80 % hämmande koncentration) på cirka 1 100 ng/ml.

Det finns begränsade data med avseende på trombocythämningen hos patienter med nersatt njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min.) var 100 % hämning uppnådd 24 timmar efter administrering av 2 mikrogram/kg/min. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30ml/min.) som administrerats med 1 mikrogram/kg/min., uppnåddes 80 % hämning hos fler än 80 % av patienterna efter 24 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

PURSUIT-studien

Den pivotala kliniska prövningen för instabil angina/icke-Q-vågsinfarkt var PURSUIT. Denna studie omfattade 726 centra, 27 länder, var dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad med 10 948 patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienter kunde inkluderas endast om de hade haft ischemi i vila (≥ 10 minuter) det föregående dygnet och hade:

- antingen ST-segmentförändringar: ST-sänkning > 0,5 mm i mindre än 30 minuter eller ihållande ST-förhöjning > 0,5 mm som inte kräver reperfusionsbehandling eller trombolytika, T-vågsinversion (> 1 mm)
- eller förhöjt CK-MB.

Patienterna randomiserades till antingen placebo, eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus följt av en infusion på 2,0 mikrogram/kg/min. (180/2,0) eller eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus följt av en infusion på 1,3 mikrogram/kg/min. (180/1,3).

Infusionen pågick till utskrivningen från sjukhuset, tills det var dags för bypass-operation, eller i upp till 72 timmar, beroende på vilket som kom först. Om PCI utfördes fortsatte infusionen med eptifibatid i 24 timmar efter ingreppet vilket gav en infusion på upp till 96 timmar.

Armen som fick 180/1,3 stoppades efter en interimsanalys, såsom beskrivs i protokollet, när de båda armarna med aktiv behandling visade sig ha lika stor förekomst av blödningar.

Patienterna sköttes enligt gängse behandlingsrutiner vid provningskliniken; antalet angiografier, PCI och koronara bypass-operationer skiljde sig därför avsevärt från klinik till klinik och från land till land. Av patienterna i PURSUIT genomgick 13 % PCI under infusionen med eptifibatid, av vilka omkring 50 % erhöll intrakoronarstents; 87 % fick läkemedelsbehandling (utan PCI under infusionen med eptifibatid).

De allra flesta patienterna fick acetylsalicylsyra (75–325 mg en gång dagligen).

Ofraktionerat heparin gavs intravenöst eller subkutant enligt läkarens val, vanligen som intravenös bolus på 5 000 enheter följt av en kontinuerlig infusion på 1 000 enheter/timme. Det rekommenderades att sträva efter en aPTT på 50–70 sekunder. Totalt 1 250 patienter genomgick PCI inom 72 timmar efter randomisering, varvid de erhöll ofraktionerat heparin intravenöst för att upprätthålla en aktiverad koagulationstid (ACT) på 300–350 sekunder.

Primär endpoint för studien var förekomst av död oavsett orsak eller ny hjärtinfarkt (MI) (utvärderad av en blindad kommitté för kliniska händelser, CEC) inom 30 dagar efter randomisering.

Begreppet MI kunde definieras som asymtomatisk med enzymstegring av CK-MB eller ny Q-våg.

Jämfört med placebo minskade eptifibatid givet som 180/2,0 signifikant förekomsten av primära endpoints (tabell 1); detta motsvarar undvikande av ungefär 15 händelser per 1 000 behandlade patienter.

Tabell 1: Förekomst av död/CEC-bedömd MI ("Behandlad som randomiserad" population)

Tid	Placebo	Eptifibatid	p-värde
30 dagar	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a

a: Pearsons chi-square-test av skillnaden mellan placebo och eptifibatid.

Resultat med hänsyn till primär endpoint kunde i huvudsak hänföras till förekomsten av hjärtinfarkt. Minskningen i förekomst av endpoints hos patienter som fick eptifibatid kom tidigt under behandlingen (inom de första 72–96 timmarna) och denna minskning upprätthölls i 6 månader utan signifikant effekt på mortaliteten.

De patienter som troligast har nytta av behandling med eptifibatid är de som löper hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de första 3–4 dagarna efter uppkomst av akut angina.

