

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml, roztwór do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 0,75 mg eptyfibatydu.

Jedna fiolka zawierająca 100 ml roztworu do infuzji zawiera 75 mg eptyfibatydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 172 mg (7,5 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eptifibatide Accord jest przeznaczony do stosowania z kwasem acetylosalicylowym i niefrakcjonowaną heparyną.

Eptifibatide Accord wskazany jest w zapobieganiu wystąpienia wczesnego zawału mięśnia sercowego u dorosłych z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q, z ostatnim epizodem bólu w klatce piersiowej, występującym w ciągu 24 godzin i zmianami w obrazie elektrokardiograficznym (EKG) i (lub) zwiększeniem aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego.

Leczenie produktem Eptifibatide Accord jest prawdopodobnie najbardziej korzystne u pacjentów, z dużym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego w ciągu 3-4 dni po wystąpieniu ostrych objawów dławicy piersiowej, w tym np. u pacjentów, którzy prawdopodobnie zostaną poddani wczesnej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - PTCA) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych. Produkt powinien być podawany przez lekarzy specjalistów, posiadających doświadczenie w postępowaniu w ostrych stanach wieńcowych.

Eptifibatide Accord roztwór do infuzji musi być stosowany w skojarzeniu z produktem Eptifibatide Accord roztwór do wstrzykiwań.

Zaleca się jednoczesne stosowanie heparyny, o ile nie jest to przeciwwskazane z przyczyn takich jak wystąpienie w przeszłości trombocytopenii związanej ze stosowaniem heparyny (patrz „Podawanie heparyny”, punkt 4.4). Eptifibatide Accord przeznaczony jest również do stosowania jednocześnie

z kwasem acetylosalicylowym, który jest standardowym składnikiem leczenia pacjentów z ostrymi zespółami wieńcowymi, o ile stosowanie kwasu acetylosalicylowego nie jest przeciwwskazane.

Dawkowanie

Dorośli (≥ 18 lat) z objawami niestabilnej dławicy piersiowej (ang. unstable angina - UA) lub zawałem serca bez załamka Q (ang. non-Q-wave myocardial infarction - NQMI)

Zalecaną dawką jest dożylny bolus 180 mikrogramów/kg mc., który należy podać jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, a następnie ciągła infuzja 2 mikrogramów/kg mc./min trwająca do 72 godzin, do czasu rozpoczęcia zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub do czasu wypisania ze szpitala (zależnie od tego co nastąpi pierwsze). Jeśli podczas podawania eptyfibatydu wykonywana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), infuzję należy kontynuować przez 20-24 godziny po zakończeniu PCI; całkowity czas leczenia wynosi wówczas maksymalnie 96 godzin.

Zabieg chirurgiczny w trybie pilnym lub przyspieszonym

Jeśli podczas leczenia eptyfibatydem, pacjent wymaga natychmiastowego lub pilnego wykonania zabiegu kardiochirurgicznego, należy natychmiast przerwać infuzję. Jeśli pacjent wymaga zabiegu chirurgicznego w trybie przyspieszonym, należy przerwać infuzję eptyfibatydu w odpowiednim czasie, pozwalającym na powrót prawidłowej czynności płytek krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest bardzo ograniczone. Należy ostrożnie podawać pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, u których mogą występować zaburzenia krzepnięcia (patrz punkt 4.3, czas protrombinowy). Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 - < 50 ml/min) należy podać dożylny bolus 180 mikrogramów/kg mc., a następnie ciągłą infuzję w dawce 1,0 mikrogram/kg mc./min przez zalecany czas leczenia. Rekomendacja ta oparta jest na danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Dostępne dane kliniczne nie potwierdzają jednak, że ta modyfikacja dawkowania skutkuje długotrwałymi korzyściami (patrz punkt 5.1). Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność eptyfibatydu u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone ze względu na brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Eptifibatide Accord nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, obfite krwawienie z układu moczowo-płciowego lub występowanie innych, czynnych nieprawidłowych krwawień w ciągu 30 dni poprzedzających leczenie
- udar przebyty w ciągu ostatnich 30 dni lub udar krwotoczny w wywiadzie
- choroby wewnątrzczaszkowe w wywiadzie (nowotwory, wady rozwojowe tętniczo-żyłne, tętniak)
- przebyty w ciągu ostatnich 6 tygodni duży zabieg chirurgiczny lub ciężki uraz
- skaza krwotoczna w wywiadzie
- trombocytopenia ($< 100\ 000$ komórek/mm³)

- czas protrombinowy 1,2-krotnie większy od wartości prawidłowych lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (International Normalized Ratio – INR) $\geq 2,0$
- ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 200 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe > 110 mm Hg pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub uzależnienie od dializy nerkowej
- zaburzenia czynności wątroby znaczące klinicznie
- jednoczesne stosowanie lub planowane podanie parenteralne innego inhibitora receptorów glikoproteinowych (GP) IIb/IIIa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie

Eptifibatide Accord jest lekiem przeciwzakrzepowym działającym przez hamowanie agregacji płytek krwi. Z tego powodu podczas leczenia pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują oznaki krwawienia (patrz punkt 4.8). U kobiet, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z małą masą ciała oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 - < 50 ml/min) może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Należy ściśle kontrolować tych pacjentów czy nie występuje u nich krwawienie.

W badaniu Early ACS wykazano, że zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia można również stwierdzić u pacjentów, u których zastosowano wczesne podanie eptyfibatydu (np. po postawieniu rozpoznania) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali lek bezpośrednio przed zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). W odróżnieniu do sposobu dawkowania zarejestrowanego w krajach Unii Europejskiej, wszyscy pacjenci w tym badaniu otrzymywali podwójny bolus leku przed rozpoczęciem wlewu dożylnego (patrz punkt 5.1).

