

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para perfusión contiene 0,75 mg de eptifibatida.

Un vial de 100 ml de solución para perfusión contiene 75 mg de eptifibatida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 172 mg (7,5 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente, incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eptifibatida Accord está orientado para su empleo con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.

Eptifibatida Accord está indicado para la prevención del infarto de miocardio precoz en adultos con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24 horas y con cambios en el electrocardiograma (ECG) y/o con las enzimas cardíacas elevadas.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con Eptifibatida Accord son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de los síntomas de angina aguda incluyendo por ejemplo a los que probablemente se les someta de forma precoz a una angioplastia coronaria (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Este producto es únicamente para uso hospitalario. Debe administrarse por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.

Eptifibatida Accord solución para perfusión debe emplearse de manera conjunta con Eptifibatida Accord solución inyectable.

Se recomienda la administración concomitante de heparina a menos que esté contraindicado por razones tales como historia de trombocitopenia asociada al empleo de heparina (ver “Administración de heparina”, sección 4.4). Eptifibatida Accord también está orientado para su empleo concomitante con ácido acetilsalicílico, a menos que esté contraindicado, por ser parte del tratamiento estándar de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Posología

Adultos (≥ 18 años) con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q

La dosis recomendada es un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg administrado lo antes posible tras el diagnóstico, seguido por una perfusión continua de 2 microgramos/kg/min durante un período de hasta 72 horas, hasta el inicio de la cirugía de *bypass* coronario, o hasta el alta hospitalaria (eligiéndose el primero de estos eventos que tuviere lugar). Si se practica una intervención coronaria percutánea durante el tratamiento con eptifibatida, continuar la perfusión durante las 20-24 horas siguientes a la intervención coronaria percutánea, con una duración global máxima del tratamiento de 96 horas.

Cirugía de emergencia o semi-electiva

Si el paciente requiriera cirugía cardíaca de emergencia o urgente durante el curso del tratamiento con eptifibatida, se debe suspender inmediatamente la perfusión. Si el paciente requiriera cirugía semi-electiva, se debe suspender la perfusión de eptifibatida en el momento adecuado de forma que la función plaquetaria pueda volver a la normalidad.

Insuficiencia hepática

La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada. Deberá administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática, en los que la coagulación se pudiera alterar (ver sección 4.3, tiempo de protrombina). Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) se debe administrar un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg seguido por una perfusión continua de 1,0 microgramo/kg/min durante todo el tratamiento. Esta recomendación se basa en datos farmacodinámicos y farmacocinéticos. La evidencia clínica disponible sin embargo no puede confirmar que la modificación de la dosis pueda dar lugar a un beneficio mantenido (ver sección 5.1). Está contraindicado el uso en pacientes con insuficiencia renal más grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de eptifibatida en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos disponibles.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Eptifibatida Accord no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- evidencia de hemorragia gastrointestinal, hemorragia genitourinaria macroscópica u otra hemorragia anormal activa dentro de los 30 días previos al tratamiento;
- antecedentes de ictus dentro de los 30 días previos o toda historia de ictus hemorrágico;
- antecedentes de enfermedad intracraneal (neoplasia, malformación arteriovenosa, aneurisma);
- cirugía mayor o traumatismo importante dentro de las 6 semanas previas;
- antecedentes de diátesis hemorrágica;
- trombocitopenia (< 100.000 células/mm³);
- tiempo de protrombina $> 1,2$ veces el control o Relación Normalizada Internacional $\geq 2,0$;
- hipertensión grave (presión arterial sistólica > 200 mm Hg o presión arterial diastólica > 110 mm Hg bajo tratamiento antihipertensivo);
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis renal;
- insuficiencia hepática clínicamente relevante;

- administración concomitante o prevista de otro inhibidor parenteral de los receptores de glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Eptifibatida Accord es un agente antitrombótico que actúa mediante inhibición de la agregación plaquetaria; por consiguiente, el paciente deberá ser observado cuidadosamente durante el tratamiento en cuanto a signos de hemorragia (ver sección 4.8). Las mujeres, los ancianos y pacientes de bajo peso corporal o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) pueden tener mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben controlarse estrechamente con respecto a la hemorragia.