Enligt epidemiologiska fynd har en högre incidens kardiovaskulära händelser satts i samband med vissa indikatorer, till exempel:

- ålder,
- förhöjd puls eller blodtryck,
- bestående eller övergående ischemisk smärta,
- tydliga EKG-förändringar (särskilt avvikelser i ST-segmentet)
- förhöjda hjärtenzymer eller markörer (t.ex. CK-MB, troponiner) och
- hjärtsvikt.

PURSUIT genomfördes vid en tidpunkt när standard behandlingen för att hantera auta koronara syndrom vara annorlunda än nu med avseende på användningen av trombocyt ADP receptor (P2Y₁₂) hämmare och rutinmässig användning av intrakoronar stent.

ESPRIT-studien

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatid Therapy) var en dubbel-blind, randomiserad, placebo-kontrollerad studie (n=2 064) vid icke-akut PCI med intrakoronar stent.

Alla patienter fick rutinmässig standardbehandling och randomiserades till antingen placebo eller eptifibatid (2 bolusdoser på 180 mikrogram/kg och en kontinuerlig infusion tills patienten skrevs ut från sjukhuset eller i högst 18–24 timmar).

Den första bolusinjektionen och infusionen påbörjades samtidigt och omedelbart före PCI-ingreppet och följdes av en andra bolusdos 10 minuter efter den första. Infusionshastigheten var 2,0 mikrogram/kg/min. för patienter med serumkreatinin ≤ 175 mikromol/l eller 1,0 mikrogram/kg/min. för serumkreatinin > 175 upp till 350 mikromol/l.

I studiens eptifibatid -arm fick praktiskt taget alla patienter acetylsalicylsyra (99,7 %) och 98,1 % fick någon tienopyridin (95,4 % fick klopido­grel och 2,7 % fick tiklopidin). Dagen för PCI, före kateterisering, fick 53,2 % någon tienopyridin (52,7 % klopido­grel; 0,5 % tiklopidin) – för det mesta som bolusdos (300 mg bolus eller mer). Placeboarmen var snarlik (99,7 % acetylsalicylsyra, 95,9 % klopido­grel, 2,6 % tiklopidin).

ESPRIT-studien använde en förenklad dosering av heparin under PCI bestående av en initial bolus på 60 enheter/kg varvid ett ACT på 200–300 sekunder eftersträvades. Primära endpoints i studien var död

(D), hjärtinfarkt (MI), brådskande revaskularisering av målkärlet (UTVR) och akut understödande antitrombotisk behandling med GP IIb/IIIa-hämmare (RT) inom 48 timmar efter randomisering.

Hjärtinfarkt definierades efter laboratoriekriterier för CK-MB. För denna diagnos måste det, inom 24 timmar efter PCI-ingreppet, finnas åtminstone två CK-MB värden $\geq 3 \times$ den övre gränsen för normalvärdet; således krävdes inte utvärdering av kommittén för kliniska händelser. Hjärtinfarkt kunde även rapporteras efter bedömning av kommittén för kliniska händelser av en prövarrapport.

Den primära analysen av endpoints (sammanslagning av de fyra händelserna död, hjärtinfarkt, brådskande revaskularisering av målkärlet [UTVR] och trombolytisk räddning [TBO] efter 48 timmar) visade en 37 % relativ och 3,9 % absolut minskning i eptifibatidgruppen (6,6 % händelser jämfört med 10,5 %, $p = 0,0015$). Resultat för primär endpoint tillskrevs huvudsakligen den minskade förekomsten av enzymatisk hjärtinfarkt, definierad som förekomst av tidig förhöjning av hjärtenzymer efter PCI (80 av 92 hjärtinfarkter i placebogruppen jämfört med 47 av 56 hjärtinfarkter i eptifibatidgruppen). Den kliniska betydelsen av sådana enzymatiska hjärtinfarkter är fortfarande kontroversiell.

Liknande resultat erhöles också beträffande de 2 sekundära endpoints som utvärderades efter 30 dagar: sammansättningen död, hjärtinfarkt och UTVR, samt den mer påtagliga kombinationen död och hjärtinfarkt.

Minskningen i incidensen av endpointhändelser hos patienter som erhöles eptifibatid kom tidigt under behandlingen. Därefter sågs ingen ytterligare effekt upp till 1 år.

