

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 0,75 mg eptifibatid.

Et hætteglas med 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 75 mg eptifibatid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 172 mg (7,5 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eptifibatide Accord er beregnet til anvendelse sammen med acetylsalicylsyre og ufraktioneret heparin.

Eptifibatide Accord er indiceret til forebyggelse af tidligt opstående myokardieinfarkt hos voksne med ustabil angina eller non-Q-tak-myokardieinfarkt med det sidste anfald af brystmerter inden for 24 timer og med elektrokardiogram (ekg)-ændringer og/eller forhøjede hjerteenzymer.

De patienter, som mest sandsynligt vil have gavn af Eptifibatide Accord-behandling, er de, som har høj risiko for at udvikle myokardieinfarkt inden for de første 3–4 dage, efter at de akutte anginasymptomer debuterede inklusive fx de patienter, som med stor sandsynlighed skal have foretaget en tidlig PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastik) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dette produkt er udelukkende beregnet til hospitalsbrug. Produktet bør administreres af speciallæger med erfaring i behandling af akutte koronarsyndromer.

Eptifibatide Accord infusionsvæske, opløsning skal anvendes i forening med Eptifibatide Accord injektionsvæske, opløsning.

Samtidig administration af heparin anbefales, medmindre det er kontraindiceret, som ved anamnese med trombocytopeni i forbindelse med anvendelse af heparin (se ”Heparin-indgift” pkt. 4.4).

Eptifibatide Accord er også beregnet til anvendelse samtidig med acetylsalicylsyre, idet dette er en del af standardbehandlingen af patienter med akutte koronarsyndromer, medmindre anvendelse er kontraindiceret.

Dosering

Voksne (≥ 18 år) med ustabil angina (UA) eller non-Q-tak-myokardieinfarkt (NQMI)

Den anbefalede dosering er intravenøs bolus på 180 mikrogram/kg indgivet snarest muligt, efter diagnosen er stillet, efterfulgt af kontinuerlig infusion af 2 mikrogram/kg/minut i op til 72 timer indtil

påbegyndelse af koronararterie bypass-kirurgi (CABG) eller indtil udskrivning fra hospitalet (hvad, der forekommer først). Hvis der foretages perkutan koronarintervention (PCI) under behandling med eptifibatid, skal infusionen fortsættes i 20-24 timer efter PCI med en samlet maksimal behandlingsvarighed på 96 timer.

Akut eller semi-elektiv kirurgi

Hvis patienten har behov for akut eller øjeblikkelig hjertekirurgi under behandlingen med eptifibatid, så afslut straks infusionen. Hvis patienten behøver semi-elektiv kirurgi, så stop infusionen med eptifibatid på et passende tidspunkt for at give tid til, at trombocytfunktionen kan vende tilbage til den normale.

Leverinsufficiens

Erfaringer med patienter med leverinsufficiens er meget begrænsede. Indgives forsigtigt til patienter med leverinsufficiens, hos hvem koagulationen kan være påvirket (se pkt. 4.3, protrombintid). Kontraindiceret hos patienter med klinisk signifikant leverinsufficiens.

Nyreinsufficiens

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/minut) skal der gives en intravenøs bolusinjektion på 180 mikrogram/kg efterfulgt af 1 mikrogram/kg/minut i kontinuerlig infusion i resten af behandlingsperioden. Denne anbefaling er baseret på farmakodynamiske og farmakokinetiske data. Den tilgængelige kliniske dokumentation kan dog ikke stadfæste, at denne dosisjustering resulterer i en vedvarende fordel (se pkt. 5.1). Anvendelse hos patienter med mere alvorlig nyreinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eptifibatid hos børn under 18 år er ikke blevet fastslået på grund af manglende data.

Administration

Intravenøs brug.

Se pkt. 6.6 for instruktioner vedrørende fortynding af lægemidlet før administration.

4.3 Kontraindikationer

Eptifibatide Accord må ikke anvendes til behandling af patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tegn på gastrointestinal blødning, kraftig genital/urinal blødning eller anden aktiv abnorm blødning inden for de sidste 30 dage før behandling
- anamnese med apopleksi inden for 30 dage eller en hvilket som helst tidligere hjerneblødning
- tidligere kendt sygdom inden for kraniet (neoplasi, arterio-venøs misdannelse, aneurisme)
- større operation eller alvorligt traume inden for de seneste 6 uger
- anamnese med blødningstendens
- trombocytopeni (< 100.000 celler/ mm^3)
- protrombintid $> 1,2$ gange kontrol eller International Normaliseret Ratio (INR) $\geq 2,0$
- svær hypertension (systolisk blodtryk > 200 mm Hg eller diastolisk blodtryk > 110 mm Hg under antihypertensiv behandling)
- svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/minut) eller dialysepatienter
- klinisk signifikant nedsat leverfunktion
- samtidig eller planlagt indgift af en anden parenteral glykoprotein-(GP) IIb/IIIa-hæmmer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning

Eptifibatide Accord er et antitrombotisk stof, der virker ved at hæmme trombocyttaggregationen, og patienten skal derfor observeres omhyggeligt for tegn på blødning under behandling (se pkt. 4.8).

Kvinder, ældre patienter, patienter med lav kropsvægt eller med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/min) kan have en øget blødningsrisiko. Overvåg disse patienter omhyggeligt for blødninger.

En øget risiko for blødning kan også observeres hos patienter, som får tidlig administration af eptifibatid (f.eks. ved diagnosticeringen) sammenlignet med patienter, som får det umiddelbart før PCI, som set i EARLY ACS-forsøget. I modsætning til den godkendte dosering i EU fik alle patienter i dette forsøg en dobbelt bolus før infusionen (se pkt. 5.1).

Blødning er mest almindeligt ved det arterielle indstikssted hos patienter, der gennemgår perkutan arteriel intervention. Alle potentielle blødningssteder (såsom kateterindføringssteder, arterielle, venøse eller kanyle-injektionssteder, operationssteder, gastrointestinale og genitourinære veje) skal observeres omhyggeligt. Andre mulige blødningssteder, såsom det centrale og perifere nervesystem og retroperitoneale steder, skal også kontrolleres nøje.

Da Eptifibatide Accord hæmmer trombocyttaggregationen, skal der udvises forsigtighed, når det anvendes med andre stoffer, der påvirker hæmostasen, inklusive ticlopidin, clopidogrel, trombolytika, orale antikoagulantia, dextranopløsninger, adenosin, sulfapyrazon, prostacyclin, non-steroid antiinflammatoriske stoffer eller dipyramidol (se pkt. 4.5).

Der er ingen erfaringer med eptifibatid og lavmolekylære hepariner.

Der er begrænsede terapeutiske erfaringer med eptifibatid til patienter med generel indikation for trombolytisk behandling (f.eks. akut transmural myokardieinfarkt med nye patologiske Q-takker eller forhøjet ST-segmenter eller venstresidigt ledningsblok i ekg). Eptifibatide Accord bør derfor ikke anvendes i sådanne tilfælde (se pkt. 4.5).

Infusion med Eptifibatide Accord skal afbrydes øjeblikkeligt, hvis der opstår situationer, der kræver trombolytisk behandling, eller hvis patienten skal gennemgå en akut CABG-operation eller har behov for en ballonpumpe i aorta.

Hvis der forekommer alvorlig blødning, der ikke kan kontrolleres med tryk, skal infusionen med Eptifibatide Accord og eventuel ufraktioneret heparin, der gives samtidig, stoppes øjeblikkeligt.

Arterielle procedurer

Under behandling med eptifibatid er der en betydelig stigning i blødningshyppigheden, især i det femorale arterieområde, hvor kateterspidsen indføres. Vær omhyggelig med at sikre, at der kun stikkes gennem den forreste væg af den femorale arterie. Arteriespidsen kan fjernes, når koagulationen er vendt tilbage til det normale, svarende til at aktiveret koagulationstid (ACT) er mindre end 180 sekunder (almindeligvis 2-6 timer efter seponering af heparin). Efter fjernelse af indføringsspidsen skal omhyggelig hæmostase sikres under nøje observation.

Trombocytopeni og immunogenicitet relateret til GP IIb/IIIa-hæmmere

Eptifibatide Accord hæmmer trombocyttaggregationen, men synes ikke at påvirke trombocytternes levedygtighed. I kliniske undersøgelser var forekomsten af trombocytopeni lav og på samme niveau hos de patienter, der fik behandling med eptifibatid, og dem, der fik placebo. Efter markedsføring er der ved administration af eptifibatid observeret trombocytopeni inklusive akut, markant trombocytopeni (se pkt. 4.8).

Mekanismen, hvad enten den er immun- og/eller ikke-immunmedieret, hvormed eptifibatid inducerer trombocytopeni, kendes ikke i detaljer. Det vides dog, at behandling med eptifibatid er associeret med antistoffer, der genkender GP IIb/IIIa, der er optaget af eptifibatid, hvilket peger på en immunmedieret mekanisme. Trombocytopeni, der opstår efter første eksponering for en GP-IIb/IIIa-hæmmer, kan måske forklares ved det faktum, at antistoffer er naturligt til stede hos nogle normale individer.

Da både gentagen eksponering for et stof, der efterligner en GP IIb/IIIa-ligand (såsom abciximab og eptifibatid), og første-gangs-eksponering for en GP IIb/IIIa-hæmmer, kan være associeret med immunmedieret trombocytopeni, er overvågning påkrævet. Trombocytallet skal monitoreres før

behandling, inden for 6 timer under administrationen og efterfølgende mindst en gang daglig og akut ved kliniske tegn på uventet blødningstendens, så længe patienten er i behandling.

Hvis enten trombocytallet falder til $< 100.000/\text{mm}^3$, eller der observeres akut, markant trombocytopeni, skal det straks overvejes at afbryde behandlingen med lægemidler, der vides eller formodes at kunne medføre trombocytopeni, herunder eptifibatid, heparin og clopidogrel. Beslutningen om at foretage trombocyttransfusion bør baseres på en individuel klinisk vurdering.

Der er ingen data for anvendelse af eptifibatid til patienter, der tidligere har fået immunmedieret trombocytopeni som følge af brug af andre parenterale GP IIb/IIIa-hæmmere. Det frarådes derfor at anvende eptifibatid til patienter, som tidligere har fået immunmedieret trombocytopeni som følge af behandling med GP IIb/IIIa-hæmmere, herunder eptifibatid.

Heparin-indgift

Heparin-indgift anbefales, medmindre der er en kontraindikation for dette (som ved anamnese med trombocytopeni i forbindelse med brug af heparin).

UA/NQMI: Til en patient, der vejer ≥ 70 kg, anbefales det at give en bolusdosis på 5.000 enheder efterfulgt af en konstant intravenøs infusion på 1.000 enheder/time. Hvis patienten vejer < 70 kg, anbefales en bolusdosis på 60 enheder/kg, efterfulgt af en infusion på 12 enheder/kg/time. Den aktiverede, partielle tromboplastintid (aPTT) skal følges for at bibeholde en værdi mellem 50 og 70 sekunder. Over 70 sekunder kan der være øget risiko for blødning.

Hvis der skal foretages PCI med udførelse som for UA/NQMI, så hold øje med den aktiverede koagulationstid (ACT) for at bibeholde en værdi mellem 300-350 sekunder. Seponer heparin-indgift, hvis ACT overstiger 300 sekunder. Indgiv ikke heparin, før ACT falder til under 300 sekunder.