Krwawienie występuje najczęściej w miejscu dostępu do tętnicy u pacjentów poddawanych przezskórnej plastyce tętnic. Trzeba uważnie kontrolować wszystkie potencjalne miejsca wystąpienia krwawienia (miejsca wprowadzenia cewnika, miejsca wkłucia do żyły lub tętnicy, nacięcia oraz przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy). Trzeba także uważnie kontrolować inne potencjalne miejsca krwawienia, takie jak ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz przestrzeń pozaotrzewnowa.

Ze względu na hamowanie przez produkt Eptifibatide Accord agregacji płytek krwi, należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie inne leki wpływające na hemostazę, w tym tyklopidynę, kłopidogrel, leki trombolityczne, doustne leki przeciwzakrzepowe, roztwory dekstranu, adenozyne, sulfinpirazon, prostacyklinę, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub dypirydamol (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia ze stosowaniem eptyfibatydu i drobnocząsteczkowych heparyn.

Doświadczenia dotyczące stosowania eptyfibatydu u pacjentów, u których wskazane jest leczenie trombolityczne (np. pełnościenny zawał mięśnia sercowego z nowym patologicznym załamkiem Q lub z uniesieniem odcinka ST, bądź blokiem lewej odnogi pęczka Hisa w zapisie EKG) są ograniczone. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Eptifibatide Accord w tych przypadkach (patrz punkt 4.5).

Infuzję produktu Eptifibatide Accord należy natychmiast przerwać, jeśli zaistnieją okoliczności wymagające zastosowania leczenia trombolitycznego lub, gdy pacjenta należy poddać pilnemu zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) bądź kontrapulsacji wewnątrzortalnej.

W przypadku wystąpienia intensywnego krwawienia, którego nie można opanować za pomocą ucisku, należy natychmiast przerwać infuzję produktu Eptifibatide Accord oraz podawanej równocześnie niefrakcjonowanej heparyny.

Zabiegi dotyczące tętnic

Podczas leczenia eptyfibatydem występuje istotne zwiększenie częstości krwawień, szczególnie w miejscu wprowadzenia koszulki cewnika do tętnicy udowej. Należy zachować ostrożność, aby nakłuć jedynie przednią ścianę tętnicy udowej. Koszulki można usunąć, gdy wskaźniki krzepnięcia krwi wrócą do wartości prawidłowych (np. aktywowany czas krzepnięcia (ACT) wynosi mniej niż 180 sekund, zwykle 2-6 godzin po przerwaniu podawania heparyny). Po usunięciu koszulki należy ściśle kontrolować hemostazę.

Trombocytopenia i immunogenność związana z inhibitorami GP IIb/IIIa

Eptifibatide Accord hamuje agregację płytek krwi, nie mając prawdopodobnie wpływu na żywotność płytek krwi. W badaniach klinicznych trombocytopenia występowała rzadko z podobną częstością u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd lub placebo. Po wprowadzeniu leku do obrotu, po podaniu eptyfibatydu obserwowano trombocytopenię w tym ostrą, głęboką trombocytopenię (patrz punkt 4.8).

Mechanizm, w jakim immunologicznie i (lub) nieimmunologicznie, eptyfibatyd może wywołać trombocytopenię nie jest w pełni poznany. Leczenie eptyfibatydem, wiązało się jednak z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom GP IIb/IIIa związanym z eptyfibatydem, co może sugerować mechanizm immunologiczny. Małopłytkowość występująca po pierwszym podaniu inhibitora GP IIb / IIIa, można wytłumaczyć naturalnym występowaniem przeciwciał u niektórych zdrowych osób.

Ponieważ zarówno kolejne ekspozycje połączonego ligandu GP IIb/IIIa z dowolnym czynnikiem mimetycznym (jak abcyksymab lub eptyfibatyd) jak i pierwsza ekspozycja na inhibitor GP IIb/IIIa może być związana z immunologicznie indukowaną małopłytkowością, konieczny jest monitoring, tj. liczba płytek krwi powinna być oznaczona przed leczeniem, w ciągu 6 godzin po podaniu, i co najmniej raz na dobę podczas leczenia oraz natychmiast w przypadku objawów klinicznych wskazujących na tendencję do niespodziewanych krwawień.

W przypadku potwierdzenia zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości $< 100\ 000/\text{mm}^3$ lub wystąpienia ostrej, głębokiej trombocytopenii należy rozważyć przerwanie podawania wszystkich leków mających znany lub podejrzewany efekt trombocytopeniczny, włączając w to eptyfibatyd, heparynę i klopidoogrel. Decyzję o podaniu koncentratu płytek krwi należy podjąć, biorąc pod uwagę stan kliniczny danego pacjenta.

Brak danych dotyczących stosowania eptyfibatydu u pacjentów, u których wystąpiła immunologicznie indukowana trombocytopenia związana ze stosowaniem innych podawanych parenteralnie inhibitorów GP IIb/IIIa. Z tego względu nie zaleca się podawania eptyfibatydu u pacjentów u których wcześniej wystąpiła immunologicznie indukowana trombocytopenia związana ze stosowaniem inhibitorów GP IIb/IIIa, włączając w to eptyfibatyd.

Podawanie heparyny

Zaleca się podawanie heparyny, o ile nie jest to przeciwwskazane (np. związana ze stosowaniem heparyny trombocytopenia w wywiadzie).