Se puede observar también un mayor riesgo de hemorragia en pacientes que reciben una administración temprana o precoz de Eptifibatida Accord (ej. en el diagnóstico) en comparación con la recepción inmediatamente antes de intervención coronaria percutánea (ICP), tal y como se ha visto en el ensayo Early ACS. A diferencia de la posología aprobada en la UE, a todos los pacientes de este ensayo se les administró un doble bolo antes de la perfusión (ver sección 5.1).

En los pacientes sometidos a una intervención arterial percutánea, la hemorragia es mayor en el punto de acceso arterial. Deberán observarse cuidadosamente todos los puntos potenciales de sangrado (es decir, puntos de inserción de catéteres; puntos de punción arterial, venosa o con agujas; puntos de incisión; tractos gastrointestinal y genitourinario). Otros puntos potenciales de sangrado tales como el sistema nervioso central y periférico y áreas retroperitoneales también se deben tener en cuenta.

Como Eptifibatida Accord inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se utiliza con otros fármacos que afectan la hemostasia, incluidos ticlopidina, clopidogrel, los agentes trombolíticos, anticoagulantes orales, soluciones de dextrán, adenosina, sulfpirazona, prostaciclina, antiinflamatorios no esteroideos o dipiridamol (ver sección 4.5).

No hay experiencia sobre el uso de eptifibatida junto con heparinas de bajo peso molecular.

La experiencia terapéutica de eptifibatida en pacientes en los que generalmente está indicada la terapia trombolítica (esto es, infarto agudo de miocardio transmural con nuevas ondas Q patológicas o segmentos ST elevados o bloqueo de rama izquierda en el ECG) es limitada. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Eptifibatida Accord en estos casos (ver sección 4.5).

La perfusión de Eptifibatida Accord debe interrumpirse inmediatamente si surgen circunstancias que precisen terapia trombolítica o si el paciente debe someterse a una cirugía de *bypass* coronario de emergencia o requiere un balón de contrapulsación aórtico.

Si se produjera una hemorragia grave que no fuera controlable mediante presión, la perfusión de Eptifibatida Accord debe interrumpirse inmediatamente, así como la eventual heparina no fraccionada que se estuviera administrando concomitantemente.

Procedimientos arteriales

Durante el tratamiento con eptifibatida hay un aumento significativo de las tasas de hemorragia, en especial en el área de la arteria femoral, donde se inserta el introductor. Debe tenerse cuidado de asegurar que sólo se punciona la pared anterior de la arteria femoral. El introductor arterial puede extraerse cuando la coagulación haya vuelto a la normalidad, por ejemplo, cuando el tiempo de coagulación activado (TCA) sea menor de 180 segundos (por lo común, a las 2-6 horas después de la suspensión de la heparina). Tras la extracción del introductor, debe practicarse una cuidada hemostasia bajo estrecha supervisión.

Trombocitopenia e Inmunogenicidad en relación a los inhibidores GP IIb/IIIa

Eptifibatida Accord inhibe la agregación plaquetaria, pero no parece afectar la viabilidad de las plaquetas. Tal y como se demostró en los ensayos clínicos, la incidencia de trombocitopenia fue baja y

similar en los pacientes tratados con eptifibatida o con placebo. Con la administración poscomercialización de eptifibatida se ha observado trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia aguda pronunciada (ver sección 4.8).

El mecanismo por el cual eptifibatida puede inducir trombocitopenia, ya sea mediada inmunológicamente o no, no se conoce completamente. Sin embargo, el tratamiento con eptifibatida se asoció con anticuerpos que reconocen GPIIb/IIIa ocupado por eptifibatida, sugiriendo un mecanismo mediado inmunológicamente. La trombocitopenia que se produce tras la primera exposición a un inhibidor de GPIIb/IIIa puede explicarse por el hecho de que los anticuerpos están presentes de forma natural en algunos individuos normales.