Overvågning af laboratorieværdier

Før infusion med Eptifibatide Accord anbefales det, at man foretager følgende laboratorieundersøgelser for at identificere præsisterende hæmostatiske abnormaliteter: Protrombintid (PT) og aPTT, serumkreatinin, trombocytaltal, hæmoglobin og hæmatokritværdier. Hæmoglobin, hæmatokrit og blodpladetallet skal kontrolleres både inden for 6 timer efter behandlingsstart og mindst én gang daglig, derefter under behandling (eller oftere, hvis der er tegn på et mærkbart fald). Hvis blodpladetallet falder til $< 100.000/\text{mm}^3$, er yderligere trombocytællinger påkrævet for at udelukke pseudotrombocytopeni. Seponer ufraktioneret heparin. Mål også ACT hos patienter, der gennemgår PCI.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 172 mg natrium per hætteglas svarende til 8,6 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Warfarin og dipyridamol

Eptifibatid synes ikke at give en øget risiko for større eller mindre blødninger i forbindelse med samtidig brug af warfarin og dipyridamol. Eptifibatid-behandlede patienter, der havde en protrombintid (PT) $> 14,5$ sekunder og fik warfarin samtidig, syntes ikke at have øget risiko for blødning.

Eptifibatid og trombolytiske stoffer

Data er begrænsede for anvendelse af eptifibatid til patienter, der får trombolytiske stoffer. Hverken i et PCI-studie eller i et akut myokardieinfarkt-studie observeredes der konsistente tegn på, at eptifibatid øger risikoen for større og mindre blødninger associeret til vævsplasminogen-aktivator. I et akut myokardieinfarkt-studie syntes eptifibatid at øge risikoen for blødning ved indgift med streptokinase. Kombination af reduceret dosis af tenecteplase og eptifibatid sammenlignet med placebo og eptifibatid øgede signifikant risikoen for både større og mindre blødninger, da de blev administreret samtidig i et akut ST-elevations myokardieinfarkt-studie.

I et akut myokardieinfarkt-studie med 181 patienter blev eptifibatid givet (i regimer med bolusinjektion på op til 180 mikrogram/kg, efterfulgt af infusion på op til 2 mikrogram/kg/minut i op til 72 timer) sammen med streptokinase (1,5 millioner enheder over 60 minutter). Ved de højeste undersøgte infusionshastigheder (1,3 mikrogram/kg/minut og 2,0 mikrogram/kg/minut) var eptifibatid forbundet med en øget hyppighed af blødning og transfusioner sammenlignet med den forekomst, der sås, når streptokinase blev givet alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af eptifibatid hos gravide kvinder.

De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Eptifibatide Accord bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om eptifibatid udskilles i human mælk. Det anbefales at afbryde amningen i behandlingsperioden.

Fertilitet

Der findes ingen data om effekten af lægemiddelstoffet eptifibatid på menneskers fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant, da Eptifibatide Accord kun er beregnet til patienter indlagt på hospital.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkninger hos de patienter, der fik behandling med eptifibatid, var generelt relateret til blødninger eller til kardiovaskulære hændelser, der forekommer hyppigt hos denne patientpopulation.

Kliniske undersøgelser

Datakilder anvendt til at bestemme hyppighed af bivirkninger inkluderede to kliniske fase III undersøgelser (PURSUIT og ESPRIT). Disse undersøgelser er beskrevet kort nedenfor.

PURSUIT: Dette var en randomiseret, dobbeltblindet vurdering af virkning og sikkerhed af eptifibatid *versus* placebo til at reducere mortalitet og myokardie(re)infarkt hos patienter med ustabil angina eller non-Q-tak-myokardieinfarkt.

ESPRIT: Dette var en dobbeltblindet, multicenter, randomiseret, parallelgruppe, placebokontrolleret undersøgelse, hvor virkning og sikkerhed af behandling med eptifibatid blev vurderet hos patienter, hvor perkutan koronarintervention (PCI) med intrakoronar stent var planlagt.

I PURSUIT blev blødningshændelser og ikke-blødningshændelser samlet fra hospitalsudskrivelse og indtil kontrol 30 dage efter. I ESPRIT blev blødningshændelser rapporteret ved 48 timer og ikke-blødningshændelser ved 30 dage. Mens Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) study group kriterierne blev anvendt til klassifikation af incidensen af større og mindre blødninger i både PURSUIT- og ESPRIT-undersøgelsen, blev PURSUIT-data indsamlet inden for 30 dage, hvor ESPRIT-data var begrænset til hændelser inden for 48 timer eller ved udskrivning, afhængigt af hvad der skete først.

Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Disse er absolutte bivirkningsfrekvenser uden hensyntagen til placebofrekvens. Hvis en specifik bivirkning blev rapporteret i både PURSUIT og ESPRIT, blev den højest rapporterede hændelse anvendt til bestemmelse af bivirkningsfrekvensen.

Bemærk at årsagssammenhæng ikke er fastlagt for alle bivirkninger.

Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Blødninger (større og mindre blødninger inklusive femoral arterieindstikssted, CABG-relateret, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakranielt, hæmatemese, hæmaturi, oral/orofaryngeal, hæmoglobin/hæmatokritreduktion og andre).
Ikke almindelig	Trombocytopeni.
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Cerebral iskæmi.
Hjerte	
Almindelig	Hjertestop, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi, hjerterinsufficiens, atrioventrikulært blok, atrieflimren.
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Shock, hypotension, flebitis.

Hjertestop, hjerterinsufficiens, atrieflimren, hypotension og shock, som er almindeligt rapporterede hændelser fra PURSUIT-undersøgelsen, var hændelser relateret til den bagvedliggende sygdom.

Administration af eptifibatid er forbundet med en stigning i antallet af større og mindre blødninger, klassificeret efter TIMI study group kriterierne. Ved den anbefalede terapeutiske dosis, som blev anvendt i PURSUIT-undersøgelsen med næsten 11.000 patienter, var blødning den hyppigste komplikation, der forekom under behandling med eptifibatid. De hyppigste blødningskomplikationer var forbundet med invasive hjerteprocedurer (koronararterie bypass-kirurgi (CABG)-relaterede eller ved femoral arterieindstikssted).

Mindre blødninger blev i PURSUIT-undersøgelsen defineret som spontan kraftig hæmaturi, spontan hæmatemese, observeret blodtab med et fald i hæmoglobin på mere end 3 g/dl eller mere end 4 g/dl uden observeret blødningssted. Under behandling med eptifibatid i denne undersøgelse var mindre blødning en meget almindelig komplikation ($> 1/10$ eller 13,1 % for eptifibatid mod 7,6 % for placebo). Blødningshændelser var hyppigere hos patienter, der samtidig fik heparin under gennemførelse af PCI, når ACT oversteg 350 sekunder (se pkt. 4.4, heparin-indgift).

Større blødninger blev i PURSUIT-undersøgelsen defineret som enten en intrakranielt blødning eller et fald i hæmoglobin-koncentrationer på mere end 5 g/dl. Større blødninger var også en meget almindelig komplikation og blev rapporteret hyppigere hos de patienter, der blev behandlet med eptifibatid, end hos dem, der fik placebo i PURSUIT-undersøgelsen ($> 1/10$ eller 10,8 % mod 9,3 %), men det var ikke almindeligt hos størstedelen af de patienter, der ikke gennemgik CABG inden for 30 dage efter inklusion i studiet. Hos patienter, der gennemgik CABG, øgede eptifibatid ikke forekomsten af blødninger sammenlignet med patienter behandlet med placebo. I undergruppen med patienter, der gennemgik PCI, var observation af større blødninger almindelig, hos 9,7 % af de patienter, der blev behandlet med eptifibatid, sammenlignet med 4,7 % af de placebobehandlede patienter.

Forekomsten af svære eller livstruende blødningshændelser med eptifibatid var 1,9 % sammenlignet med 1,1 % med placebo. Behandling med eptifibatid øgede i moderat grad behovet for blodtransfusioner (11,8 % mod 9,3 % for placebo).

Ændringer under behandling med eptifibatid er følger af den kendte farmakologiske virkning, det vil sige hæmning af trombocyttaggregationen. Ændringer i de laboratorieparametre, der associeres med blødninger (som blødningstiden) er således almindelige og forventelige. Hvad angår værdierne for leverfunktionen

(SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubin, alkalisk fosfatase) og værdierne for nyrefunktionen (serumkreatinin, blod-urea-nitrogen), observeredes der ingen tilsyneladende forskelle på de patienter, der blev behandlet med eptifibatid og dem, der fik placebo.

Erfaringer efter markedsføring

Blod og lymfesystem	
Meget sjælden	Letal blødning (størstedelen involverede det centrale og perifere nervesystem: cerebrale eller intrakranielle blødninger), pulmonale blødninger, akut kraftig trombocytopeni, hæmatom.
Immunsystemet	
Meget sjælden	Anafylaktiske reaktioner.
Hud og subkutane væv	
Meget sjælden	Udslæt, reaktioner på indgivelsesstedet såsom urticaria.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering af eptifibatid hos mennesker er yderst begrænset. Der var ingen tegn på svære bivirkninger forbundet med tilfældig indgift af store bolusdoser, hurtig infusion rapporteret som overdosering eller store kumulative doser. I PURSUIT-undersøgelsen var der 9 patienter, som fik bolus- og/eller infusionsdoser, der var mere end dobbelt så store som den anbefalede dosis, eller som blev identificeret af investigator til at have modtaget en overdosering. Der var ingen øget blødning hos nogen af disse patienter, selv om der er indberettet et tilfælde af moderat blødning under en CABG-operation. Helt specifikt fik ingen patienter en hjerneblødning.

En overdosering af eptifibatid kan potentielt resultere i blødninger. På grund af dets korte halveringstid og hurtige clearance kan virkningen af eptifibatid hurtigt stoppes ved at afbryde infusionen. Selv om eptifibatid kan dialyseres, er det usandsynligt, at der skulle opstå behov for dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotisk middel (trombocyt aggregationshæmmere, eksklusive heparin), ATC-kode: B01AC16

Virkningsmekanisme

Eptifibatid, et syntetisk cykisk heptapeptid indeholdende seks aminosyrer, som omfatter et cysteinamid og en merkaptopropionyl-rest (desaminocysteinyl-), er en trombocyt aggregationshæmmer i klassen RGD(arginin-glycin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid hæmmer trombocyt aggregationen reversibelt ved at forebygge bindingen af fibrinogen, von-Willebrand faktor og andre adhæsive ligander til glykoprotein (GP) IIb/IIIa-receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Eptifibatid hæmmer trombocyt aggregationen på en dosis- og koncentrationsafhængig måde, som demonstreret ved *ex vivo* trombocyt aggregation ved anvendelse af adenosindiphosphat (ADP) og andre agonister for induktion af pladeaggregation. Virkningen af eptifibatid ses øjeblikkeligt efter indgift af en 180 mikrogram/kg intravenøs bolus. Ved efterfølgende 2,0 mikrogram/kg/minut kontinuerlig infusion

giver dette regimen en > 80 % hæmning af ADP-induceret *ex vivo* trombocyttaggregation, ved fysiologiske calciumkoncentrationer, hos mere end 80 % af patienterne.

Trombocythæmningen var hurtig reversibel med en genetablering af blodpladefunktionen mod udgangsværdien (> 50 % pladeaggregation) 4 timer efter afbrydelse af en kontinuerlig infusion på 2,0 mikrogram/kg/minut. Målinger af ADP-induceret *ex vivo* trombocyttaggregation ved fysiologiske calciumkoncentrationer (D-phenylalanyl-L-prolyl-L-arginin chloromethyl keton antikoagulant) hos patienter med ustabil angina og non-Q-tak-myokardieinfarkt viste en koncentrationsafhængig hæmning med en IC₅₀ (50 % hæmmende koncentration) på omkring 550 ng/ml og en IC₈₀ (80 % hæmmende koncentration) på omkring 1.100 ng/ml.