Niestabilna dławica piersiowa (UA) / Zawał mięśnia sercowego bez załamka Q (NQMI): u pacjentów z masą ciała ≥ 70 kg zalecane jest podanie w bolusie 5000 jednostek, a następnie stosowanie infuzji dożylniej 1000 jednostek/h. W przypadku pacjentów z masą ciała < 70 kg zalecane jest podanie w bolusie 60 jednostek/kg mc., a następnie stosowanie infuzji 12 jednostek/kg mc./h. Należy monitorować aktywowany czas trombolastyny częściowej (APTT), w celu utrzymania jego wartości w granicach 50-70 sekund. Wartości powyżej 70 sekund mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Jeśli ma być wykonana przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) u pacjentów z rozpoznaną niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (UA/NQMI): należy monitorować aktywowany czas krzepnięcia (ACT), którego wartości należy utrzymywać w granicach 300-350 sekund. Należy przerwać podawanie heparyny, jeśli wartość ACT jest większa niż 300 sekund. Nie wolno podawać heparyny do czasu zmniejszenia wartości ACT poniżej 300 sekund.

Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych

Przed wykonaniem infuzji produktu Eptifibatide Accord zaleca się wykonanie następujących badań laboratoryjnych w celu wykrycia występujących przed podaniem zaburzeń krzepnięcia: oznaczenie czasu protrombinowego (PT), aktywowanego czasu tromboloplastyny częściowej (APTT), stężenia kreatyniny w surowicy, liczby płytek krwi, wartości hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny. Stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi należy także kontrolować w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej jeden raz w ciągu doby w czasie dalszego leczenia (lub częściej, jeśli wystąpi zmniejszenie tych wartości). Jeśli liczba płytek zmniejsza się poniżej $100\ 000/\text{mm}^3$, konieczne jest dalsze oznaczanie liczby płytek krwi w celu wykluczenia rzekomej trombocytopenii. Należy zaprzestać podawania niefrakcjonowanej heparyny. U pacjentów poddawanych PCI należy oznaczyć także ACT.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 172 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 8,6% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Warfaryna i dypirydamol

Eptyfibatyd nie zwiększał ryzyka wystąpienia dużych i małych krwawień podczas równoczesnego stosowania z warfaryną i dypirydamolem. U pacjentów leczonych eptyfibatydem, u których czas protrombinowy (PT) > 14,5 sekund i przyjmujących jednocześnie warfarynę, nie zwiększało się ryzyko krwawienia.

Eptyfibatyd i leki trombolityczne

Dane dotyczące stosowania eptyfibatydu u pacjentów leczonych lekami trombolitycznymi są ograniczone. Brak jest przekonujących dowodów, że eptyfibatyd zwiększa ryzyko wystąpienia dużych i małych krwawień związanych ze stosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu, zarówno w badaniach dotyczących PCI jak i ostrego zawału mięśnia sercowego. W badaniach dotyczących ostrego zawału mięśnia sercowego, eptyfibatyd zwiększał ryzyko krwawienia, gdy był podawany jednocześnie ze streptokinazą. W badaniu dotyczącym ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST skojarzone stosowanie zmniejszonej dawki tenekteplazy z eptyfibatydem w porównaniu do stosowania placebo z eptyfibatydem znamienne zwiększało ryzyko wystąpienia dużych i małych krwawień.

W badaniu ostrego zawału mięśnia sercowego, do którego włączono 181 pacjentów, eptyfibatyd (bolus w dawce do 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja w dawce do 2 mikrogramów/kg mc./min maksymalnie przez 72 godziny) podawany był równocześnie ze streptokinazą (1,5 miliona jednostek w ciągu ponad 60 minut). Największe badane szybkości infuzji (1,3 mikrograma/kg mc./min i 2,0 mikrogramy/kg mc./min) eptyfibatydu związane były ze zwiększeniem liczby przypadków krwawień i przetoczeń, w porównaniu do częstości obserwowanej po zastosowaniu samej streptokinazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania eptyfibatydu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Eptifibatide Accord nie należy stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania eptyfibatydu do mleka kobiecego. Zaleca się przerwanie karmienia piersią w okresie stosowania produktu.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu substancji leczniczej eptyfibatydu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma związku, ponieważ Eptifibatide Accord przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u pacjentów hospitalizowanych.

4.8 Działania niepożądane

Większość niepożądanych reakcji, obserwowanych u pacjentów leczonych eptyfibatydem, związana była z krwawieniem lub incydentami sercowo-naczyniowymi, które są częstsze w tej populacji pacjentów.

Badania kliniczne

Dane wykorzystane do określenia częstości działań niepożądanych pochodzą z dwóch badań klinicznych III fazy (PURSUIT i ESPRIT). Poniżej przedstawiono krótki opis tych badań.

Badanie PURSUIT było randomizowanym badaniem, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eptyfibatydu z placebo w zakresie zmniejszenia śmiertelności i częstości zawałów (lub ponownych zawałów) mięśnia sercowego u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q.

Badanie ESPRIT było wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z grupami równoległymi, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia eptyfibatydem pacjentów poddawanych zabiegom PCI z wszczepieniem stentu do naczyń wieńcowych, bez wskazań o charakterze nagłym.

W badaniu PURSUIT incydenty krwawienia i zdarzenia nie związane z krwawieniem oceniano w czasie 30 dni od chwili wypisania pacjenta ze szpitala. W badaniu ESPRIT incydenty krwawienia oceniano w pierwszych 48 godzinach, zaś incydenty nie związane z krwawieniem w czasie 30 dni. Jakkolwiek w obu badaniach częstość dużych i mniejszych krwawień oceniano na podstawie klasyfikacji krwawienia według skali TIMI (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction), to w badaniu PURSUIT powikłania krwotoczne oceniano w czasie 30 dni, zaś w badaniu ESPRIT ocena powikłań krwotocznych była ograniczona do 48 godzin lub do chwili wypisania pacjenta ze szpitala (jeśli nastąpiło wcześniej).