Se requiere monitorización, dado que cada exposición repetida con cualquier agente ligando-mimético GPIIb/IIIa (como abciximab o eptifibatida) o la exposición por primera vez a un inhibidor GPIIb/IIIa pueden estar asociadas a respuestas trombocitopénicas mediadas inmunológicamente; por ejemplo, se debe monitorizar el recuento de plaquetas antes del tratamiento, dentro de las 6 horas desde la administración y posteriormente al menos una vez al día mientras dure el tratamiento e inmediatamente si aparecen signos clínicos de una tendencia al sangrado inesperado.

Si se observan una disminución confirmada de las plaquetas a $< 100.000/\text{mm}^3$ o una trombocitopenia profunda aguda se debe considerar inmediatamente la interrupción de la medicación que conoce o sospecha que tenga efectos trombocitopénicos, incluyendo eptifibatida, heparina y clopidogrel. La decisión de utilizar transfusiones de plaquetas se debe basar en el juicio clínico y hacer de forma individualizada.

No hay datos sobre el uso de eptifibatida en pacientes con trombocitopenia previa mediada inmunológicamente con otros inhibidores parenterales de GPIIb/IIIa. Por tanto, no se recomienda administrar eptifibatida a pacientes que han experimentado previamente trombocitopenia mediada inmunológicamente con inhibidores GPIIb/IIIa, incluyendo eptifibatida.

Administración de heparina

Se recomienda la administración de heparina, salvo en caso de contraindicación (como historia de trombocitopenia asociada al empleo de la heparina).

Angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q: En un paciente de peso ≥ 70 kg, se recomienda la administración de una dosis de 5.000 unidades en bolo, seguida de una perfusión intravenosa constante de 1.000 unidades/h. Si el paciente pesara < 70 kg, se recomienda una dosis de 60 unidades/kg, en bolo, seguida de una perfusión de 12 unidades/kg/h. El tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) deberá monitorizarse para mantener un valor entre 50 y 70 segundos, por encima de los 70 segundos puede aumentarse el riesgo de hemorragia.

Si se fuera a practicar una intervención coronaria percutánea en el caso de angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q, controlar el tiempo de coagulación activado (TCA) a fin de mantener un valor entre 300-350 segundos. Se debe suspender la administración de heparina si el TCA supera los 300 segundos; no volver a administrar hasta que el TCA se sitúe por debajo de los 300 segundos.

Control de los valores de laboratorio

Antes de la perfusión de Eptifibatida Accord, se recomienda la práctica de las siguientes pruebas de laboratorio para identificar anomalías hemostáticas preexistentes: tiempo de protrombina (TP) y TPTa, creatinina sérica, recuento plaquetario, valores de hemoglobina y de hematocrito. La hemoglobina, el hematocrito y el recuento plaquetario deben controlarse de nuevo dentro de las 6 horas siguientes al comienzo del tratamiento y como mínimo una vez al día posteriormente mientras que el paciente se encuentre en tratamiento (o con una mayor frecuencia si existiera evidencia de una marcada disminución de sus valores). Si la cifra de plaquetas se redujera a menos de $100.000/\text{mm}^3$, se precisan nuevos recuentos plaquetarios para descartar una pseudotrombocitopenia. Suspéndase la heparina no fraccionada. En los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea se debe medir también el TCA.

Sodio

Este medicamento contiene 172 mg de sodio por vial, equivalente al 8,6% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina y dipiridamol

Eptifibatida no parece aumentar el riesgo de hemorragia mayor y menor asociada al empleo concomitante de warfarina y de dipiridamol. Así, pacientes tratados con eptifibatida que presentaban un tiempo de protrombina (TP) > 14,5 segundos y en tratamiento concomitante con warfarina no mostraron un aumento del riesgo de hemorragia.