Der foreligger begrænsede data om trombocythæmning hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-50 ml/min) blev der opnået en hæmning på 100 % 24 timer efter administration af 2 mikrogram/kg/min. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) blev der opnået en hæmning på 80 % hos over 80 % af patienterne 24 timer efter administration af 1 mikrogram/kg/min.

Klinisk virkning og sikkerhed

PURSUIT-undersøgelsen

Den grundlæggende kliniske undersøgelse ved ustabil angina (UA)/non-Q-tak-myokardieinfarkt (NQMI) var PURSUIT. Denne undersøgelse var en 726-centre, 27-lande, dobbeltblind, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af 10.948 patienter, der havde UA eller NQMI. Patienterne kunne kun inkluderes, hvis de havde haft hjerteiskæmi i hvile (≥ 10 minutter) inden for de sidste 24 timer og havde:

- enten ST-segmentændringer: ST-depression > 0,5 mm i mindre end 30 minutter eller vedvarende ST-forhøjelse > 0,5 mm, der ikke krævede reperfusionsbehandling eller trombolytiske midler, T-takinversion (> 1 mm)
- eller forhøjet CK-MB.

Patienterne blev randomiseret til enten placebo, eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus efterfulgt af en 2,0 mikrogram/kg/minut infusion (180/2,0) eller eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus efterfulgt af en 1,3 mikrogram/kg/minut infusion (180/1,3).

Infusionen fortsatte indtil udskrivning fra hospitalet, indtil tidspunkt for koronararterie bypass-kirurgi (CABG) eller i op til 72 timer, efter hvad der forekom først. Ved PCI fortsatte infusionen med eptifibatid i 24 timer efter proceduren med en infusionsvarighed på op til 96 timer.

Gruppen 180/1,3 blev stoppet efter en interimanalyse, som tidligere anført i protokollen, da de to aktive behandlingsarme syntes at have samme blødningsfrekvens.

Patienterne blev behandlet efter sædvanlige standarder på undersøgelsesstedet. Hyppigheden af angiografi, PCI og CABG var derfor meget forskellig fra sted til sted og fra land til land. 13 % af patienterne i PURSUIT blev behandlet med PCI under infusionen med eptifibatid, heraf fik cirka 50 % intrakoronare stents, og 87 % blev behandlet medicinsk (uden PCI under infusionen med eptifibatid).

De fleste patienter fik acetylsalicylsyre (75-325 mg en gang daglig).

Ufraktioneret heparin blev indgivet intravenøst eller subkutant efter lægens skøn, oftest som en intravenøs bolus på 5.000 enheder efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 1.000 enheder/time. Et mål for aPTT på 50-70 sekunder blev anbefalet. I alt 1.250 patienter gennemgik PCI inden for 72 timer efter randomisering, og de modtog da intravenøs ufraktioneret heparin for at vedligeholde en aktiveret koagulationstid (ACT) på 300-350 sekunder.

Det primære endepunkt for undersøgelsen var død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt (MI) (vurderet af en blindet sikkerhedskomite (CEC)) inden for 30 dage efter randomisering. Komponenten MI kunne defineres som asymptomatisk med enzymatisk stigning i CK-MB eller ny Q-tak.

Sammenlignet med placebo reducerede eptifibatid indgivet som 180/2,0 signifikant hyppigheden af primære endepunkts-hændelser (Tabel 1); dette svarer til 15 undgåede hændelser per 1.000 patienter behandlet:

Tabel 1: Hyppigheden af dødsfald/CEC-vurderede MI ("Behandlet som randomiseret" population)

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

a: Pearsons chi-square-test af forskellen mellem placebo og eptifibatid.

Resultaterne af det primære endepunkt blev hovedsageligt tillagt forekomsten af myokardieinfarkt. Reduktionen i hyppigheden af endepunkts-hændelser hos patienter, som fik eptifibatid, optrådte tidligt i behandlingsforløbet (inden for de første 72-96 timer). Denne reduktion blev vedligeholdt i 6 måneder uden nogen signifikant virkning på mortaliteten.

De patienter, som med størst sandsynlighed vil have gavn af behandling med eptifibatid, er dem med høj risiko for at udvikle myokardieinfarkt inden for de første 3-4 dage efter debut af den akutte angina. Ifølge epidemiologiske fund er en højere hyppighed af kardiovaskulære hændelser knyttet til visse indikatorer, fx:

- alder
- øget puls eller blodtryk
- vedvarende eller tilbagevendende iskæmiske hjertesmerter
- udtalte ekg-forandringer (især ST-segmentanomalier)
- forhøjede hjerteenzymmer eller markører (fx CK-MB, troponiner) og
- hjerteinsufficiens

PURSUIT blev udført på et tidspunkt, hvor standardbehandlingen til patienter med akutte koronarsyndromer var anderledes, end den er nu, både hvad angår brugen af trombocyt-ADP-receptor-antagonister (P2Y12-antagonister) og den rutinemæssige brug af intrakoronare stents.

ESPRIT-undersøgelsen

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatid Therapy: Forstærket supprimering af blodpladereceptor IIb/IIIa med behandling med eptifibatid) var en dobbeltblind, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse (n=2.064) af ikke akut PCI med intrakoronar stent.

Alle patienter fik standardbehandling og blev randomiseret til enten placebo eller eptifibatid (2 bolus-doser på 180 mikrogram/kg og en kontinuerlig infusion indtil udskrivelse fra hospitalet eller højst 18-24 timer).

Den første bolus og infusionen blev startet samtidigt, umiddelbart før PCI-proceduren og blev efterfulgt af en yderligere bolus 10 minutter efter den første. Infusionshastigheden var 2,0 mikrogram/kg/minut til patienter med serumkreatinin \leq 175 mikromol/l eller 1,0 mikrogram/kg/minut ved serumkreatinin $>$ 175 op til 350 mikromol/l.

I armen med eptifibatid i undersøgelsen fik næsten alle patienter acetylsalicylsyre (99,7 %), og 98,1 % fik thienopyridin (clopidogrel hos 95,4 % og ticlopidin hos 2,7 %). På dagen for PCI, før kateterindføringen, fik 53,2 % et thienopyridin (clopidogrel 52,7 %; ticlopidin 0,5 %) – oftest som en høj initialdosis (300 mg eller mere). Placeboarmen var tilsvarende (acetylsalicylsyre 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidin 2,6 %).

ESPRIT-undersøgelsen anvendte et simplificeret heparin-regimen under PCI, som bestod af en initial bolus på 60 enheder/kg, med en målsætning for ACT på 200-300 sekunder. Undersøgelsens primære effektmål var død (D), MI, akut revaskularisering af arterien (UTVR), og akut antitrombotisk reddende behandling med GP IIb/IIIa inhibitor (RT) inden for 48 timer efter randomiseringen.

MI blev påvist ved CK-MB-laboratorieundersøgelseskriterier. For denne diagnose skulle der inden for 24 timer efter den registrerede PCI-procedure være mindst to CK-MB-værdier $\geq 3 \times$ den øvre grænse af normalområdet. Bekræftelse fra den blinde sikkerhedskomite var således ikke påkrævet. MI kunne også rapporteres efter bedømmelse fra den blinde sikkerhedskomite af en investigator-rapport.

Den primære effektmålsanalyse [firesidet sammensætning af død, MI, akut revaskularisering af arterien (UTVR) og trombolytisk redningsaktion (TBO) efter 48 timer] viste 37 % relativ og 3,9 % absolut reduktion i eptifibatid-gruppen (6,6 % hændelser imod 10,5 %, $p = 0,0015$). Resultaterne af det primære effektmål var hovedsageligt kendetegnet ved reduktion i forekomsten af enzymatisk MI, identificeret som forekomsten af tidlig forøgelse af kardielle enzymer efter PCI (80 ud af 92 myokardieinfarkter i placebogruppen over for 47 ud af 56 i eptifibatid-gruppen). Den kliniske relevans af sådanne enzymatiske myokardieinfarkter er stadig kontroversiel.

Lignende resultater blev også opnået for de 2 sekundære effektmål vurderet efter 30 dage: en tresidet sammensætning af død, MI og UTVR, og den stærkere kombination af død og MI.

Reduktionen i forekomsten af effektmålshændelser hos patienter, der modtog eptifibatid, viste sig tidligt i behandlingen. Der var ikke yderligere effekt derefter i op til 1 år.

Forlænget blødningstid

Indgift af eptifibatid ved intravenøs bolus og infusion forårsager op til 5 gange stigning i blødningstiden. Denne stigning er hurtig reversibel efter seponering af infusionen, og blødningstiden vender tilbage til udgangsværdien inden for cirka 6 (2-8) timer. Eptifibatid, indgivet alene, har ingen målelig effekt på protrombintiden (PT) eller aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT).

EARLY ACS-forsøget

EARLY ACS (Tidlig IIb/IIIa-hæmning af glykoprotein ved akut koronarsyndrom uden ST-elevation) var et studie med tidlig rutinemæssig eptifibatid *versus* placebo (med forsinket provisorisk brug af eptifibatid i kateterisationslaboratoriet) brugt i kombination med antitrombocytbehandlinger (acetylsalicylsyre, ufraktioneret heparin, bivalirudin, fondaparinux eller lavmolekylært heparin) hos personer med akut koronarsyndrom uden ST-elevation i højrisikogruppe. Patienterne skulle gennemgå yderligere invasiv behandling efter at have fået forsøgsmedicinen i 12-96 timer. Patienterne kunne behandles medicinsk, fortsætte til koronar bypassoperation (CABG) eller gennemgå perkutan koronar-intervention (PCI). I modsætning til den godkendte dosering i EU blev der i forsøget brugt en dobbelt bolus af forsøgsmedicinen (med 10 minutters mellemrum) inden infusionen.

Tidlig rutinemæssig eptifibatid hos denne optimalt behandlede population med akut koronarsyndrom uden ST-elevation i højrisikogruppe, som blev behandlet med invasiv strategi, resulterede ikke i en statistisk signifikant reduktion i det sammensatte primære endepunkt (dødsrate, MI, RI-UR og TBO inden for 96 timer) sammenlignet med et regimen med forsinket provisorisk eptifibatid (9,3 % hos patienter med tidlig eptifibatid i forhold til 10,0 % hos patienter, der blev allokeret til forsinket provisorisk eptifibatid; odds ratio = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). GUSTO svær/livstruende blødning var ikke almindelig og sammenlignelig i de to behandlingsgrupper (0,8 %). GUSTO moderat eller svær/livstruende blødning forekom signifikant hyppigere ved tidlig rutinemæssig eptifibatid (7,4 % i forhold til 5,0 % i gruppen med forsinket provisorisk eptifibatid; $p < 0,001$). Tilsvarende forskelle blev konstateret for TIMI major blødning (118 [2,5 %] ved tidlig rutinemæssig brug i forhold til 83 [1,8 %] ved forsinket provisorisk brug; $p=0,016$).

Der blev ikke påvist statistisk signifikant fordel ved tidlig rutinemæssig eptifibatid-strategi i den subgruppe af patienter, som blev behandlet medicinsk eller i perioderne med medicinsk behandling inden PCI eller CABG.