Förlängning av blödningstiden

Administrering av eptifibatid som intravenös bolusdos och infusion orsakar en upp till 5-faldig ökning av blödningstiden. Denna ökning är snabbt reversibel när infusionen avbryts och blödningstiden återgår till ursprungsvärdet inom ungefär 6 (2–8) timmar. När eptifibatid ges ensamt har det inga mätbara effekter på protrombintid (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT).

EARLY-ACS-studie

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var en studie av tidig rutinmässig eptifibatidbehandling jämfört med placebo (tillsammans med fördröjd behovsbaserad tilläggsbehandling av eptifibatid i kateteriseringslaboratoriet) använt tillsammans med antitrombotisk behandling (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux eller lågmolekylärt heparin), hos patienter med högrisk NSTEMI ACS. Patienterna skulle som vidare behandling genomgå invasiv strategi efter att de fått studieläkemedlet i 12 till 96 timmar. Patienterna kunde behandlas medicinskt, genomgå koronar bypassoperation (CABG) eller perkutan koronar intervention (PCI). Till skillnad från den godkända doseringen i EU använde man i studien en dubbel bolusdos av studieläkemedlet (givet med 10 minuters mellanrum) innan infusionen.

Tidig rutinmässig eptifibatidbehandling till denna, optimalt behandlade population, med högrisk NSTEMI ACS, vilka behandlades med invasiv strategi, resulterade inte i en statistiskt signifikant reduktion av den sammansatta primära endpoint av andelen dödsfall, hjärtinfarkt, RI-UR och TBO inom 96 timmar, jämfört med fördröjd behovsbaserad tilläggsbehandling av eptifibatid (9,3 % hos patienter med tidigt insatt eptifibatid jämfört med 10,0 % hos patienter vilka tilldelats fördröjd behovsbaserad eptifibatid; odds ratio=0,920; 95 % CI=0,802–1,055; $p=0,234$). Svår/livshotande blödnig, enligt GUSTO-kriterierna, var ovanlig och jämförbar i båda behandlingsgrupperna (0,8 %). Måttlig eller svår/livshotande blödnig, enligt GUSTO-kriterierna, inträffade signifikant oftare med tidig rutinmässig eptifibatid (7,4 % jämfört med 5,0 % hos gruppen med fördröjd behovsbaserad eptifibatid; $p<0,001$). Liknande skillnader noterades för större blödnig, enligt TIMI-kriterierna, (118 [2,5 %] vid tidig rutinmässig användning jämfört med 83 [1,8 %] vid fördröjd behovsbaserad användning; $p=0,016$).

Inga statistiskt signifikanta fördelar med tidig rutinmässig eptifibatidbehandling kunde påvisas i den undergrupp av patienter som behandlades medicinskt eller under de perioder de var medicinskt behandlade innan PCI eller CABG.

I en post-hoc-analys av EARLY-ACS studien är risk-nyttan av dos reduktion hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ofullständig. Andelen händelser vid primär endpoint var 11,9 % hos patienter som fick en reducerad dos (1 mikrogram/kg/min.) jämfört med 11,2 % hos patienter som fick standard dos (2 mikrogram/kg/min.) när eptifibatid administrerades enligt tidig rutinmässig behandling ($p=0,81$). Med fördröjd behovsbaserad administrering av eptifibatid var andelen händelser 10 % jämfört med 11,5 % hos patienter som fick reducerad dos respektive patienter som fick standarddos ($p=0,61$). Större blödning enligt TIMI-kriterierna, inträffade hos 2,7 % av patienterna som fick en reducerad dos (1 mikrogram/kg/min.) jämfört med hos 4,2 % av patienterna som fick standarddos (2 mikrogram/kg/min.) när eptifibatid administrerades enligt tidig rutinmässig behandling ($p=0,36$). Med fördröjd behovsbaserad administrering var andelen större blödningar enligt TIMI-kriterierna 1,4 % jämfört med 2,0 % hos patienter som fick reducerad dos respektive standard dos ($p=0,54$). Det fanns ingen mätbar skillnad av svårare blödningar enligt GUSTO kriterierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Eptifibatids farmakokinetik är lineär och proportionell till dosen för bolusdoser mellan 90 och 250 mikrogram/kg och infusionshastigheter mellan 0,5 och 3,0 mikrogram/kg/min.