Eptifibatida y agentes trombolíticos

Los datos sobre el empleo de eptifibatida en pacientes en tratamiento con agentes trombolíticos son limitados. En un estudio practicado en la intervención coronaria percutánea o en el infarto agudo de miocardio no se observó una evidencia consistente de que la administración de eptifibatida aumentara el riesgo de hemorragia mayor o menor asociado al activador tisular del plasminógeno. En un estudio en el infarto agudo de miocardio, eptifibatida mostró un aumento en el riesgo de hemorragia en su administración con estreptoquinasa. En un estudio en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la combinación de dosis reducidas de tenecteplasa y eptifibatida administradas concomitantemente comparado con placebo y eptifibatida, aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor y menor.

En un estudio en el infarto agudo de miocardio que comprendió 181 pacientes, se administró eptifibatida (en regímenes de inyección en bolo de hasta 180 microgramos/kg, seguida de una perfusión de hasta 2 microgramos/kg/min durante un máximo de 72 horas) concomitantemente con estreptoquinasa (1,5 millones de unidades durante 60 minutos). A los ritmos de perfusión más altos estudiados (1,3 microgramos/kg/min y 2,0 microgramos/kg/min), eptifibatida se asoció con un aumento en la incidencia de hemorragia y transfusiones en comparación con la incidencia observada cuando se administraba la estreptoquinasa sola.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de eptifibatida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Eptifibatida Accord no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si eptifibatida se excreta en la leche humana. Durante el período de tratamiento se recomienda la interrupción de la lactancia materna.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos acerca del efecto de eptifibatida sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es relevante debido a que Eptifibatida Accord se ha concebido para su empleo sólo en pacientes hospitalizados.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas en pacientes en tratamiento con eptifibatida fueron generalmente de tipo hemorrágico o los eventos cardiovasculares que son frecuentes en esta población de pacientes.

Ensayos clínicos

Las fuentes de datos utilizadas para describir y determinar la frecuencia de las reacciones adversas incluyeron dos ensayos clínicos fase III (PURSUIT y ESPRIT). Estos ensayos se describen brevemente a continuación.

PURSUIT: Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de eptifibatida frente a placebo en la reducción de la mortalidad y nuevo infarto de miocardio en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q.

ESPRIT: Este fue un ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de eptifibatida en pacientes planificados para una intervención coronaria percutánea no urgente con implantación de stent intracoronario.

En PURSUIT, los acontecimientos hemorrágicos y no hemorrágicos se obtuvieron desde el alta hospitalaria hasta la visita del día 30. En ESPRIT, los acontecimientos hemorrágicos fueron notificados a las 48 horas y los acontecimientos no hemorrágicos a los 30 días. Si bien los criterios utilizados para clasificar la incidencia de hemorragia mayor y menor fueron los acordados según el grupo de estudio sobre Trombolisis en el Infarto de Miocardio TIMI, tanto para el ensayo PURSUIT como el ESPRIT, los datos del PURSUIT se obtuvieron dentro de los 30 días mientras que los datos del ESPRIT estuvieron limitados a acontecimientos ocurridos dentro de las 48 horas o hasta el alta, lo que ocurriera primero.

Las reacciones adversas se enumeran por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Estas son frecuencias absolutas que no tienen en consideración las tasas de placebo. Para una reacción adversa específica, si había datos disponibles de los dos estudios PURSUIT y ESPRIT, la frecuencia de reacción adversa se corresponde con la incidencia notificada más alta.

No se ha determinado la relación de causalidad de todas las reacciones adversas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Hemorragia (mayor y menor incluyendo acceso en la arteria femoral, relacionada con la cirugía de <i>bypass</i> coronario, gastrointestinal, genitourinaria, retroperitoneal, intracraneal, hematemesis, hematuria, oral/orofaríngea, disminución de la hemoglobina/hematocrito y otras).
Poco frecuentes	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Isquemia cerebral.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Parada cardíaca, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, shock, flebitis.

Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, hipotensión y shock fueron acontecimientos relacionados con la enfermedad subyacente y se notificaron frecuentemente en el ensayo PURSUIT.

La administración de eptifibatida se asocia a un aumento de la hemorragia mayor y menor, de acuerdo a su clasificación según los criterios del grupo de estudio TIMI. A la dosis terapéutica recomendada, que fue la administrada en el ensayo PURSUIT, que comprendió cerca de 11.000 pacientes, la complicación más frecuente durante el tratamiento con eptifibatida fue la hemorragia. Las complicaciones hemorrágicas más frecuentes se asociaron con procedimientos cardíacos invasivos (relacionadas con el injerto de *bypass* coronario o en el lugar de acceso a la arteria femoral).

La hemorragia menor se definió en el ensayo PURSUIT como la hematuria macroscópica espontánea, la hematemesis espontánea y la observación de sangrado con una disminución de la hemoglobina mayor de 3 g/dl o mayor de 4 g/dl en ausencia de la observación de un punto de sangrado. Durante el tratamiento con eptifibatida en este estudio, la hemorragia menor fue una complicación muy frecuente (>1/10, ó 13,1 % con eptifibatida, frente a 7,6 % con placebo). Los episodios hemorrágicos fueron más frecuentes en los pacientes que estaban recibiendo concomitantemente heparina durante la intervención coronaria percutánea cuando el TCA superaba los 350 segundos (ver sección 4.4, Administración de heparina).

La hemorragia mayor se definió en el ensayo PURSUIT como la hemorragia intracraneal o la disminución de la concentración de hemoglobina en más de 5 g/dl. La hemorragia mayor fue también muy frecuente y fue notificada en este estudio, con más frecuencia en los pacientes tratados con eptifibatida que en los tratados con placebo (>1/10, ó 10,8 % frente a 9,3 %) pero fue infrecuente en la gran mayoría de los pacientes a los que no se les practicó el *bypass* coronario dentro de los 30 días de inclusión en el estudio. La incidencia de hemorragia no aumentó en el grupo tratado con eptifibatida comparado con el grupo tratado con placebo en aquellos pacientes a los que se les practicó el *bypass* coronario. En el subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, se observó hemorragia mayor frecuentemente, en el 9,7 % de los pacientes tratados con eptifibatida frente a un 4,6 % de los tratados con placebo.

La incidencia de episodios hemorrágicos graves o amenazantes para la vida con eptifibatida fue del 1,9 % frente al 1,1 % con placebo. La necesidad de transfusión sanguínea se incrementó de manera modesta por el tratamiento con eptifibatida (11,8 %, frente a 9,3 % con placebo).

Las alteraciones producidas durante el tratamiento con eptifibatida fueron las derivadas de su acción farmacológica conocida, es decir, la inhibición de la agregación plaquetaria. Así, son frecuentes y de esperar los cambios en los parámetros de laboratorio asociados a la hemorragia (por ejemplo, tiempo de hemorragia). No se observaron diferencias aparentes entre los pacientes tratados con eptifibatida y los tratados con placebo en los valores de la función hepática (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirrubina, fosfatasa alcalina) o de la función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre).

Experiencia poscomercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Hemorragia mortal (la mayoría incluyeron alteraciones del sistema nervioso central y periférico: hemorragias cerebrales o intracraneales); hemorragia pulmonar, trombocitopenia pronunciada aguda, hematoma.
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilácticas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Erupción, alteraciones en el punto de inyección tales como urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis con eptifibatida en el ser humano es extremadamente limitada. No hubo indicios de reacciones adversas graves asociadas a la administración accidental de grandes dosis en bolo, a la perfusión rápida comunicada como sobredosis o a grandes dosis acumuladas. En el ensayo PURSUIT, hubo 9 pacientes que recibieron una dosis en bolo y/o en perfusión que suponía más del doble de la dosis recomendada, o que fueron identificados por el investigador como receptores de una sobredosis. En ninguno de estos pacientes se produjo una hemorragia marcada, aunque en un paciente, sometido a cirugía de *bypass* coronario, se comunicó que había presentado una hemorragia moderada. En concreto, ningún paciente sufrió una hemorragia intracraneal.