En post hoc-analyse af EARLY ACS-forsøget var inkonklusiv, hvad angår risiciene i forhold til fordelene ved dosisreduktion hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Ved administration af tidlig rutinemæssig eptifibatid ($p = 0,81$) var hændelsesraten for det primære endepunkt henholdsvis 11,9 % hos de patienter, der fik en nedsat dosis (1 mikrogram/kg/min.), sammenlignet med 11,2 % hos

de patienter, der fik standarddosis (2 mikrogram /kg/min.). Ved forsinket provisorisk eptifibatid var hændelsesraterne 10 % *versus* 11,5 % hos patienter, der fik henholdsvis en nedsat dosis og standarddosis ($p = 0,61$). Der forekom TIMI major blødning hos 2,7 % af de patienter, der fik nedsat dosis (1 mikrogram /kg/min.), sammenlignet med hos 4,2 % af de patienter, der fik standarddosis (2 mikrogram /kg/min.), når eptifibatid blev administreret på den tidlige rutinemæssige måde ($p = 0,36$). Ved forsinket provisorisk eptifibatid var hyppigheden af TIMI major blødning 1,4 % *versus* 2,0 % hos patienter, der fik henholdsvis en nedsat dosis og standarddosis ($p = 0,54$). Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde forskelle i hyppigheden af svære blødninger i henhold til GUSTO.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eptifibatids farmakokinetik er lineær og dosisproportional for bolusdoser i området fra 90 til 250 mikrogram/kg og infusionshastigheder fra 0,5 til 3,0 mikrogram/kg/minut.

Fordeling

Ved en 2,0 mikrogram/kg/minut infusion opnås gennemsnitlige steady-state eptifibatid-plasmakoncentrationer fra 1,5 til 2,2 mikrogram/ml hos patienter med koronararteriesygdom. De nævnte plasmakoncentrationer opnås hurtigt, når infusionen forudgås af en 180 mikrogram/kg bolusinjektion.

Biotransformation

Graden af eptifibatid-binding til humant plasmaprotein er omkring 25 %. I samme population er plasmaeliminationshalveringstiden cirka 2,5 timer, plasmaclearance 55 til 80 ml/kg/time og fordelingsvolumen cirka 185 til 260 ml/kg.

Elimination

Hos raske personer udgjorde den renale udskillelse cirka 50 % af den totale udskillelse fra kroppen, cirka 50 % af den udskilte mængde udskilles uomdannet. Hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/minut) er clearance reduceret med cirka 50 % og steady-state plasmaværdier omtrent fordoblet.

Der er ikke blevet udført nogen egentlige farmakokinetiske interaktionsundersøgelser. I en populationsfarmakokinetisk undersøgelse var der imidlertid ingen tegn på farmakokinetisk interaktion mellem eptifibatid og følgende samtidigt indgivne præparater: amlodipin, atenolol, atropin, captopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, diphenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidocain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin og warfarin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiundersøgelser udført med eptifibatid omfatter undersøgelser med gentagne doser hos rotter, kaniner og aber, reproduktionsundersøgelser hos rotter og kaniner, *in vitro* og *in vivo* genetiske toksicitetsundersøgelser og irritations-, overfølsomheds- og antigenicitetsundersøgelser. Ingen uventede toksiske virkninger for et stof med denne farmakologiske profil blev observeret, og fundene var prediktive for klinisk erfaring med blødningshændelser som værende den hovedsagelige bivirkning. Ingen genotoksiske virkninger blev observeret med eptifibatid.

Teratologiske undersøgelser er udført med kontinuerlig intravenøs infusion af eptifibatid til drægtige rotter med totale daglige doser på op til 72 mg/kg/dag (omkring 4 gange den anbefalede maksimale humane dosis baseret på legemsoverfladeareal), og til drægtige kaniner med totale daglige doser på op til 36 mg/kg/dag (omkring 4 gange den anbefalede maksimale humane dosis baseret på legemsoverfladeareal). Disse undersøgelser viste ingen tegn på forringet fertilitet eller fosterskade på grund af eptifibatid. Reproduktionsundersøgelser på dyr, hvor eptifibatid viser en lignende farmakologisk aktivitet som hos mennesker, findes ikke. Ovennævnte undersøgelser er således ikke velegnede til at vurdere toksiciteten af eptifibatid på reproduktionsfunktionen (se pkt 4.6).

Det karcinogene potentiale for eptifibatid er ikke blevet vurderet i langtidsundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Eptifibatide Accord er ikke forlideligt med furosemid.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må Eptifibatide Accord ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et 100 ml Type I glas hætteglas, lukket med en butylgummiprop og forseglet med "flip-off"-aluminiumforsegling.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Fysiske og kemiske forlidelighedsforsøg indikerer, at Eptifibatide Accord kan indgives via en intravenøs linje med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidocain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglycerin, vævs plasminogen aktivator eller verapamil. Eptifibatide Accord er kemisk og fysisk forlideligt med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske og med glucose 5 % i Normosol R med eller uden kaliumchlorid i op til 92 timer, når det opbevares ved 20-25 °C. Se produktresumé for Normosol R for detaljer om sammensætning.

Før anvendelsen inspiceres indholdet i hætteglasset. Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller misfarvning. Det er ikke nødvendigt at beskytte Eptifibatide Accord-opløsning mod lys under selve indgivelsen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1065/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. januar 2016

Dato for seneste fornyelse: 30. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 2 mg/ml eptifibatid.

Et hætteglas med 10 ml opløsning indeholder 20 mg eptifibatid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 34,5 mg (1,5 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eptifibatide Accord er beregnet til anvendelse sammen med acetylsalicylsyre og ufraktioneret heparin.

Eptifibatide Accord er indiceret til forebyggelse af tidligt opstående myokardieinfarkt hos voksne med ustabil angina eller non-Q-tak-myokardieinfarkt med det sidste anfald af brystsmerter inden for 24 timer og med elektrokardiogram (ekg)-ændringer og/eller forhøjede hjerteenzymer.

De patienter, som mest sandsynligt vil have gavn af Eptifibatide Accord-behandling, er de, som har høj risiko for at udvikle myokardieinfarkt inden for de første 3–4 dage, efter at de akutte anginasymptomer debuterede inklusive fx de patienter, som med stor sandsynlighed skal have foretaget en tidlig PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastik) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dette produkt er udelukkende beregnet til hospitalsbrug. Produktet bør administreres af speciallæger med erfaring i behandling af akutte koronarsyndromer.

Eptifibatide Accord infusionsvæske, opløsning skal anvendes i forening med Eptifibatide Accord injektionsvæske, opløsning.

Samtidig administration af heparin anbefales, medmindre det er kontraindiceret, som ved anamnese med trombocytopeni i forbindelse med anvendelse af heparin (se "Heparin-indgift" pkt. 4.4).

Eptifibatide Accord er også beregnet til anvendelse samtidig med acetylsalicylsyre, idet dette er en del af standardbehandlingen af patienter med akutte koronarsyndromer, medmindre anvendelse er kontraindiceret.

Dosering

Voksne (≥ 18 år) med ustabil angina (UA) eller non-Q-tak-myokardieinfarkt (NQMI)

Den anbefalede dosering er intravenøs bolus på 180 mikrogram/kg indgivet snarest muligt, efter diagnosen er stillet, efterfulgt af kontinuerlig infusion af 2,0 mikrogram/kg/minut i op til 72 timer

indtil påbegyndelse af koronararterie bypass-kirurgi (CABG) eller indtil udskrivning fra hospitalet (hvad, der forekommer først). Hvis der foretages perkutan koronarintervention (PCI) under behandling med eptifibatid, skal infusionen fortsættes i 20-24 timer efter PCI med en samlet maksimal behandlingsvarighed på 96 timer.

Akut eller semi-elektiv kirurgi

Hvis patienten har behov for akut eller øjeblikkelig hjertekirurgi under behandlingen med eptifibatid, så afslut straks infusionen. Hvis patienten behøver semi-elektiv kirurgi, så stop infusionen med eptifibatid på et passende tidspunkt for at give tid til, at trombocytfunktionen kan vende tilbage til den normale.

Leverinsufficiens

Erfaringer med patienter med leverinsufficiens er meget begrænsede. Indgives forsigtigt til patienter med leverinsufficiens, hos hvem koagulationen kan være påvirket (se pkt. 4.3, protrombintid). Kontraindiceret hos patienter med klinisk signifikant leverinsufficiens.

Nyreinsufficiens

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/minut) skal der gives en intravenøs bolusinjektion på 180 mikrogram/kg efterfulgt af 1,0 mikrogram/kg/minut i kontinuerlig infusion i resten af behandlingsperioden. Denne anbefaling er baseret på farmakodynamiske og farmakokinetiske data. Den tilgængelige kliniske dokumentation kan dog ikke stadfæste, at denne dosisjustering resulterer i en vedvarende fordel (se pkt. 5.1). Anvendelse hos patienter med mere alvorlig nyreinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eptifibatid hos børn under 18 år er ikke blevet fastslået på grund af manglende data.

Administration

Intravenøs brug.

Se pkt. 6.6 for instruktioner vedrørende fortynding af lægemidlet før administration.

4.3 Kontraindikationer

Eptifibatide Accord må ikke anvendes til behandling af patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tegn på gastrointestinal blødning, kraftig genital/urinal blødning eller anden aktiv abnorm blødning inden for de sidste 30 dage før behandling
- anamnese med apopleksi inden for 30 dage eller en hvilket som helst tidligere hjerneblødning
- tidligere kendt sygdom inden for kraniet (neoplasi, arterio-venøs misdannelse, aneurisme)
- større operation eller alvorligt traume inden for de seneste 6 uger
- anamnese med blødningstendens
- trombocytopeni (< 100.000 celler/ mm^3)
- protrombintid $> 1,2$ gange kontrol eller International Normaliseret Ratio (INR) $\geq 2,0$
- svær hypertension (systolisk blodtryk > 200 mm Hg eller diastolisk blodtryk > 110 mm Hg under antihypertensiv behandling)
- svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/minut) eller dialysepatienter
- klinisk signifikant nedsat leverfunktion
- samtidig eller planlagt indgift af en anden parenteral glykoprotein-(GP) IIb/IIIa-hæmmer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning

Eptifibatide Accord er et antitrombotisk stof, der virker ved at hæmme trombocyttaggregationen og patienten skal derfor observeres omhyggeligt for tegn på blødning under behandling (se pkt. 4.8).

Kvinder, ældre patienter, patienter med lav kropsvægt eller med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/min) kan have en øget blødningsrisiko. Overvåg disse patienter omhyggeligt for blødninger.

En øget risiko for blødning kan også observeres hos patienter, som får tidlig administration af eptifibatid (f.eks. ved diagnosticeringen) sammenlignet med patienter, som får det umiddelbart før PCI, som set i EARLY ACS-forsøget. I modsætning til den godkendte dosering i EU fik alle patienter i dette forsøg en dobbelt bolus før infusionen (se pkt. 5.1).

Blødning er mest almindeligt ved det arterielle indstikssted hos patienter, der gennemgår perkutan arteriel intervention. Alle potentielle blødningssteder, såsom kateterindføringssteder, arterielle, venøse eller kanyle-injektionssteder, operationssteder, gastrointestinale og genitourinære veje, skal observeres omhyggeligt. Andre mulige blødningssteder, såsom det centrale og perifere nervesystem og retroperitoneale steder, skal også kontrolleres nøje.