Działania niepożądane przedstawiono z podziałem na układy narządów i częstość występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Podano bezwzględną częstość zgłaszania, bez uwzględnienia częstości w grupie placebo. W przypadku, gdy dla poszczególnych działań niepożądanych dostępne były dane z obydwu badań PURSUIT i ESPRIT, to podczas klasyfikacji do kategorii częstości występowania brano pod uwagę większą częstość zgłaszania.

Należy pamiętać, że dla wszystkich zdarzeń niepożądanych związek przyczynowy nie został ustalony.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	krwawienie (duże lub małe krwawienie, w tym: krwawienie z dostępu do tętnicy udowej, krwawienie związane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z układu moczowo-płciowego, krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej, krwawienie

	wewnątrzczaszkowe, wymioty krwawe, krwimocz, krwawienie z jamy ustnej i gardła, zmniejszenie stężenia hemoglobiny/ wartości hematokrytu i inne)
Niezbyt często	małopłytkowość
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	niedokrwienie mózgu
Zaburzenia serca	
Często	zatrzymanie akcji serca, migotanie komór, częstoskurcz komorowy, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyń	
Często	Wstrząs, niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył

W badaniu PURSUIT, często obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były następujące zdarzenia związane z chorobą zasadniczą: zatrzymanie akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze i wstrząs.

Podawanie eptyfibatydu związane jest ze zwiększeniem częstości małych i dużych krwawień, zgodnie z klasyfikacją przyjętą w badaniu TIMI. W badaniu PURSUIT, obejmującym blisko 11 000 pacjentów, po podaniu zalecanej dawki, krwawienie było najczęstszym powikłaniem, występującym w czasie leczenia eptyfibatydem. Najczęściej powikłania związane z krwawieniem dotyczyły inwazyjnych procedur kardiologicznych (krwawienie związane z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego lub krwawienie z dostępu do tętnicy udowej).

Małe krwawienie zostało zdefiniowane w badaniu PURSUIT jako samoistny makroskopowy krwimocz, samoistne krwawe wymioty, stwierdzona utrata krwi ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl lub ponad 4 g/dl w przypadku braku widocznych miejsc krwawienia. Małe krwawienie było bardzo częstym (> 1/10) powikłaniem podczas stosowania eptyfibatydu w tym badaniu (13,1 % w grupie otrzymującej eptyfibatyd w stosunku do 7,6 % w grupie placebo). Epizody krwawienia były częstsze u pacjentów otrzymujących równocześnie heparynę, podczas wykonywania PCI, gdy wartość ACT była większa niż 350 sekund (patrz punkt 4.4, stosowanie heparyny).

Duże krwawienie definiowane było w badaniu PURSUIT jako krwotok wewnątrzczaszkowy lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 5 g/dl. Duże krwawienie występowało także bardzo często (> 1/10) i było obserwowane częściej u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd niż placebo, tj. odpowiednio 10,8 % w stosunku do 9,3 %, jednakże u przeważającej większości pacjentów, którzy w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania nie byli poddani zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego krwawienie występowało niezbyt często. U pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego częstość krwawienia nie była zwiększona w grupie leczonej eptyfibatydem w porównaniu do grupy placebo. W podgrupie pacjentów poddawanych PCI, duże krwawienie obserwowano często, u 9,7 % pacjentów otrzymujących eptyfibatyd w stosunku do 4,6 % otrzymujących placebo.

Częstość ciężkich lub zagrażających życiu epizodów krwawienia wyniosła 1,9 % w grupie otrzymującej eptyfibatyd w porównaniu do 1,1 % w grupie placebo. Leczenie eptyfibatydem związane było z niewielkim zwiększeniem częstości przetoczeń krwi (11,8 % w porównaniu do 9,3 % w grupie placebo).

Zmiany parametrów laboratoryjnych, podczas leczenia eptyfibatydem wynikały z jego działania farmakologicznego tj. hamowania agregacji płytek krwi. W związku z tym, zmiany parametrów laboratoryjnych, związanych z krwawieniem (np. czas krwawienia) były częste i spodziewane. Między pacjentami leczonymi eptyfibatydem i otrzymującymi placebo nie stwierdzono widocznych różnic w wartościach parametrów charakteryzujących czynność wątroby (aktywność AspAT, aktywność AlAT, stężenie bilirubiny, aktywność fosfatazy zasadowej) lub czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, azotu pozabiałkowego we krwi).

Doniesienia po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	krwawienia prowadzące do zgonu (w większości dotyczące zaburzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego: krwotoki domózgowe i wewnątrzczaszkowe); krwotok płucny, ostra głęboka trombocytopenia, krwiak
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	wysypka, stany w miejscu podania, takie jak pokrzywka