Distribution

För en 2,0 mikrogram/kg/min. infusion varierar jämviktskoncentrationer av eptifibatid i plasma mellan 1,5 och 2,2 mikrogram/ml hos patienter med koronarsjukdom. Dessa plasmakoncentrationer uppnås snabbt då infusionen föregås av en 180 mikrogram/kg bolusdos.

Metabolism

Bindningsgraden till humant plasmaprotein är omkring 25 %. I samma population är halveringstiden för eliminering från plasma omkring 2,5 timmar, plasma clearance 55 till 80 ml/kg/timme och distributionsvolymen ungefär 185 till 260 ml/kg.

Eliminering

Hos friska försökspersoner utgjorde utsöndringen via njurarna omkring 50 % av totala kroppsclearance; omkring 50 % utsöndras i oförändrad form. Hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min.) minskar clearance av eptifibatid med cirka 50 % och plasmanivåerna vid steady state blir ungefär dubbelt så höga.

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. I en populationsfarmakokinetisk studie fann man emellertid inga tecken på farmakokinetisk interaktion mellan eptifibatid och följande samtidig medicinering: amlipidin, atenolol, atropin, captopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin och warfarin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier som utförts med eptifibatid omfattar singel- och flerdosstudier på råtta, kanin och apa, reproduktionsstudier på råtta och kanin, *in vitro*- och *in vivo*-studier av genotoxicitet och irritations-, överkänslighets- och antigenicitetsstudier. Inga oväntade toxiska effekter för en substans med denna farmakologiska profil observerades och fynden var i överensstämmelse med klinisk erfarenhet, med blödningseffekter som den huvudsakliga biverkan. Inga genotoxiska effekter sågs med eptifibatid.

Teratologiska studier har genomförts med kontinuerlig intravenös infusion av eptifibatid till dräktiga råttor i doser upp till 72 mg/kg/dag (cirka 4 gånger den rekommenderade högsta dosen till människa beräknat på kroppsytan) och till dräktiga kaniner i totala dygnsdoser upp till 36 mg/kg/dag (cirka 4 gånger den rekommenderade högsta dosen till människa beräknat på kroppsytan). Dessa studier visade inte på försämrad fertilitet eller fosterskador på grund av eptifibatid.

Reproduktionsstudier på djur där eptifibatid uppvisar samma farmakologiska aktivitet som hos människa saknas. Därför är dessa studier inte lämpliga när man ska utvärdera eptifibatids toxicitet beträffande reproduktionsfunktionen (se avsnitt 4.6).

Eptifibatids karcinogena potential har inte utvärderats i långtidsstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Eptifibatide Accord är inte blandbart med furosemid.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 10 ml Typ I injektionsflaska av glas som försluts med en butylgummipropp och förseglas med en avdragbar aluminiumförslutning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fysikaliska och kemiska studier av kompatibiliteten tyder på att Eptifibatide Accord kan ges via en intravenös kanal samtidigt med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglycerin, vävnadsplasminogenaktivator eller verapamil. Eptifibatide Accord är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med 0,9 % natriumklorid infusionsvätska, lösning och dextros 5 % i Normosol R, med eller utan kaliumklorid upp till 92 timmar vid förvaring vid 20–25 °C. Vänligen se produktresumén för Normosol R för detaljer gällande dess komposition.

Kontrollera injektionsflaskans innehåll före användning. Den ska inte användas om den innehåller partiklar eller är missfärgad. Eptifibatide Accord lösning behöver inte skyddas för ljus under administreringen.

Eventuellt kvarvarande läkemedel i flaskan kastas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1065/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 januari 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Craven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvätska, lösning
eptifibatid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,75 mg eptifibatid.

En 100 ml infusionsflaska innehåller 75 mg eptifibatid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
1 infusionsflaska: 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/15/1065/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT för flaska med 100 ml****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 100 ml infusionsflaska innehåller 75 mg eptifibatid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Accord

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/15/1065/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvätska, lösning
eptifibatid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 mg eptifibatid.

En 10 ml injektionsflaska innehåller 20 mg eptifibatid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska: 10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1065/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT för flaska med 10 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvätska, lösning
eptifibatid

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvätska, lösning eptifibatid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eptifibatide Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Eptifibatide Accord
3. Hur du använder Eptifibatide Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eptifibatide Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eptifibatide Accord är och vad det används för

Eptifibatide Accord är en trombocytageragationshämmare. Det innebär att det hjälper till att hindra blodplättarna från att klumpa ihop sig.