Da Eptifibatide Accord hæmmer trombocyttaggregationen, skal der udvises forsigtighed, når det anvendes med andre stoffer, der påvirker hæmostasen, inklusive ticlopidin, clopidogrel, trombolytika, orale antikoagulantia, dextranopløsninger, adenosin, sulfapyrazon, prostacyclin, non-steroid antiinflammatoriske stoffer, eller dipyramidol (se pkt. 4.5).

Der er ingen erfaringer med eptifibatid og lavmolekylære hepariner.

Der er begrænsede terapeutiske erfaringer med eptifibatid til patienter med generel indikation for trombolytisk behandling (f.eks. akut transmural myokardieinfarkt med nye patologiske Q-takker eller forhøjet ST-segmenter eller venstresidigt ledningsblok i ekg). Eptifibatide Accord bør derfor ikke anvendes i sådanne tilfælde (se pkt. 4.5).

Infusion med Eptifibatide Accord skal afbrydes øjeblikkeligt, hvis der opstår situationer, der kræver trombolytisk behandling, eller hvis patienten skal gennemgå en akut CABG-operation eller har behov for en ballonpumpe i aorta.

Hvis der forekommer alvorlig blødning, der ikke kan kontrolleres med tryk, skal infusionen med Eptifibatide Accord og eventuel ufraktioneret heparin, der gives samtidig, stoppes øjeblikkeligt.

Arterielle procedurer

Under behandling med eptifibatid er der en betydelig stigning i blødningshyppigheden, især i det femorale arterieområde, hvor kateterspidsen indføres. Vær omhyggelig med at sikre, at der kun stikkes gennem den forreste væg af den femorale arterie. Arteriespidsen kan fjernes, når koagulationen er vendt tilbage til det normale, svarende til at aktiveret koagulationstid (ACT) er mindre end 180 sekunder (almindeligvis 2-6 timer efter seponering af heparin). Efter fjernelse af indføringsspidsen skal omhyggelig hæmostase sikres under nøje observation.

Trombocytopeni og immunogenicitet relateret til GP IIb/IIIa-hæmmere

Eptifibatide Accord hæmmer trombocyttaggregationen, men synes ikke at påvirke trombocytternes levedygtighed. I kliniske undersøgelser var forekomsten af trombocytopeni lav og på samme niveau hos de patienter, der fik behandling med eptifibatid, og dem, der fik placebo. Efter markedsføring er der ved administration af eptifibatid observeret trombocytopeni inklusive akut, markant trombocytopeni (se pkt. 4.8).

Mekanismen, hvad enten den er immun- og/eller ikke-immunmedieret, hvormed eptifibatid inducerer trombocytopeni, kendes ikke i detaljer. Det vides dog, at behandling med eptifibatid er associeret med antistoffer, der genkender GP IIb/IIIa, der er optaget af eptifibatid, hvilket peger på en immunmedieret mekanisme. Trombocytopeni, der opstår efter første eksponering for en GP-IIb/IIIa-hæmmer, kan måske forklares ved det faktum, at antistoffer er naturligt til stede hos nogle normale individer.

Da både gentagen eksponering for et stof, der efterligner en GP IIb/IIIa-ligand (såsom abciximab og eptifibatid), og første-gangs-eksponering for en GP IIb/IIIa-hæmmer, kan være associeret med immunmedieret trombocytopeni, er overvågning påkrævet. Trombocytallet skal monitoreres før

behandling, inden for 6 timer under administrationen og efterfølgende mindst en gang daglig og akut ved kliniske tegn på uventet blødningstendens, så længe patienten er i behandling.

Hvis enten trombocytallet falder til $< 100.000/\text{mm}^3$, eller der observeres akut, markant trombocytopeni, skal det straks overvejes at afbryde behandlingen med lægemidler, der vides eller formodes at kunne medføre trombocytopeni, herunder eptifibatid, heparin og clopidogrel. Beslutningen om at foretage trombocyttransfusion bør baseres på en individuel klinisk vurdering.

Der er ingen data for anvendelse af Eptifibatide Accord til patienter, der tidligere har fået immunmedieret trombocytopeni som følge af brug af andre parenterale GP IIb/IIIa-hæmmere. Det frarådes derfor at anvende eptifibatid til patienter, som tidligere har fået immunmedieret trombocytopeni som følge af behandling med GP IIb/IIIa-hæmmere, herunder eptifibatid.

Heparin-indgift

Heparin-indgift anbefales, medmindre der er en kontraindikation for dette (som ved anamnese med trombocytopeni i forbindelse med brug af heparin).

UA/NQMI: Til en patient, der vejer ≥ 70 kg, anbefales det at give en bolusdosis på 5.000 enheder efterfulgt af en konstant intravenøs infusion på 1.000 enheder/time. Hvis patienten vejer < 70 kg, anbefales en bolusdosis på 60 enheder/kg, efterfulgt af en infusion på 12 enheder/kg/time. Den aktiverede, partielle tromboplastintid (aPTT) skal følges for at bibeholde en værdi mellem 50 og 70 sekunder. Over 70 sekunder kan der være øget risiko for blødning.

Hvis der skal foretages PCI med udførelse som for UA/NQMI, så hold øje med den aktiverede koagulationstid (ACT) for at bibeholde en værdi mellem 300-350 sekunder. Seponer heparin-indgift, hvis ACT overstiger 300 sekunder. Indgiv ikke heparin, før ACT falder til under 300 sekunder.

Overvågning af laboratorieværdier

Før infusion med Eptifibatide Accord anbefales det, at man foretager følgende laboratorieundersøgelser for at identificere præeksisterende hæmostatiske abnormaliteter: Protrombintid (PT) og aPTT, serumkreatinin, trombocytaltal, hæmoglobin og hæmatokritværdier. Hæmoglobin, hæmatokrit og blodpladetal skal kontrolleres både inden for 6 timer efter behandlingsstart og mindst én gang daglig, derefter under behandling (eller oftere, hvis der er tegn på et mærkbart fald). Hvis blodpladetallet falder til $< 100.000/\text{mm}^3$, er yderligere trombocytællinger påkrævet for at udelukke pseudotrombocytopeni. Seponer ufraktioneret heparin. Mål også ACT hos patienter, der gennemgår PCI.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 34,5 mg natrium per hætteglas svarende til 1,7 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Warfarin og dipyridamol

Eptifibatid synes ikke at give en øget risiko for større eller mindre blødninger i forbindelse med samtidig brug af warfarin og dipyridamol. Eptifibatid-behandlede patienter, der havde en protrombintid (PT) $> 14,5$ sekunder og fik warfarin samtidig, syntes ikke at have øget risiko for blødning.

Eptifibatid og trombolytiske stoffer

Data er begrænsede for anvendelse af eptifibatid til patienter, der får trombolytiske stoffer. Hverken i et PCI-studie eller i et akut myokardieinfarkt-studie observeredes der konsistente tegn på, at eptifibatid øger risikoen for større og mindre blødninger associeret til vævsplasminogen-aktivator. I et akut myokardieinfarkt-studie syntes eptifibatid at øge risikoen for blødning ved indgift med streptokinase. Kombination af reduceret dosis af tenecteplase og eptifibatid sammenlignet med placebo og eptifibatid øgede signifikant risikoen for både større og mindre blødninger, da de blev administreret samtidig i et akut ST-elevations myokardieinfarkt-studie.

I et akut myokardieinfarkt-studie med 181 patienter blev eptifibatid givet (i regimer med bolusinjektion på op til 180 mikrogram/kg, efterfulgt af infusion på op til 2 mikrogram/kg/minut i op til 72 timer) sammen med streptokinase (1,5 millioner enheder over 60 minutter). Ved de højeste undersøgte infusionshastigheder (1,3 mikrogram/kg/minut og 2,0 mikrogram/kg/minut) var eptifibatid forbundet med en øget hyppighed af blødning og transfusioner sammenlignet med den forekomst, der sås, når streptokinase blev givet alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af eptifibatid hos gravide kvinder.

De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne for graviditetens, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Eptifibatide Accord bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om eptifibatid udskilles i human mælk. Det anbefales at afbryde amningen i behandlingsperioden.

Fertilitet

Der findes ingen data om effekten af lægemiddelstoffet eptifibatid på menneskers fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant, da Eptifibatide Accord kun er beregnet til patienter indlagt på hospital.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkninger hos de patienter, der fik behandling med eptifibatid, var generelt relateret til blødninger eller til kardiovaskulære hændelser, der forekommer hyppigt hos denne patientpopulation.

Kliniske undersøgelser

Datakilder anvendt til at bestemme hyppighed af bivirkninger inkluderede to kliniske fase III undersøgelser (PURSUIT og ESPRIT). Disse undersøgelser er beskrevet kort nedenfor.

PURSUIT: Dette var en randomiseret, dobbeltblindet vurdering af virkning og sikkerhed af eptifibatid *versus* placebo til at reducere mortalitet og myokardie(re)infarkt hos patienter med ustabil angina eller non-Q-tak-myokardieinfarkt.

ESPRIT: Dette var en dobbeltblindet, multicenter, randomiseret, parallelgruppe, placebokontrolleret undersøgelse, hvor virkning og sikkerhed af behandling med eptifibatid blev vurderet hos patienter, hvor perkutan koronarintervention (PCI) med intrakoronar stent var planlagt.

I PURSUIT blev blødningshændelser og ikke-blødningshændelser samlet fra hospitalsudskrivelse og indtil kontrol 30 dage efter. I ESPRIT blev blødningshændelser rapporteret ved 48 timer og ikke-blødningshændelser ved 30 dage. Mens Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) study group kriterierne blev anvendt til klassifikation af incidensen af større og mindre blødninger i både PURSUIT- og ESPRIT-undersøgelsen, blev PURSUIT-data indsamlet inden for 30 dage, hvor ESPRIT-data var begrænset til hændelser inden for 48 timer eller ved udskrivning, afhængig af hvad der skete først.

Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Disse er absolutte bivirkningsfrekvenser uden hensyntagen til placebo-frekvens. Hvis en specifik bivirkning blev rapporteret i både PURSUIT og ESPRIT, blev den højest rapporterede hændelse anvendt til bestemmelse af bivirkningsfrekvensen.

Bemærk at årsagssammenhæng ikke er fastlagt for alle bivirkninger.

Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Blødninger (større og mindre blødninger inklusive femoral arterieindstikssted, CABG-relateret, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakranielt, hæmatemese, hæmaturi, oral/orofaryngeal, hæmoglobin/hæmatokritreduktion og andre).
Ikke almindelig	Trombocytopeni.
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Cerebral iskæmi.
Hjerte	
Almindelig	Hjertestop, ventrikelflimren, ventrikulær takykardi, hjerterinsufficiens, atrioventrikulært blok, atrieflimren.
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Shock, hypotension, flebitis.

Hjertestop, hjerterinsufficiens, atrieflimren, hypotension og shock, som er almindeligt rapporterede hændelser fra PURSUIT undersøgelsen, var hændelser relateret til den bagvedliggende sygdom.

Administration af eptifibatid er forbundet med en stigning i antallet af større og mindre blødninger, klassificeret efter TIMI study group kriterierne. Ved den anbefalede terapeutiske dosis, som blev anvendt i PURSUIT-undersøgelsen med næsten 11.000 patienter, var blødning den hyppigste komplikation, der forekom under behandling med eptifibatid. De hyppigste blødningskomplikationer var forbundet med invasive hjerteprocedurer (koronararterie bypass-kirurgi (CABG)-relaterede eller ved femoral arterieindstikssted).