Potencialmente, la sobredosis de eptifibatida podría resultar en hemorragia. Ahora bien, dada su corta semivida y su rápida eliminación, la acción de eptifibatida puede interrumpirse rápidamente suspendiendo la perfusión. Por lo tanto, aunque eptifibatida puede dializarse, la necesidad de diálisis no es probable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico (inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina), código ATC: B01AC16

Mecanismo de acción

Eptifibatida, un heptapéptido cíclico de síntesis que contiene seis aminoácidos, incluida una cisteína amida y un residuo mercaptopropionil (desamino cisteinil), es un inhibidor de la agregación plaquetaria que pertenece a la familia de los RGD (arginina-glicina-aspartato)-miméticos.

Eptifibatida inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno, del factor de von Willebrand y de otros ligandos de adherencia a los receptores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

Efectos farmacodinámicos

Eptifibatida inhibe la agregación plaquetaria de manera dependiente de la dosis y de la concentración, tal como se ha demostrado en los estudios *ex vivo* de agregación plaquetaria utilizando adenosín difosfato (ADP) y otros agonistas que inducen la agregación plaquetaria. El efecto de eptifibatida se observa inmediatamente tras la administración de un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg. Cuando se sigue por una perfusión continua de 2,0 microgramos/kg/min, este régimen resulta en una inhibición > 80 % de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el ADP, a concentraciones fisiológicas del calcio, en más del 80 % de los pacientes.

La inhibición plaquetaria fue rápidamente reversible, con una vuelta de la función plaquetaria al nivel basal (> 50 % de la agregación plaquetaria) a las 4 horas de la suspensión de una perfusión continua de 2,0 microgramos/kg/min. La determinación de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el ADP a concentraciones fisiológicas del calcio (anticoagulante D-fenilalanil-L-prolil-L-arginina clorometil cetona) en pacientes con angina inestable e Infarto de Miocardio Sin Onda Q mostró una inhibición dependiente de la concentración, con una CI₅₀ (concentración inhibitoria del 50 %) de aproximadamente 550 ng/ml y una CI₈₀ (concentración inhibitoria del 80 %) de aproximadamente 1.100 ng/ml.

Hay datos limitados respecto a la inhibición plaquetaria en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) se consiguió un 100% de inhibición al cabo de 24 horas tras la administración de 2 microgramos/kg/min. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) administrando 1 microgramo/kg/min se consiguió un 80 % de inhibición en más del 80 % de los pacientes a las 24 horas.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo PURSUIT

PURSUIT fue el ensayo clínico principal en Angina Inestable/Infarto de Miocardio Sin Onda Q. Este estudio se realizó en 726 centros y 27 países y fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 10.948 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Sólo se podían incluir pacientes que hubieran experimentado isquemia cardiaca en reposo (≥ 10 minutos) dentro de las 24 horas previas y que hubieran presentado:

- alteraciones del segmento ST: depresión del segmento ST $> 0,5$ mm durante menos de 30 minutos o elevación del segmento ST persistente $> 0,5$ mm que no requería tratamiento de reperfusión o agentes trombolíticos, inversión de la onda T (> 1 mm)
- o aumento de CK-MB.

Se aleatorizaron los pacientes a placebo, 180 microgramos/kg de eptifibatida en bolo seguido por una perfusión de 2,0 microgramos/kg/min (180/2,0), ó 180 microgramos/kg de eptifibatida en bolo seguido por una perfusión de 1,3 microgramos/kg/min (180/1,3).