Det används hos vuxna med tecken på allvarlig hjärtinsufficiens definierad som spontan och nyligen upplevd bröstsmärta med EKG-förändringar eller biologiska förändringar. Det ges vanligen tillsammans med acetylsalicylsyra och ofraktionerat heparin.

2. Vad du behöver veta innan du får Eptifibatide Accord

Använd inte Eptifibatide Accord:

- om du är allergisk mot eptifibatid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du nyligen haft en blödning från magsäcken, tarmarna, blåsan eller andra organ, till exempel om du har sett onormalt medblod i avföringen eller urinen (med undantag för menstruationsblödningar) de senaste 30 dagarna
- om du har haft ett slaganfall de senaste 30 dagarna eller någon form av hjärnblödning (försäkra dig också om att din läkare vet om ifall du någon gång haft slaganfall)
- om du har haft en hjärntumör eller någon sjukdom som påverkar blodkärlen i hjärnan
- om du har genomgått ett större kirurgiskt ingrepp eller råkat ut för en allvarlig skada de senaste 6 veckorna
- om du har eller har haft blödningsproblem
- om du har eller har haft koagulationsstörningar eller ett lågt antal blodplättar
- om du har eller har haft allvarlig hypertension (högt blodtryck)
- om du har eller har haft allvarliga njur- eller leverproblem
- om du har behandlats med något annat läkemedel av samma typ som Eptifibatide Accord.

Tala om för din läkare om du har haft någon av dessa åkommor. Om du har frågor, be din läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska om råd.

Varningar och försiktighet

- Eptifibatide Accord rekommenderas endast för användning hos vuxna, inneliggande patienter på kardiologavdelningar.
- Eptifibatide Accord är inte avsett för barn eller ungdomar under 18 år.
- Före och under behandlingen med Eptifibatide Accord kommer blodprov att tas som en säkerhetsåtgärd för att begränsa risken för en oväntad blödning.
- När du får Eptifibatide Accord kommer du att övervakas noggrant beträffande tecken på ovanliga eller oväntade blödningar.

Tala med läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska innan du använder Eptifibatide Accord.

Andra läkemedel och Eptifibatide Accord

För att undvika risk för interaktion med andra läkemedel ska du berätta för din läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Särskilt:

- blodförtunnande medel (perorala antikoagulantia) eller
- läkemedel som förhindrar blodet att klumpa sig, inklusive warfarin, dipyridamol, tiklopidin, acetylsalicylsyra (med undantag för dem som du eventuellt får som en del i Eptifibatide Accord-behandlingen).

Graviditet, amning och fertilitet

Eptifibatide Accord rekommenderas vanligen inte för användning under graviditet. Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare kommer att väga fördelarna för dig mot riskerna för ditt barn vid användningen av Eptifibatide Accord under din graviditet.

Om du ammar bör du avbryta amningen under behandlingstiden.

Eptifibatide Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 172 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordsalt) per infusionsflaska. Detta motsvarar 8,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord ges i venen genom direkt injektion följt av en infusion (dropplösning). Dosen beräknas efter din kroppsvikt. Rekommenderad dos är 180 mikrogram/kg givet som bolus (snabb intravenös injektion), följt av en infusion (dropplösning) av 2 mikrogram/kg/minut i upp till 72 timmar. Om du har någon njursjukdom kan dosen eventuellt minskas till 1 mikrogram/kg/minut.

Om kateteriseringsingrepp (PCI) utförs under behandlingen med Eptifibatide Accord kan den intravenösa lösningen ges i upp till 96 timmar.

Du måste även få acetylsalicylsyra och heparin (om det inte är kontraindicerat i ditt fall).

Om du har några ytterligare frågor gällande användningen av denna produkt, fråga din läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanlig biverkning

Förekommer hos fler än 1 av 10 individer

- mindre eller större blödning (t ex blod i urinen, blod i avföringen, blod i samband med kräkningar eller blödning i samband med operation)

- anemi (minskat antal röda blodkroppar).

Vanlig biverkning

Förekommer hos upp till 1 av 10 individer

- inflammation i blodkärl.