Mindre blødninger blev i PURSUIT-undersøgelsen defineret som spontan kraftig hæmaturi, spontan hæmatemese, observeret blodtab med et fald i hæmoglobin på mere end 3 g/dl eller mere end 4 g/dl uden observeret blødningssted. Under behandling med eptifibatid i denne undersøgelse var mindre blødning en meget almindelig komplikation ($> 1/10$ eller 13,1 % for eptifibatid mod 7,6 % for placebo). Blødningshændelser var hyppigere hos patienter, der samtidig fik heparin under gennemførelse af PCI, når ACT oversteg 350 sekunder (se pkt. 4.4, heparin-indgift).

Større blødninger blev i PURSUIT-undersøgelsen defineret som enten en intrakranielt blødning eller et fald i hæmoglobin-koncentrationer på mere end 5 g/dl. Større blødninger var også en meget almindelig komplikation og blev rapporteret hyppigere hos de patienter der blev behandlet med eptifibatid end hos dem, der fik placebo i PURSUIT-undersøgelsen ($> 1/10$ eller 10,8 % mod 9,3 %), men det var ikke almindeligt hos størstedelen af de patienter, der ikke gennemgik CABG inden for 30 dage efter inklusion i studiet. Hos patienter, der gennemgik CABG, øgede eptifibatid ikke forekomsten af blødninger sammenlignet med patienter behandlet med placebo. I undergruppen med patienter, der gennemgik PCI var observation af større blødninger almindelig hos 9,7 % af de patienter, der blev behandlet med eptifibatid, sammenlignet med 4,7 % af de placebobehandlede patienter.

Forekomsten af svære eller livstruende blødningshændelser med eptifibatid var 1,9 % sammenlignet med 1,1 % med placebo. Behandling med eptifibatid øgede i moderat grad behovet for blodtransfusioner (11,8 % mod 9,3 % for placebo).

Ændringer under behandling med eptifibatid er følger af den kendte farmakologiske virkning, det vil sige hæmning af trombocyttaggregationen. Ændringer i de laboratorieparametre, der associeres med blødninger

(som blødningstiden) er således almindelige og forventelige. Hvad angår værdierne for leverfunktionen (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubin, alkalisk fosfatase) og værdierne for nyrefunktionen (serumkreatinin, blod-urea-nitrogen), observeredes der ingen tilsyneladende forskelle på de patienter, der blev behandlet med eptifibatid og dem, der fik placebo.

Erfaringer efter markedsføring

Blod og lymfesystem	
Meget sjælden	Letal blødning (størstedelen involverede det centrale og perifere nervesystem: cerebrale eller intrakranielle blødninger), pulmonale blødninger, akut kraftig trombocytopeni, hæmatom.
Immunsystemet	
Meget sjælden	Anafylaktiske reaktioner.
Hud og subkutane væv	
Meget sjælden	Udslæt, reaktioner på indgivelsesstedet såsom urticaria.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering af eptifibatid hos mennesker er yderst begrænset. Der var ingen tegn på svære bivirkninger forbundet med tilfældig indgift af store bolusdoser, hurtig infusion rapporteret som overdosering eller store kumulative doser. I PURSUIT-undersøgelsen var der 9 patienter, som fik bolus- og/eller infusionsdoser, der var mere end dobbelt så store som den anbefalede dosis, eller som blev identificeret af investigator til at have modtaget en overdosering. Der var ingen øget blødning hos nogen af disse patienter, selv om der er indberettet et tilfælde af moderat blødning under en CABG-operation. Helt specifikt fik ingen patienter en hjerneblødning.

En overdosering af eptifibatid kan potentielt resultere i blødninger. På grund af dets korte halveringstid og hurtige clearance kan virkningen af eptifibatid hurtigt stoppes ved at afbryde infusionen. Selv om eptifibatid kan dialyseres, er det usandsynligt, at der skulle opstå behov for dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotisk middel (trombocyttaggregationshæmmere, eksklusive heparin), ATC-kode: B01AC16

Virkningsmekanisme

Eptifibatid, et syntetisk cyklisk heptapeptid indeholdende seks aminosyrer, som omfatter et cysteinamid og en merkaptopropionyl-rest (desaminocysteinyl-), er en trombocyttaggregationshæmmer i klassen RGD(arginin-glycin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid hæmmer trombocyttaggregationen reversibelt ved at forebygge bindingen af fibrinogen, von-Willebrand faktor og andre adhæsive ligander til glykoprotein (GP) IIb/IIIa-receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Eptifibatid hæmmer trombocyttaggregationen på en dosis- og koncentrationsafhængig måde, som demonstreret ved *ex vivo* trombocyttaggregation ved anvendelse af adenosindiphosphat (ADP) og

andre agonister for induktion af pladeaggregation. Virkningen af eptifibatid ses øjeblikkeligt efter indgift af en 180 mikrogram/kg intravenøs bolus. Ved efterfølgende 2,0 mikrogram/kg/minut kontinuerlig infusion giver dette regimen en > 80 % hæmning af ADP-induceret *ex vivo* trombocyttaggregation, ved fysiologiske calciumkoncentrationer, hos mere end 80 % af patienterne.

Trombocythæmningen var hurtig reversibel med en genetablering af blodpladefunktionen mod udgangsværdien (> 50 % pladeaggregation) 4 timer efter afbrydelse af en kontinuerlig infusion på 2,0 mikrogram/kg/minut. Målinger af ADP-induceret *ex vivo* trombocyttaggregation ved fysiologiske calciumkoncentrationer (D-phenylalanyl-L-prolyl-L-arginin chloromethyl keton antikoagulant) hos patienter med ustabil angina og non-Q-tak-myokardieinfarkt viste en koncentrationsafhængig hæmning med en IC₅₀ (50 % hæmmende koncentration) på omkring 550 ng/ml og en IC₈₀ (80 % hæmmende koncentration) på omkring 1.100 ng/ml.

Der foreligger begrænsede data om trombocythæmning hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-50 ml/min) blev der opnået en hæmning på 100 % 24 timer efter administration af 2 mikrogram/kg/min. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) blev der opnået en hæmning på 80 % hos over 80 % af patienterne 24 timer efter administration af 1 mikrogram/kg/min.

Klinisk virkning og sikkerhed

PURSUIT-undersøgelsen

Den grundlæggende kliniske undersøgelse ved ustabil angina (UA)/non-Q-tak-myokardieinfarkt (NQMI) var PURSUIT. Denne undersøgelse var en 726-centre, 27-lande, dobbeltblind, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af 10.948 patienter, der havde UA eller NQMI. Patienterne kunne kun inkluderes, hvis de havde haft hjerteiskæmi i hvile (≥ 10 minutter) inden for de sidste 24 timer og havde:

- enten ST-segmentændringer: ST-depression > 0,5 mm i mindre end 30 minutter eller vedvarende ST-forhøjelse > 0,5 mm, der ikke krævede reperfusionsbehandling eller trombolytiske midler, T-takinversion (> 1 mm)
- eller forhøjet CK-MB.

Patienterne blev randomiseret til enten placebo, eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus efterfulgt af en 2,0 mikrogram/kg/minut infusion (180/2,0) eller eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus efterfulgt af en 1,3 mikrogram/kg/minut infusion (180/1,3).

Infusionen fortsatte indtil udskrivning fra hospitalet, indtil tidspunkt for koronararterie bypass-kirugi (CABG) eller i op til 72 timer, efter hvad der forekom først. Ved PCI fortsatte infusionen med eptifibatid i 24 timer efter proceduren med en infusionsvarighed på op til 96 timer.

Gruppen 180/1,3 blev stoppet efter en interimanalyse, som tidligere anført i protokollen, da de to aktive behandlingsarme syntes at have samme blødningsfrekvens.

Patienterne blev behandlet efter sædvanlige standarder på undersøgelsesstedet. Hyppigheden af angiografi, PCI og CABG var derfor meget forskellig fra sted til sted og fra land til land. 13 % af patienterne i PURSUIT blev behandlet med PCI under infusionen med eptifibatid, heraf fik cirka 50 % intrakoronare stents, og 87 % blev behandlet medicinsk (uden PCI under infusionen med eptifibatid).

De fleste patienter fik acetylsalicylsyre (75-325 mg en gang daglig).

Ufraktioneret heparin blev indgivet intravenøst eller subkutant efter lægens skøn, oftest som en intravenøs bolus på 5.000 enheder efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 1.000 enheder/time. Et mål for aPTT på 50-70 sekunder blev anbefalet. I alt 1.250 patienter gennemgik PCI inden for 72 timer efter randomisering, og de modtog da intravenøs ufraktioneret heparin for at vedligeholde en aktiveret koagulationstid (ACT) på 300-350 sekunder.

Det primære endepunkt for undersøgelsen var død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt (MI) (vurderet af en blindet sikkerhedskomite (CEC)) inden for 30 dage efter randomisering. Komponenten MI kunne defineres som asymptomatisk med enzymatisk stigning i CK-MB eller ny Q-tak.

Sammenlignet med placebo reducerede eptifibatid indgivet som 180/2,0 signifikant hyppigheden af primære endepunkts-hændelser (Tabel 1); dette svarer til 15 undgåede hændelser per 1.000 patienter behandlet:

Tabel 1: Hyppigheden af dødsfald/CEC-vurderede MI ("Behandlet som randomiseret" population)

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

a: Pearsons chi-square-test af forskel mellem placebo og eptifibatid.

Resultaterne af det primære endepunkt blev hovedsageligt tillagt forekomsten af myokardieinfarkt. Reduktionen i hyppigheden af endepunkts-hændelser hos patienter, som fik eptifibatid, optrådte tidligt i behandlingsforløbet (inden for de første 72-96 timer). Denne reduktion blev vedligeholdt i 6 måneder uden nogen signifikant virkning på mortaliteten.

De patienter, som med størst sandsynlighed vil have gavn af behandling med eptifibatid, er dem med høj risiko for at udvikle myokardieinfarkt inden for de første 3-4 dage efter debut af den akutte angina. Ifølge epidemiologiske fund er en højere hyppighed af kardiovaskulære hændelser knyttet til visse indikatorer, fx:

- alder
- øget puls eller blodtryk
- vedvarende eller tilbagevendende iskæmiske hjertesmerter
- udtalte ekg-forandringer (især ST-segmentanomalier)
- forhøjede hjertezymer eller markører (fx CK-MB, troponiner) og
- hjerteinsufficiens

PURSUIT blev udført på et tidspunkt, hvor standardbehandlingen til patienter med akutte koronarsyndromer var anderledes, end den er nu, både hvad angår brugen af trombocyt-ADP-receptor-antagonister (P2Y₁₂-antagonister) og den rutinemæssige brug af intrakoronare stents.

ESPRIT-undersøgelsen

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatid Therapy: Forstærket supprimering af blodpladereceptor IIb/IIIa med behandling med eptifibatid) var en dobbeltblind, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse (n=2.064) af ikke akut PCI med intrakoronar stent.

Alle patienter fik standardbehandling og blev randomiseret til enten placebo eller eptifibatid (2 bolus-doser på 180 mikrogram/kg og en kontinuerlig infusion indtil udskrivelse fra hospitalet eller højst 18-24 timer).

Den første bolus og infusionen blev startet samtidigt, umiddelbart før PCI-proceduren og blev efterfulgt af en yderligere bolus 10 minutter efter den første. Infusionshastigheden var 2,0 mikrogram/kg/minut til patienter med serumkreatinin ≤ 175 mikromol/l eller 1,0 mikrogram/kg/minut ved serumkreatinin > 175 op til 350 mikromol/l.