La perfusión se continuaba hasta el alta hospitalaria, hasta el momento de la cirugía de *bypass* coronario o hasta las 72 horas, eligiéndose el primero de estos eventos que tuviere lugar. Si se practicaba intervención coronaria percutánea, la perfusión de eptifibatida se continuaba durante 24 horas después del procedimiento con una duración de la perfusión de un máximo de 96 horas.

El grupo 180/1,3 se interrumpió después de un análisis intermedio, tal y como se especificaba en el protocolo, cuando los dos grupos de tratamiento activo parecían tener una incidencia de hemorragia similar.

Se trató a los pacientes de acuerdo a los estándares habituales del centro de investigación; por lo tanto, la frecuencia de angiografía, intervención coronaria percutánea y *bypass* coronario fue generalmente distinta de un centro a otro y de un país a otro. De los pacientes del PURSUIT, el 13 % fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea durante la perfusión de eptifibatida, aproximadamente al 50 % de ellos se les colocaron prótesis intracoronarias; el 87 % fueron tratados médicamente (sin intervención coronaria percutánea durante la perfusión de eptifibatida).

La inmensa mayoría de pacientes recibió ácido acetilsalicílico (75-325 mg una vez al día).

La heparina no fraccionada se administró por vía intravenosa o subcutánea según la opinión del médico, más frecuentemente en forma de bolo intravenoso de 5.000 U seguido de una perfusión continua de 1.000 U/h. Se recomendó como objetivo un TPTa de 50-70 segundos. Un total de 1.250 pacientes se sometió a intervención coronaria percutánea dentro de las 72 horas después de la aleatorización, en cuyo caso recibieron heparina no fraccionada intravenosa para mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) de 300-350 segundos.

La variable principal de valoración del estudio fue la aparición de muerte por cualquier causa o de un nuevo infarto de miocardio (evaluado de forma ciega por un Comité Clínico) dentro de los 30 días tras la aleatorización. El componente infarto de miocardio de la variable podía definirse como la elevación enzimática asintomática de CK-MB o una nueva onda Q.

Eptifibatida administrado como 180/2,0 redujo significativamente la incidencia de las variables principales de valoración en comparación con el placebo (tabla 1): esto representa unos 15 acontecimientos evitados de cada 1.000 pacientes tratados:

Tabla 1: Incidencia de Muerte/Infarto de Miocardio valorada por el Comité Clínico (Población «Por Intención de Tratar»)

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

a: Análisis chi-cuadrado de Pearson en la diferencia entre placebo y eptifibatida.

Los resultados de la variable principal de valoración se atribuyeron principalmente a la aparición de infarto de miocardio. La reducción en la incidencia de variables principales de valoración en pacientes que recibieron eptifibatida se produjo al principio del tratamiento (dentro de las primeras 72-96 horas) y esta reducción se mantuvo a lo largo de 6 meses, sin ningún efecto significativo sobre la mortalidad.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con eptifibatida son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de la angina aguda.

Según los hallazgos epidemiológicos, se ha asociado una mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares con ciertos indicadores, por ejemplo:

- edad,
- frecuencia cardiaca acelerada o hipertensión,
- dolor cardiaco isquémico persistente o recurrente,
- alteraciones marcadas en el ECG (en particular alteraciones del segmento ST),
- enzimas o marcadores cardiacos aumentados (por ejemplo, CK-MB, troponinas), y
- fallo cardiaco.

El estudio PURSUIT se realizó en un momento en el que el manejo de síndrome coronario agudo era diferente al actual en términos de uso de antagonistas de receptores de plaquetas ADP (P2Y12) y el uso rutinario de stents intracoronarios.

Ensayo ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatida Therapy [Supresión Potenciada del Receptor Plaquetario IIB/IIIa con la Terapia con eptifibatida]) es un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (n= 2.064) en la intervención coronaria percutánea no urgente con stent intracoronario.