Mindre vanlig biverkning

Förekommer hos upp till 1 av 100 individer

- minskat antal blodplättar (blodkroppar som behövs för blodkoagulation)
- minskad blodtillförsel till hjärnan.

Mycket sällsynt biverkning

Förekommer hos upp till 1 av 10 000 individer

- allvarlig blödning (t ex blödning inne i buken, hjärnan eller lungorna)
- blödning som leder till dödsfall
- kraftig minskning av antalet blodplättar (blodkroppar som behövs för blodkoagulation)
- hudutslag (nässelutslag)
- plötslig allvarlig allergisk reaktion.

Om du upptäcker några tecken på blödning, ska du kontakta läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska omedelbart. I mycket sällsynta fall har blödningar blivit allvarliga och till och med haft dödlig utgång. Säkerhetsåtgärder för att förhindra att detta händer omfattar blodtester och noggrann kontroll som utförs av den sjukvårdspersonal som har hand om dig.

Om du får en allvarlig allergisk reaktion eller nässelfeber ska du kontakta läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska omedelbart.

Andra biverkningar som kan förekomma hos patienter som kräver denna typ av behandling omfattar sådana som hör samman med den sjukdom du behandlas för, såsom snabb eller oregelbunden hjärtrytm, lågt blodtryck, chock eller hjärtstillestånd.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eptifibatide Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och infusionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara infusionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Eptifibatide Accord-lösningen behöver emellertid inte skyddas för ljus under administreringen.

Flaskans innehåll ska kontrolleras före användning.

Använd inte detta läkemedel om lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad.

Eventuellt kvarvarande läkemedel i flaskan ska kastas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga sjukhusfarmaceuten eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eptifibatid.
Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,75 mg eptifibatid. En 100 ml infusionsflaska innehåller 75 mg eptifibatid.
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvätska, lösning: 100 ml infusionsflaska, förpackning med en infusionsflaska.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: Den klara, färglösa vätskan tillhandahålls i en 100 ml infusionsflaska av glas, som är försluten med en butylgummipropp och förseglad med en avdragbar aluminiumförslutning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på den europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till patienten

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvätska, lösning eptifibatid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eptifibatide Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Eptifibatide Accord
3. Hur du använder Eptifibatide Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eptifibatide Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eptifibatide Accord är och vad det används för

Eptifibatide Accord är en trombocytaggregationshämmare. Det innebär att det hjälper till att hindra blodplättarna från att klumpa ihop sig.

Det används hos vuxna med tecken på allvarlig hjärtinsufficiens definierad som spontan och nyligen upplevd bröstsmärta med EKG-förändringar eller biologiska förändringar. Det ges vanligen tillsammans med acetylsalicylsyra och ofraktionerat heparin.

2. Vad du behöver veta innan du får Eptifibatide Accord

Använd inte Eptifibatide Accord:

- om du är allergisk mot eptifibatid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du nyligen haft en blödning från magsäcken, tarmarna, blåsan eller andra organ, till exempel om du har sett onormalt medblod i avföringen eller urinen (med undantag för menstruationsblödningar) de senaste 30 dagarna
- om du har haft ett slaganfall de senaste 30 dagarna eller någon form av hjärnblödning (försäkra dig också om att din läkare vet om ifall du någon gång haft slaganfall)
- om du har haft en hjärntumör eller någon sjukdom som påverkar blodkärlen i hjärnan
- om du har genomgått ett större kirurgiskt ingrepp eller råkat ut för en allvarlig skada de senaste 6 veckorna
- om du har eller har haft blödningsproblem
- om du har eller har haft koagulationsstörningar eller ett lågt antal blodplättar
- om du har eller har haft allvarlig hypertension (högt blodtryck)
- om du har eller har haft allvarliga njur- eller leverproblem
- om du har behandlats med något annat läkemedel av samma typ som Eptifibatide Accord.

Tala om för din läkare om du har haft någon av dessa åkommor. Om du har frågor, be din läkare, sjukhusfarmaceut, eller sjuksköterska om råd.

Varningar och försiktighet

- Eptifibatide Accord rekommenderas endast för användning hos vuxna, inlagda patienter på kardiologavdelningar.
- Eptifibatide Accord är inte avsett för barn eller ungdomar under 18 år.