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania eptyfibatydu u ludzi są bardzo ograniczone. Nie stwierdzono objawów ciężkich reakcji niepożądanych, związanych z przypadkowym podaniem dużych dawek w postaci bolusa, szybkiej infuzji określonej jako przedawkowanie, bądź podaniem zbyt dużej dawki całkowitej. W badaniu PURSUIT uczestniczyło 9 pacjentów, którzy otrzymali bolus i(lub) infuzję w dawkach ponad dwa razy większych od zalecanej dawki lub zostali zakwalifikowani przez prowadzącego badanie jako osoby, u których nastąpiło przedawkowanie. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło masywne krwawienie, jednakże u jednego pacjenta, który został poddany zabiegowi CABG, stwierdzono umiarkowane krwawienie. Charakterystyczne jest, że u żadnego pacjenta nie wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Potencjalnie, przedawkowanie eptyfibatydu może wywoływać krwawienia. Ze względu na krótki okres półtrwania i duży klirens, działanie eptyfibatydu może być szybko przerwane przez zaprzestanie infuzji. Zatem, chociaż eptyfibatyd można usunąć za pomocą hemodializy, konieczność wykonania hemodializy jest mało prawdopodobna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe (leki hamujące agregację płytek krwi z wyjątkiem heparyny), kod ATC: B01AC16

Mechanizm działania

Eptyfibatyd, syntetyczny, cykliczny heptapeptyd zawierający 6 aminokwasów, w tym jeden amid cysteiny i jedną resztę merkaptopropionylową (deamino-cysteinyłową) jest inhibitorem agregacji płytek, należącym do klasy RGD (arginina-glicyna-asparaginian)-mimetyków.

Eptyfibatyd odwracalnie hamuje agregację płytek krwi, zapobiegając łączeniu się fibrynogenu, czynnika von Willebranda i innych cząsteczek adhezyjnych do receptorów glikoproteinowych (GP) IIb/IIIa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Eptyfibatyd hamuje agregację płytek krwi w sposób zależny od dawki i stężenia, co wykazano w badaniu *ex vivo*, w którym do indukowania agregacji płytek krwi zastosowano dwufosforan adenozyliny (ADP) oraz innych agonistów indukujących agregację płytek krwi. Działania eptyfibatydu obserwuje się natychmiast po dożylnym podaniu dawki 180 mikrogramów/kg mc. w postaci bolusa.

Jeśli następnie poda się dawkę 2,0 mikrogramy/kg mc./min w infuzji ciągłej to, przy fizjologicznych stężeniach wapnia, u ponad 80 % pacjentów uzyska się zahamowanie o ponad 80% agregacji płytek krwi *ex vivo*, indukowanej ADP.

Zahamowanie czynności płytek krwi było łatwo odwracalne. Czynność płytek krwi powraca do wartości początkowych (> 50 % agregacji płytek) w ciągu 4 godzin po przerwaniu ciągłej infuzji 2,0 mikrogramów/kg mc./min. Pomiar agregacji płytek krwi *ex vivo*, indukowanej ADP, przy fizjologicznych stężeniach wapnia (lek przeciwzakrzepowy - chlorometyloketon D-fenylalaniny-L-proliny-L-argininy) u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez załamka Q, wykazały zależne od stężenia zahamowanie agregacji o wartości IC₅₀ (stężenie powodujące 50 % zahamowanie) wynoszącej około 550 ng/ml i wartości IC₈₀ (stężenie powodujące 80 % zahamowanie) wynoszącej około 1100 ng/ml.

Dane dotyczące zahamowania czynności płytek krwi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30 - 50 ml/min) 100% zahamowanie występowało 24 godziny po podaniu 2 mikrogramów/kg/min. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) po podaniu 1 mikrograma/kg/minutę 80% zahamowanie występowało po 24 godzinach u ponad 80% pacjentów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie PURSUIT

Badanie PURSUIT było badaniem zasadniczym w niestabilnej dławicy piersiowej (UA)/zawałe serca bez załamka Q (NQMI). Było to badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo, wykonane w 726 ośrodkach w 27 krajach, z udziałem 10 948 pacjentów z UA lub NQMI. Pacjenci byli włączani do badania tylko wtedy, jeśli w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiło u nich niedokrwienie mięśnia sercowego w spoczynku (≥ 10 minut) oraz wystąpiły:

- albo zmiany odcinka ST: obniżenie odcinka ST > 0,5 mm przez mniej niż 30 minut lub utrwalone uniesienie odcinka ST > 0,5 mm, nie wymagające leczenia reperfuzyjnego lub leków trombolitycznych, odwrócenie załamka T (> 1 mm),
- albo zwiększenie aktywności CK-MB.

Pacjentów wybrano losowo do grupy placebo, bolus eptyfibatydu 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja 2,0 mikrogramów/kg mc./min (180/2,0) lub bolus eptyfibatydu 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja 1,3 mikrograma/kg mc./min (180/1,3).

Infuzję kontynuowano do czasu wypisania ze szpitala, do czasu wykonania zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub do 72 godzin, zależnie od tego, co nastąpiło pierwsze. Jeśli wykonano PCI, infuzję eptyfibatydu kontynuowano przez 24 godziny po zakończeniu zabiegu, dopuszczalny czas trwania infuzji wynosił wówczas 96 godzin.

Badanie w grupie 180/1,3 zostało zakończone, po wykonanej zgodnie z protokołem okresowej analizie, gdy w obu ramionach badania otrzymujących produkt stwierdzono podobną częstość występowania krwawień.

Postępowanie z pacjentami było zależne od przyjętych standardów w ośrodku badawczym: częstość wykonywania angiografii, PCI i CABG różniła się w związku z tym znacznie, w zależności od ośrodka oraz kraju. Spośród pacjentów biorących udział w badaniu PURSUIT, u 13 % podczas infuzji eptyfibatydu, przeprowadzono PCI, z których, u 50 % wszczepiono stenty do naczyń wieńcowych; 87 % leczono farmakologicznie (bez PCI podczas infuzji eptyfibatydu).

Zdecydowana większość pacjentów otrzymywała kwas acetylosalicylowy (75-325 mg raz na dobę).