I armen med eptifibatid i undersøgelsen fik næsten alle patienter acetylsalicylsyre (99,7 %), og 98,1 % fik thienopyridin (clopidogrel hos 95,4 % og ticlopidin hos 2,7 %). På dagen for PCI, før kateterindføringen, fik 53,2 % et thienopyridin (clopidogrel 52,7 %; ticlopidin 0,5 %) – oftest som en høj initialdosis (300 mg eller mere). Placeboarmen var tilsvarende (acetylsalicylsyre 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidin 2,6 %).

ESPRIT-undersøgelsen anvendte et simplificeret heparin-regimen under PCI, som bestod af en initial bolus på 60 enheder/kg, med en målsætning for ACT på 200-300 sekunder. Undersøgelsens primære

effektmål var død (D), MI, akut revaskularisering af arterien (UTVR), og akut antitrombotisk reddende behandling med GP IIb/IIIa inhibitor (RT) inden for 48 timer efter randomiseringen.

MI blev påvist ved CK-MB-laboratorieundersøgelseskriterier. For denne diagnose skulle der inden for 24 timer efter den registrerede PCI-procedure være mindst to CK-MB-værdier ≥ 3 x den øvre grænse af normalområdet. Bekræftelse fra den blinde sikkerhedskomite var således ikke påkrævet. MI kunne også rapporteres efter bedømmelse fra den blinde sikkerhedskomite af en investigator-rapport.

Den primære effektmålsanalyse [firesidet sammensætning af død, MI, akut revaskularisering af arterien (UTVR) og trombolytisk redningsaktion (TBO) efter 48 timer] viste 37 % relativ og 3,9 % absolut reduktion i eptifibatid-gruppen (6,6 % hændelser imod 10,5 %, $p = 0,0015$). Resultaterne af det primære effektmål var hovedsageligt kendetegnet ved reduktion i forekomsten af enzymatisk MI, identificeret som forekomsten af tidlig forøgelse af kardielle enzymer efter PCI (80 ud af 92 myokardieinfarkter i placebogruppen over for 47 ud af 56 i eptifibatid-gruppen). Den kliniske relevans af sådanne enzymatiske myokardieinfarkter er stadig kontroversiel.

Lignende resultater blev også opnået for de 2 sekundære effektmål vurderet efter 30 dage: en tresidet sammensætning af død, MI og UTVR, og den stærkere kombination af død og MI.

Reduktionen i forekomsten af effektmålshændelser hos patienter, der modtog eptifibatid, viste sig tidligt i behandlingen. Der var ikke yderligere effekt derefter i op til 1 år.

Forlænget blødningstid

Indgift af eptifibatid ved intravenøs bolus og infusion forårsager op til 5 gange stigning i blødningstiden. Denne stigning er hurtig reversibel efter seponering af infusionen, og blødningstiden vender tilbage til udgangsværdien inden for cirka 6 (2-8) timer. Eptifibatid, indgivet alene, har ingen målelig effekt på protrombintiden (PT) eller aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT).

EARLY ACS-forsøget

EARLY ACS (Tidlig IIb/IIIa-hæmning af glykoprotein ved akut koronarsyndrom uden ST-elevation) var et studie med tidlig rutinemæssig eptifibatid *versus* placebo (med forsinket provisorisk brug af eptifibatid i kateterisationslaboratoriet) brugt i kombination med antitrombocytbehandlinger (acetylsalicylsyre, ufraktioneret heparin, bivalirudin, fondaparinux eller lavmolekylært heparin) hos personer med akut koronarsyndrom uden ST-elevation i højrisikogruppe. Patienterne skulle gennemgå yderligere invasiv behandling efter at have fået forsøgsmedicinen i 12-96 timer. Patienterne kunne behandles medicinsk, fortsætte til koronar bypassoperation (CABG) eller gennemgå perkutan koronarintervention (PCI). I modsætning til den godkendte dosering i EU blev der i forsøget brugt en dobbelt bolus af forsøgsmedicinen (med 10 minutters mellemrum) inden infusionen.

Tidlig rutinemæssig eptifibatid hos denne optimalt behandlede population med akut koronarsyndrom uden ST-elevation i højrisikogruppe, som blev behandlet med invasiv strategi, resulterede ikke i en statistisk signifikant reduktion i det sammensatte primære endepunkt (dødsrate, MI, RI-UR og TBO inden for 96 timer) sammenlignet med et regimen med forsinket provisorisk eptifibatid (9,3 % hos patienter med tidlig eptifibatid i forhold til 10,0 % hos patienter, der blev allokeret til forsinket provisorisk eptifibatid; odds ratio = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). GUSTO svær/livstruende blødning var ikke almindelig og sammenlignelig i de to behandlingsgrupper (0,8 %). GUSTO moderat eller svær/livstruende blødning forekom signifikant hyppigere ved tidlig rutinemæssig eptifibatid (7,4 % i forhold til 5,0 % i gruppen med forsinket provisorisk eptifibatid; $p < 0,001$). Tilsvarende forskelle blev konstateret for TIMI major blødning (118 [2,5 %] ved tidlig rutinemæssig brug i forhold til 83 [1,8 %] ved forsinket provisorisk brug; $p=0,016$).

Der blev ikke påvist statistisk signifikant fordel ved tidlig rutinemæssig eptifibatid-strategi i den subgruppe af patienter, som blev behandlet medicinsk eller i perioderne med medicinsk behandling inden PCI eller CABG.

En post hoc-analyse af EARLY ACS-forsøget var inkonklusiv, hvad angår risiciene i forhold til fordelene ved dosisreduktion hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Ved administration af tidlig rutinemæssig eptifibatid ($p = 0,81$) var hændelsesraten for det primære endepunkt henholdsvis 11,9 % hos de patienter, der fik en nedsat dosis (1 mikrogram/kg/min.), sammenlignet med 11,2 % hos de patienter, der fik standarddosis (2 mikrogram/kg/min.). Ved forsinket provisorisk eptifibatid var hændelsesraterne 10 % *versus* 11,5 % hos patienter, der fik henholdsvis en nedsat dosis og standarddosis ($p = 0,61$). Der forekom TIMI major blødning hos 2,7 % af de patienter, der fik nedsat dosis (1 mikrogram/kg/min.), sammenlignet med hos 4,2 % af de patienter, der fik standarddosis (2 mikrogram/kg/min.), når eptifibatid blev administreret på den tidlige rutinemæssige måde ($p = 0,36$). Ved forsinket provisorisk eptifibatid var hyppigheden af TIMI major blødning 1,4 % *versus* 2,0 % hos patienter, der fik henholdsvis en nedsat dosis og standarddosis ($p = 0,54$). Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde forskelle i hyppigheden af svære blødninger i henhold til GUSTO.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eptifibatids farmakokinetik er lineær og dosisproportional for bolusdoser i området fra 90 til 250 mikrogram/kg og infusionshastigheder fra 0,5 til 3,0 mikrogram/kg/minut.

Distribution

Ved en 2,0 mikrogram/kg/minut infusion opnås gennemsnitlige steady-state eptifibatid-plasmakoncentrationer fra 1,5 til 2,2 mikrogram/ml hos patienter med koronararteriesygdom. De nævnte plasmakoncentrationer opnås hurtigt, når infusionen forudgås af en 180 mikrogram/kg bolusinjektion.

Biotransformation

Graden af eptifibatid-binding til humant plasmaprotein er omkring 25 %. I samme population er plasmaeliminationshalveringstiden cirka 2,5 timer, plasmaclearance 55 til 80 ml/kg/time og fordelingsvolumen cirka 185 til 260 ml/kg.

Elimination

Hos raske personer udgjorde den renale udskillelse cirka 50 % af den totale udskillelse fra kroppen, cirka 50 % af den udskilte mængde udskilles uomdannet. Hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/minut) er clearance reduceret med cirka 50 % og steady-state plasmaværdier omtrent fordoblet.

Der er ikke blevet udført nogen egentlige farmakokinetiske interaktionsundersøgelser. I en populationsfarmakokinetisk undersøgelse var der imidlertid ingen tegn på farmakokinetisk interaktion mellem eptifibatid og følgende samtidigt indgivne præparater: amlodipin, atenolol, atropin, captopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, diphenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidocain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin og warfarin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiundersøgelser udført med eptifibatid omfatter undersøgelser med gentagne doser hos rotter, kaniner og aber, reproduktionsundersøgelser hos rotter og kaniner, *in vitro* og *in vivo* genetiske toksicitetsundersøgelser og irritations-, overfølsomheds- og antigenicitetsundersøgelser. Ingen uventede toksiske virkninger for et stof med denne farmakologiske profil blev observeret, og fundene var prediktive for klinisk erfaring med blødningshændelser som værende den hovedsagelige bivirkning. Ingen genotoksiske virkninger blev observeret med eptifibatid.

Teratologiske undersøgelser er udført med kontinuerlig intravenøs infusion af eptifibatid til drægtige rotter med totale daglige doser på op til 72 mg/kg/dag (omkring 4 gange den anbefalede maksimale humane dosis baseret på legemsoverfladeareal), og til drægtige kaniner med totale daglige doser på op til 36 mg/kg/dag (omkring 4 gange den anbefalede maksimale humane dosis baseret på legemsoverfladeareal). Disse undersøgelser viste ingen tegn på forringet fertilitet eller fosterskade på grund af eptifibatid. Reproduktionsundersøgelser på dyr, hvor eptifibatid viser en lignende

farmakologisk aktivitet som hos mennesker, findes ikke. Ovennævnte undersøgelser er således ikke velegnede til at vurdere toksiciteten af eptifibatid på reproduktionsfunktionen (se pkt 4.6).

Det karcinogene potentiale for eptifibatid er ikke blevet vurderet i langtidsundersøgelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Eptifibatide Accord er ikke forlideligt med furosemid.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må Eptifibatide Accord ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et 10 ml Type I glas hætteglas, lukket med en butylgummiprop og forseglet med ”flip-off”-aluminiumforsegling.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Fysiske og kemiske forlidelighedsforsøg indikerer, at Eptifibatide Accord kan indgives via en intravenøs linje med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidocain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglycerin, vævs plasminogen aktivator eller verapamil. Eptifibatide Accord er kemisk og fysisk forlideligt med 0,9 % natriumchlorid infusionsvæske og med glucose 5 % i Normosol R med eller uden kaliumchlorid i op til 92 timer, når det opbevares ved 20-25°C. Se produktresumé for Normosol R for detaljer om sammensætning.

Før anvendelsen inspiceres indholdet i hætteglasset. Anvend ikke præparatet ved tegn på bundfald eller misfarvning. Det er ikke nødvendigt at beskytte Eptifibatide Accord-opløsning mod lys under selve indgivelsen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1065/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. januar 2016

Dato for seneste fornyelse: 30. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvæske, opløsning
eptifibatid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 0,75 mg eptifibatid.

Et 100 ml hætteglas indeholder 75 mg eptifibatid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Citronsyremonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1065/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**KARTON til 100 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvæske, opløsning

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 100 ml hætteglas indeholder 75 mg eptifibatid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Citronsyremonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1065/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
eptifibatid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 2 mg eptifibatid.

Et 10 ml hætteglas indeholder 20 mg eptifibatid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Citronsyremonohydrat, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1065/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET til 10 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
eptifibatid

Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER
--

20 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvæske, opløsning eptifibatid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Eptifibatide Accord
3. Sådan får du Eptifibatide Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eptifibatide Accord hæmmer sammenklumpning af blodplader. Det betyder, at det hjælper med at forebygge blodpropper.