- Före och under behandlingen med Eptifibatide Accord kommer blodprov att tas som en säkerhetsåtgärd för att begränsa risken för en oväntad blödning.
- När du får Eptifibatide Accord kommer du att övervakas noggrant beträffande tecken på ovanliga eller oväntade blödningar.

Tala med läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska innan du använder Eptifibatide Accord

Andra läkemedel och Eptifibatide Accord

För att undvika risk för interaktion med andra läkemedel ska du berätta för din läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Särskilt:

- blodförtunnande medel (perorala antikoagulantia) eller
- läkemedel som förhindrar blodet att klumpa sig, inklusive warfarin, dipyridamol, tiklopidin, acetylsalicylsyra (med undantag för dem som du eventuellt får som en del i Eptifibatide Accord-behandlingen).

Graviditet, amning och fertilitet

Eptifibatide Accord rekommenderas vanligen inte för användning under graviditet. Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare kommer att väga fördelarna för dig mot riskerna för ditt barn vid användningen av Eptifibatide Accord under din graviditet.

Om du ammar bör du avbryta amningen under behandlingstiden.

Eptifibatide Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 34,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordsalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1,7 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord ges i venen genom direkt injektion följt av en infusion (dropplösning). Dosen beräknas efter din kroppsvikt. Rekommenderad dos är 180 mikrogram/kg givet som bolus (snabb intravenös injektion), följt av en infusion (dropplösning) av 2 mikrogram/kg/minut i upp till 72 timmar. Om du har någon njursjukdom kan dosen eventuellt minskas till 1 mikrogram/kg/minut.

Om kateteriseringsingrepp (PCI) utförs under behandlingen med Eptifibatide Accord kan den intravenösa lösningen ges i upp till 96 timmar.

Du måste även få acetylsalicylsyra och heparin (om det inte är kontraindicerat i ditt fall).

Om du har några ytterligare frågor gällande användningen av denna produkt, fråga din läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanlig biverkning

Förekommer hos fler än 1 av 10 individer

- mindre eller större blödning (t ex blod i urinen, blod i avföringen, blod i samband med kräkningar eller blödning i samband med operation)
- anemi (minskat antal röda blodkroppar).

Vanlig biverkning

Förekommer hos upp till 1 av 10 individer

- inflammation i blodkärl.

Mindre vanlig biverkning

Förekommer hos upp till 1 av 100 individer

- minskat antal blodplättar (blodkroppar som behövs för blodkoagulation)
- minskad blodtillförsel till hjärnan.

Mycket sällsynt biverkning

Förekommer hos upp till 1 av 10 000 individer

- allvarlig blödning (t ex blödning inne i buken, hjärnan eller lungorna)
- blödning som leder till dödsfall
- kraftig minskning av antalet blodplättar (blodkroppar som behövs för blodkoagulation)
- hudutslag (nässelutslag)
- plötslig allvarlig allergisk reaktion.

Om du upptäcker några tecken på blödning, ska du kontakta läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska omedelbart. I mycket sällsynta fall har blödningar blivit allvarliga och till och med haft dödlig utgång. Säkerhetsåtgärder för att förhindra att detta händer omfattar blodtester och noggrann kontroll som utförs av den sjukvårdspersonal som har hand om dig.

Om du får en allvarlig allergisk reaktion eller nässelfeber ska du kontakta läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska omedelbart.

Andra biverkningar som kan förekomma hos patienter som kräver denna typ av behandling omfattar sådana som hör samman med den sjukdom du behandlas för, såsom snabb eller oregelbunden hjärtrytm, lågt blodtryck, chock eller hjärtstillestånd.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, sjukhusfarmaceut eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eptifibatide Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Eptifibatide Accord-lösningen behöver emellertid inte skyddas för ljus under administreringen.

Flaskans innehåll ska kontrolleras före användning.

Använd inte Eptifibatide Accord om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

Eventuellt kvarvarande läkemedel i flaskan ska kastas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga sjukhusfarmaceuten eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eptifibatid.
Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 mg/ml eptifibatid. En 10 ml injektionsflaska innehåller 20 mg eptifibatid.
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvätska, lösning: 10 ml injektionsflaska, förpackning med en injektionsflaska.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Den klara, färglösa vätskan tillhandahålls i en 10 ml injektionsflaska av glas, som är försluten med en butylgummiprop och förseglad med en avdragbar aluminiumförslutning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på den europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>