Niefrakcjonowaną heparynę podawano w zależności od decyzji lekarza dożylnie lub podskórnie. Najczęściej stosowano dożylny bolus w dawce 5000 jednostek, a następnie ciągłą infuzję 1000 jednostek/h. Zalecano osiągnięcie docelowych wartości APTT 50-70 sekund. Ogółem, w ciągu

72 godzin po randomizacji, u 1250 pacjentów wykonano PCI, podając również niefrakcjonowaną heparynę dożylnie, w celu utrzymania aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) w granicach 300-350 sekund.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub nowego zawału mięśnia sercowego (MI) (ocenionego po „zaślepieniu” przez Komitet Zdarzeń Klinicznych – *Clinical Events Committee, CEC*) w ciągu 30 dni od randomizacji. Zawał serca (MI) mógł być określony jako bezobjawowy, ze zwiększeniem aktywności enzymów CK-MB lub nowym załamkiem Q.

W porównaniu z placebo, eptyfibatyd podawany w schemacie 180/2,0 istotnie zmniejszał częstość występowania pierwszorzędownych punktów końcowych (tabela 1); stwierdzono uniknięcie około 15 epizodów na 1000 leczonych pacjentów.

Tabela 1. Częstość zgonów/MI oceniona przez CEC (zgodnie z randomizowaną populacją)

Czas	Placebo	Eptyfibatyd	Wartość p
30 dni	743/4697 (15,8%)	667/4680 (14,3%)	0,034 ^a

a: Test χ^2 Pearsona dla różnicy między placebo a eptyfibatydem

Wyniki dotyczące pierwszorzędownych punktów końcowych były głównie związane z występowaniem zawału mięśnia sercowego. Zmniejszenie częstości zdarzeń związanych z punktem końcowym u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd, pojawiało się we wczesnym okresie leczenia (w ciągu pierwszych 72-96 godzin) i utrzymywało się przez 6 miesięcy, bez istotnego wpływu na śmiertelność.

Stosowanie eptyfibatydu jest prawdopodobnie najbardziej korzystne u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, w ciągu pierwszych 3-4 dni od wystąpienia objawów niestabilnej dławicy piersiowej.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi większa częstość występowania zdarzeń sercowych była związana z pewnymi wskaźnikami jak np.:

- wiek
- przyspieszona akcja serca lub podwyższone ciśnienie tętnicze
- utrzymujący się lub nawracający ból związany z niedokrwieniem serca
- znaczne zmiany w zapisie EKG (w szczególności nieprawidłowości dotyczące odcinka ST)
- zwiększona aktywność enzymów i wskaźników zawału mięśnia sercowego (np. CK-MB, troponiny)
- niewydolność krążenia

Badanie PURSUIT było przeprowadzane w czasie, kiedy standardy postępowania w przypadku ostrych zespołów wieńcowych, w zakresie stosowania antagonistów receptorów płytkowych dla ADP (P2Y₁₂) oraz rutynowego wszczepiania stentów do naczyń wieńcowych, były inne niż obecnie.

Badanie ESPRIT

ESPRIT (zwiększone blokowanie receptora płytki krwi IIb/IIIa po zastosowaniu eptyfibatydu) było badaniem z podwójnie ślełą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo (n= 2064) z udziałem pacjentów poddawanych planowym zabiegom PCI z wszczepieniem stentu do naczyń wieńcowych.

Wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leczenie i byli wybierani losowo albo do grupy placebo albo do grupy otrzymującej eptyfibatyd (2 bolusy o dawce 180 mikrogramów/kg mc. z ciągłą infuzją aż do wypisania ze szpitala lub maksymalnie przez 18-24 godziny).

Pierwszy bolus i infuzję rozpoczynano jednocześnie, tuż przed zabiegiem PCI, a drugi bolus podawany był po 10 minutach od pierwszego. Prędkość infuzji wynosiła 2,0 mikrogramy/kg mc./min dla pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≤ 175 mikromoli/l lub 1,0 mikrogram/kg mc./min, gdy stężenie kreatyniny było > 175 do 350 mikromoli/l.

W ramieniu badania z zastosowaniem eptyfibatydu, prawie wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę (99,7 %) a 98,1 % pacjentów otrzymywało tienopirydynę, (klopidogrel w 95,4 % i tyklopidynę w 2,7 %). W dniu wykonania zabiegu PCI, przed cewnikowaniem, 53,2 % pacjentów otrzymywało tienopirydynę (klopidogrel 52,7 %, tyklopidynę 0,5 %) - w większości jako dawki nasycające (300 mg lub więcej). W ramieniu badania z zastosowaniem placebo było podobnie (kwas acetylosalicylowy 99,7 %, klopidogrel 95,9 %, tyklopidyna 2,6 %).

W badaniu ESPRIT, podczas zabiegu PCI stosowano uproszczone dawkowanie heparyny, które ustalono jako początkowy bolus w dawce 60 jednostek/kg mc., z docelowym osiągnięciem aktywowanego czasu krzepnięcia (ATC) w granicach 200-300 sekund. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu (D), zawału mięśnia sercowego (MI), potrzeba wykonania pilnego zabiegu kolejnej rewaskularyzacji (UTVR) i konieczność pilnego leczenia trombolitycznego w połączeniu z leczeniem inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa, w ciągu 48 godzin od randomizacji.

Zawał serca określono na podstawie oznaczenia aktywności enzymów CK-MB, według przyjętych kryteriów laboratoryjnych. Dla potwierdzenia rozpoznania, w ciągu 24 godzin po zabiegu PCI, co najmniej dwie wartości CK-MB musiały być trzykrotnie powyżej górnej granicy normy; tak, więc zatwierdzenie przez Komitet Zdarzeń Klinicznych (CEC) nie było wymagane. Zawał serca można było zgłosić także po zaakceptowaniu raportu badacza przez CEC.