Det bruges til voksne med tegn på svær koronarinsufficiens defineret som spontane og nylige brystmerter med unormale ændringer i elektrokardiogrammet eller biologiske forandringer. Det gives normalt sammen med acetylsalicylsyre og ufraktioneret heparin.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Eptifibatide Accord

Brug ikke Eptifibatide Accord:

- hvis du er allergisk over for eptifibatid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eptifibatide Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du for nyligt har haft blødning fra mave, tarm, blære eller andre organer, fx hvis du har observeret unormalt blod i afføring eller urin (undtagen fra menstruationsblødning) i de seneste 30 dage
- hvis du har haft et slagtilfælde inden for de sidste 30 dage eller nogen form for hjerneblødning (husk også at fortælle lægen, hvis du nogensinde har haft et slagtilfælde)
- hvis du har haft en hjernetumor eller en tilstand, der påvirker blodkarrene omkring hjernen
- hvis du har gennemgået en større operation eller er blevet alvorligt skadet inden for de sidste 6 uger
- hvis du har eller har haft blødningsproblemer
- hvis du har eller har haft besvær med størkning af blod eller et lavt antal blodplader
- hvis du har eller har haft svær hypertension (forhøjet blodtryk)
- hvis du har eller har haft alvorlige nyre- eller leversygdomme
- hvis du er blevet behandlet med anden medicin af samme type som Eptifibatide Accord.

Fortæl det til lægen, hvis du lider af en af disse tilstande. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Eptifibatide Accord anbefales kun til anvendelse hos voksne patienter indlagt på hjerteafdeling.
- Eptifibatide Accord er ikke beregnet til anvendelse hos børn eller unge under 18 år.

- Før og under din behandling med Eptifibatide Accord, vil du få taget blodprøver, der skal undersøges, for at begrænse risikoen for en uventet blødning.
- Under brugen af Eptifibatide Accord vil du blive omhyggeligt undersøgt for tegn på usædvanlig eller uventet blødning.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Eptifibatide Accord.

Brug af anden medicin sammen med Eptifibatide Accord

For at undgå interaktioner med anden medicin, skal du altid fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Især:

- blodfortyndende medicin (orale antikoagulantia)
- medicin, der forebygger blodpropper, herunder warfarin, dipyridamol, ticlopidin, acetylsalicylsyre (undtagen den medicin, du kan få som en del af behandlingen med Eptifibatide Accord).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Eptifibatide Accord anbefales normalt ikke til brug under graviditet. Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Lægen vil opveje fordelene for dig ved at få Eptifibatide Accord, mens du er gravid, op mod risikoen for dit ufødte barn.

Hvis du ammer, bør amningen afbrydes i behandlingsperioden.

Eptifibatide Accord indeholder natrium

Hvert hætteglas af dette lægemiddel indeholder 172 mg natrium (hovedkomponenten i bordsalt/madlavningssalt). Dette svarer til 8,6 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord gives i en blodåre ved direkte injektion efterfulgt af infusion (drop). Den givne dosis er baseret på din vægt. Den sædvanlige dosis er 180 mikrogram/kg indgivet som bolus (hurtig intravenøs injektion), efterfulgt af infusion (drop) på 2 mikrogram/kg/minut i op til 72 timer. Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan dosis blive nedsat til 1 mikrogram/kg/minut.

Hvis perkutan koronarintervention (PCI) foretages under behandlingen med Eptifibatide Accord, kan behandlingen fortsættes i indtil 96 timer.

Du skal også have acetylsalicylsyre og heparin (medmindre du ikke kan tåle disse).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til brugen af dette produkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger

Dette kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- større eller mindre blødning (fx blod i urin eller afføring, i opkast eller i forbindelse med operation)
- blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).

Almindelige bivirkninger

Dette kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- betændelse i en blodåre.

Ikke almindelige bivirkninger

Dette kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader (celler, der får blodet til at størkne)
- nedsat blodtilførsel til hjernen.

Meget sjældne bivirkninger

Dette kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- alvorlig blødning (fx blødende mavesår, hjerneblødning, eller blødning i lungerne)
- blødning med dødelig udgang
- alvorligt nedsat antal blodplader (celler, der får blodet til at størkne)
- kløende udslæt, såsom nældefeber
- pludselig, alvorlig allergisk reaktion.

Hvis du bemærker nogen tegn på blødning, så kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet. Blødning har i sjældne tilfælde vist sig at være meget alvorlig eller endog livstruende. De forholdsregler, der tages for at undgå blødning, inkluderer blodprøver og omhyggelige lægeundersøgelser.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion eller kløende udslæt, så kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet.

Øvrige bivirkninger, der kan forekomme hos patienter, der har behov for denne slags behandling, er forbundet med den sygdom, du behandles for, såsom hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag, lavt blodtryk, shock eller hjertestop.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Det er ikke nødvendigt at beskytte Eptifibatide Accord mod lys under behandlingen.

Inspicer indholdet af hætteglasset før brug.

Brug ikke Eptifibatide Accord, hvis der er bundfald eller misfarvning.

Bortskaf al ikke anvendt lægemiddel efter åbning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eptifibatide Accord indeholder:

- Aktivt stof: eptifibatid.

- Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml:** Hver ml opløsning indeholder 0,75 mg eptifibatid. Et hætteglas med 100 ml infusionsvæske indeholder 75 mg eptifibatid.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningstørrelser

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml infusionsvæske, opløsning: 100 ml hætteglas, pakning med 1 hætteglas.

Eptifibatide Accord 0,75 mg/ml: Klar, farveløs opløsning i 100 ml hætteglas, lukket med butylgummiprop og forseglet med "flip-off"-aluminiumforsegling.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til patienten

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning eptifibatid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Eptifibatide Accord
3. Sådan får du Eptifibatide Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eptifibatide Accord hæmmer sammenklumpning af blodplader. Det betyder, at det hjælper med at forebygge blodpropper.

Det bruges til voksne med tegn på svær koronarinsufficiens defineret som spontane og nylige brystmerter med unormale ændringer i elektrokardiogrammet eller biologiske forandringer. Det gives normalt sammen med acetylsalicylsyre og ufraktioneret heparin.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Eptifibatide Accord

Brug ikke Eptifibatide Accord:

- hvis du er allergisk over for eptifibatid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eptifibatide Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du for nyligt har haft blødning fra mave, tarm, blære eller andre organer, fx hvis du har observeret unormalt blod i afføring eller urin (undtagen fra menstruationsblødning) i de seneste 30 dage
- hvis du har haft et slagtilfælde inden for de sidste 30 dage eller nogen form for hjerneblødning (husk også at fortælle lægen, hvis du nogensinde har haft et slagtilfælde)
- hvis du har haft en hjernetumor eller en tilstand, der påvirker blodkarrene omkring hjernen
- hvis du har gennemgået en større operation eller er blevet alvorligt skadet inden for de sidste 6 uger
- hvis du har eller har haft blødningsproblemer
- hvis du har eller har haft besvær med størkning af blod eller et lavt antal blodplader
- hvis du har eller har haft svær hypertension (forhøjet blodtryk)
- hvis du har eller har haft alvorlige nyre- eller leversygdomme
- hvis du er blevet behandlet med anden medicin af samme type som Eptifibatide Accord.

Fortæl det til lægen, hvis du lider af en af disse tilstande. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Eptifibatide Accord anbefales kun til anvendelse hos voksne patienter indlagt på hjerteafdeling.
- Eptifibatide Accord er ikke beregnet til anvendelse hos børn eller unge under 18 år.
- Før og under din behandling med Eptifibatide Accord, vil du få taget blodprøver, der skal undersøges, for at begrænse risikoen for en uventet blødning.
- Under brugen af Eptifibatide Accord vil du blive omhyggeligt undersøgt for tegn på usædvanlig eller uventet blødning.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Eptifibatide Accord.

Brug af anden medicin sammen med Eptifibatide Accord

For at undgå interaktioner med anden medicin, skal du altid fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Især:

- blodfortyndende medicin (orale antikoagulantia)
- medicin, der forebygger blodpropper, herunder warfarin, dipyridamol, ticlopidin, acetylsalicylsyre (undtagen den medicin du kan få som en del af behandlingen med Eptifibatide Accord).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Eptifibatide Accord anbefales normalt ikke til brug under graviditet. Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Lægen vil opveje fordelene for dig ved at få Eptifibatide Accord, mens du er gravid, op mod risikoen for dit ufødte barn.

Hvis du ammer, bør amningen afbrydes i behandlingsperioden.

Eptifibatide Accord indeholder natrium

Hvert hætteglas af dette lægemiddel indeholder 34,5 mg natrium (hovedkomponenten i bordsalt/madlavningssalt). Dette svarer til 1,7 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Eptifibatide Accord

Eptifibatide Accord gives i en blodåre ved direkte injektion efterfulgt af infusion (drop). Den givne dosis er baseret på din vægt. Den sædvanlige dosis er 180 mikrogram/kg indgivet som bolus (hurtig intravenøs injektion), efterfulgt af infusion (drop) på 2 mikrogram/kg/minut i op til 72 timer. Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan dosis blive nedsat til 1 mikrogram/kg/minut.

Hvis perkutan koronarintervention (PCI) foretages under behandlingen med Eptifibatide Accord, kan behandlingen fortsættes i indtil 96 timer.

Du skal også have acetylsalicylsyre og heparin (medmindre du ikke kan tåle disse).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til brugen af dette produkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger

Dette kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter:

- større eller mindre blødning (fx blod i urin eller afføring, i opkast eller i forbindelse med operation)
- blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).

Almindelige bivirkninger

Dette kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- betændelse i en blodåre.

Ikke almindelige bivirkninger

Dette kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader (celler der får blodet til at størkne)
- nedsat blodtilførsel til hjernen.

Meget sjældne bivirkninger

Dette kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- alvorlig blødning (fx blødende mavesår, hjerneblødning, eller blødning i lungerne)
- blødning med dødelig udgang
- alvorligt nedsat antal blodplader (celler der får blodet til at størkne)
- kløende udslæt, såsom nældefeber
- pludselig, alvorlig allergisk reaktion.

Hvis du bemærker nogen tegn på blødning, så kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet. Blødning har i sjældne tilfælde vist sig at være meget alvorlig eller endog livstruende. De forholdsregler, der tages for at undgå blødning, inkluderer blodprøver og omhyggelige lægeundersøgelser.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion eller kløende udslæt, så kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet.

Øvrige bivirkninger, der kan forekomme hos patienter, der har behov for denne slags behandling, er forbundet med den sygdom, du behandles for, såsom hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag, lavt blodtryk, shock eller hjertestop.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Det er ikke nødvendigt at beskytte Eptifibatide Accord mod lys under behandlingen.

Inspicer indholdet af hætteglasset før brug.

Brug ikke Eptifibatide Accord, hvis der er bundfald eller misfarvning.

Bortskaf al ikke anvendt lægemiddel efter åbning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eptifibatide Accord indeholder:

- Aktivt stof: eptifibatid.
Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Hver ml opløsning indeholder 2 mg eptifibatid. Et hætteglas med 10 ml injektionsvæske indeholder 20 mg eptifibatid.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningstørrelser

Eptifibatide Accord 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning: 10 ml hætteglas, pakning med 1 hætteglas.

Eptifibatide Accord 2 mg/ml: Klar, farveløs opløsning i 10 ml hætteglas, lukket med butylgummiprop og forseglet med "flip-off"-aluminiumforsegling.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.