Analiza pierwszorzędnego punktu oceny końcowej, [ocena czterech czynników: zgon, zawał mięśnia sercowego, potrzeba wykonania pilnej kolejnej rewaskularyzacji (UTVR) i konieczność ratunkowego zastosowania leczenia trombolitycznego (TBO) w ciągu 48 godzin] wykazała zmniejszenie ww. parametrów o 37 % wartości względnych i o 3,9 % wartości całkowitych w grupie eptyfibatydu (6,6 % zdarzeń w stosunku do 10,5 %, $p = 0,0015$). Uzyskane wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego, po zabiegu PCI, przypisywane były głównie wczesnej redukcji zwiększonej aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego (80 pacjentów z 92, u których wystąpił zawał serca w grupie placebo w stosunku do 47 pacjentów z 56, u których wystąpił zawał serca w grupie eptyfibatydu). Kliniczny związek z oceną aktywności enzymów wskaźnikowych zawału serca jest nadal kontrowersyjny.

Podobne wyniki otrzymywano również dla dwóch drugorzędowych końcowych punktów, ocenianych po 30 dniach: połączenia trzech czynników - zgonu, zawału mięśnia sercowego i potrzeby wykonania pilnej kolejnej rewaskularyzacji oraz najbardziej do połączenia zgonu i zawału serca.

Zmniejszenie częstości występowania punktów końcowych u pacjentów otrzymujących eptyfibatyd nastąpiło we wczesnej fazie leczenia. Nie doszło jednak do zwiększenia korzyści po roku obserwacji.

Wydłużenie czasu krwawienia

Stosowanie eptyfibatydu w postaci bolusa dożylnego i infuzji powoduje nawet 5-krotne wydłużenie czasu krwawienia. Wydłużenie to jest łatwo odwracalne po zaprzestaniu infuzji i czas krwawienia wraca do wartości początkowych po około 6 (2-8) godzinach. Eptyfibatyd podawany w monoterapii nie wywiera wymiernego wpływu na czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT).

Badanie EARLY-ACS

Badanie EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) dotyczyło porównania wczesnego podania eptyfibatydu vs placebo (z odroczonego, warunkowego (ang. delayed provisional) podaniem eptyfibatydu w pracowni hemodynamiki) stosowanego w skojarzeniu z leczeniem przeciwzakrzepowym (kwas acetylosalicylowy, heparyna niefrakcjonowana, biwalirudyna, fondaparynuks lub heparyna drobnocząsteczkowa) u pacjentów wysokiego ryzyka z rozpoznaniem OZW bez uniesienia odcinka ST. Badanie dotyczyło pacjentów kwalifikowanych do inwazyjnej strategii dalszego leczenia w czasie od 12 do 96 godzin po podaniu leku badanego. Możliwe metody postępowania obejmowały leczenie farmakologiczne, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) lub przezskórną interwencję wieńcową (PCI). W odróżnieniu do sposobu dawkowania zarejestrowanego w krajach Unii Europejskiej,

w badaniu stosowano podwójny bolus leku (w odstępie 10 minut) przed rozpoczęciem wlewu dożylnego.

Zastosowane rutynowo, wczesne podanie eptifibatydu w grupie optymalnie leczonych pacjentów wysokiego ryzyka z OZW bez uniesienia odcinka ST, kwalifikowanych do strategii inwazyjnej, nie przyniosło statystycznie istotnego zmniejszenia złożonego punktu końcowego badania (zgon, zawał serca, nawrót niedokrwienia z koniecznością pilnej interwencji, wystąpienie powikłań zakrzepowych podczas PCI – ang. thrombotic bailout) w czasie 96 godzin w porównaniu z postępowaniem, polegającym na odroczone, warunkowym podaniu eptifibatydu (odpowiednio 9,3% vs 10% w obu grupach; iloraz szans OR = 0,92; 95% CI=0,802-1,055; p=0,234). Ciężkie/zagrażające życiu krwawienia wg definicji GUSTO występowały niezbyt często i z porównywalną częstością w obu grupach (0,8%). Umiarkowane nasilone lub ciężkie/zagrażające życiu krwawienia wg definicji GUSTO występowały znamienne częściej w grupie, w której stosowano rutynowe, wczesne podanie eptifibatydu (7,4% vs 5,0% w grupie, w której stosowano odroczone, warunkowe podanie leku; p < 0,001). Podobne różnice stwierdzono w odniesieniu do dużych krwawień definiowanych wg TIMI (118 [2,5%] w grupie, w której stosowano rutynowe, wczesne podanie eptifibatydu vs 83 [1,8%] w grupie, w której stosowano odroczone, warunkowe podanie leku; p=0,016).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej korzyści z rutynowego, wczesnego stosowania eptifibatydu w podgrupach pacjentów leczonych farmakologicznie oraz u pacjentów leczonych zachowawczo w okresie poprzedzającym leczenie zabiegowe (PCI lub CABG).

W przeprowadzonej *post hoc* analizie badania EARLY ACS, stosunek korzyści do ryzyka stosowania zmniejszonej dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest nierozstrzygnięty. Częstość występowania pierwszorzędowych punktów końcowych wynosiła 11,9% u pacjentów, którzy otrzymywali zmniejszoną dawkę (1 mikrogram/kg/min) vs 11,2% u pacjentów, którzy otrzymywali standardową dawkę (2 mikrogramy/kg/min) w przypadku wczesnego, stosowanego rutynowo podawania eptifibatydu (p=0,81). W przypadku odroczonego, warunkowego podawania eptifibatydu, częstości występowania wynosiły 10% vs 11,5% u pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio zredukowaną i standardową dawkę (p=0,61). Duże krwawienia definiowane wg TIMI występowały u 2,7% pacjentów, którzy otrzymali zmniejszoną dawkę (1 mikrogram/kg/min) vs 4,2% pacjentów, którzy otrzymywali standardową dawkę (2 mikrogramy/kg/min) w przypadku wczesnego, stosowanego rutynowo podawania eptifibatydu (p=0,36). W przypadku odroczonego, warunkowego podawania eptifibatydu, częstości występowania dużych krwawień wg TIMI wynosiły 1,4 % vs 2% u pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio zredukowaną i standardową dawkę (p=0,54). Nie odnotowano istotnych różnic występowania ciężkich krwawień wg GUSTO.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka eptyfibatydu jest liniowa i zależna od dawki, po podaniu w postaci bolusa, dawek w zakresie 90 do 250 mikrogramów/kg mc. i przy prędkości infuzji 0,5 do 3,0 mikrogramów/kg mc./min.

Dystrybucja

Podczas infuzji z prędkością 2,0 mikrogramów/kg mc./min średnie stężenie eptyfibatydu w osoczu w stanie równowagi wahało się od 1,5 do 2,2 mikrograma/ml u pacjentów z chorobą wieńcową. Stężenia te są osiągnane szybko, jeśli infuzja jest poprzedzona przez bolus 180 mikrogramów/kg mc.

Metabolizm

Stopień wiązania eptyfibatydu z białkami osocza u ludzi wynosi około 25 %. W tej samej populacji okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2,5 godziny, klirens osoczowy 55 do 80 ml/kg mc./h, a objętość dystrybucji około 185 do 260 ml/kg mc.

Eliminacja

U osób zdrowych wydalanie nerkowe stanowi w przybliżeniu 50 % całkowitego klirensu ustrojowego. Około 50 % wydalane jest w postaci nie zmienionej. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min), klirens eptyfibatydu jest zmniejszony o około 50% i stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym jest w przybliżeniu podwojone.

Nie wykonano badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych. Jednakże, w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych, nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych między eptyfibatydem a następującymi, stosowanymi jednocześnie lekami: amlodypiną, atenololem, atropiną, kaptoprylem, cefazoliną, diazepamem, digoksyną, diltiazemem, difenhydraminą, enalaprylem, fentanyl, furosemidem, heparyną, lidokainą, lizynoprylem, metoprololem, midazolamem, morfiną, azotanami, nifedypiną i warfaryną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności eptyfibatydu objęły podanie jednorazowe i wielokrotne u szczurów, królików i małp, badania wpływu na reprodukcję u szczurów i królików, oraz badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*, działania drażniącego, nadwrażliwości i immunogenności. Nie odnotowano, nieoczekiwanego działania toksycznego dla środka z tym profilem farmakologicznym, a stwierdzone zmiany były przewidywalne na podstawie doświadczenia klinicznego, z krwawieniami jako głównym działaniem niepożądanym. Nie stwierdzono działania genotoksycznego eptyfibatydu.

Badania teratogenności wykonano podając ciągłą dożylną infuzję eptyfibatydu ciężarnym samicom szczura w całkowitych dawkach dobowych nie przekraczających 72 mg/kg mc./dobę (dawka około 4 razy przekraczająca zalecaną maksymalną dawkę dobową u człowieka, w przeliczeniu na powierzchnię ciała) i ciężarnym samicom królika w całkowitych dawkach dobowych nieprzekraczających 36 mg/kg mc./dobę (dawka około 4 razy przekraczająca zalecaną maksymalną dawkę dobową u człowieka w przeliczeniu na powierzchnię ciała). W badaniach nie stwierdzono dowodów zaburzenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód spowodowanego przez eptyfibatydu.

Brak jest badań wpływu eptyfibatydu na reprodukcję u gatunków zwierząt, u których profil działania farmakologicznego jest podobny do występującego u człowieka. Z tego względu badania te nie są właściwe do oceny toksycznego wpływu eptyfibatydu na funkcje rozrodcze (patrz punkt 4.6).

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego eptyfibatydu w badaniach długoterminowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Eptifibatide Accord wykazuje niezgodność z furosemidem.

Ze względu na brak badań, dotyczących niezgodności farmaceutycznych, produktu Eptifibatide Accord nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, 100 ml, ze szkła typu I, zamykana korkiem z gumy butylowej i zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem z wieczkiem typu flip-off.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Testy na zgodność fizyczną i chemiczną wskazują, że produkt Eptifibatide Accord może być podawany przez to samo włączenie dożylnie z siarczanem atropiny, dobutaminą, heparyną, lidokainą, meperydyną, metoprololem, midazolamem, morfiną, nitrogliceryną, tkankowym aktywatorem plazminogenu lub werapamilem. Eptifibatide Accord wykazuje zgodność chemiczną i fizyczną z 0,9 % roztworem chlorku sodu do infuzji i roztworem 5 % glukozy w Normosolu R, z lub bez chlorku potasu do 92 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 20–25°C. Należy zapoznać się ze szczegółowymi informacjami na temat składu produktu Normosol R, zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Przed podaniem należy sprawdzić zawartość fiołki. Nie należy stosować produktu w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek cząstek stałych lub odbarwienia. Zabezpieczanie produktu Eptifibatide Accord przed światłem podczas podawania nie jest konieczne.

Nie zużyty po otwarciu fiołki produkt leczniczy należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1065/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 styczeń 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2020 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.04.2022

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>