Todos los pacientes recibieron medidas de apoyo rutinarias y se aleatorizaron para placebo o eptifibatida (2 dosis en bolo de 180 microgramos/kg y una perfusión continua hasta el alta hospitalaria o un máximo de 18-24 horas).

El primer bolo y la perfusión se iniciaron simultáneamente, inmediatamente antes de la práctica de la intervención coronaria percutánea y fueron seguidos por un segundo bolo 10 minutos después del primero. La tasa de perfusión fue de 2,0 microgramos/kg/min en pacientes con creatinina sérica ≤ 175 micromoles/l o 1,0 microgramo/kg/min para creatinina sérica > 175 y hasta 350 micromoles/l.

En el grupo del ensayo tratado con eptifibatida, prácticamente todos los pacientes recibieron aspirina (99,7 %) y 98,1 % recibieron una tienopiridina (clopidogrel en el 95,4 % y ticlopidina en el 2,7 %). En el día de la intervención coronaria percutánea, antes de la cateterización, el 53,2 % recibió una tienopiridina (clopidogrel 52,7 %; ticlopidina 0,5 %) – principalmente como dosis de choque (300 mg o más). El grupo tratado con placebo fue comparable (aspirina 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidina 2,6 %).

El ensayo ESPRIT utilizó un régimen simplificado de heparina durante la intervención coronaria percutánea que consistió en un bolo inicial de 60 unidades/kg, con un objetivo TCA de 200-300 segundos. La variable principal del ensayo era la muerte (M), infarto de miocardio (IM), revascularización urgente del vaso (RUV) y la terapia de rescate antitrombótica aguda con un inhibidor de los receptores GP IIB/IIIa (TR) dentro de las 48 horas de la aleatorización.

El IM se identificó mediante la determinación de la CK-MB del laboratorio. Para este diagnóstico, dentro de las 24 horas después del procedimiento de intervención coronaria percutánea, al menos dos determinaciones de CK-MB tenían que ser ≥ 3 veces superior al límite de normalidad; de esta forma, no era necesaria la validación por el Comité Clínico. El IM podía ser comunicado después de la aceptación del Comité Clínico de una comunicación de un investigador.

El análisis de la variable principal [variable cuádruple compuesta de muerte, IM, revascularización urgente del vaso (RUV) y rescate con trombolíticos a las 48 horas] mostró un 37 % de reducción relativa y un 3,9 % de reducción absoluta en el grupo eptifibatida (6,6 % acontecimientos frente a 10,5 %, $p=0,0015$). Los resultados de la variable principal fueron principalmente atribuidos a la reducción de la incidencia de IM enzimático, identificado por la incidencia de elevación temprana de enzimas cardíacas después de la intervención coronaria percutánea (80 de 92 IMs en el grupo de placebo frente a 47 de 56 IMs en el grupo de eptifibatida). La importancia clínica de tales IM enzimáticos está todavía en discusión.

Se obtuvieron resultados similares para las 2 variables secundarias valoradas a los 30 días: una triple compuesta de muerte, IM y RUV y la combinación más fuerte de muerte e IM.

La reducción de la frecuencia de los acontecimientos de las variables en pacientes que recibieron eptifibatida apareció pronto durante el tratamiento. Después de esto, no hubo aumento del beneficio durante 1 año.

Prolongación del tiempo de hemorragia

La administración de eptifibatida mediante bolo intravenoso e perfusión provoca un aumento del tiempo de hemorragia de hasta 5 veces. Este aumento es rápidamente reversible una vez que se interrumpe la perfusión y los tiempos de hemorragia retornan a los niveles basales en aproximadamente 6 (2-8) horas. Cuando se administra eptifibatida solo, no tiene efecto apreciable sobre el tiempo de protrombina (TP) o sobre el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa).

Ensayo EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glicoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) fue un estudio de administración rutinaria y precoz de eptifibatida frente a placebo (con uso provisional retrasado de eptifibatida en el laboratorio de cateterismo) usado en combinación con tratamientos antitrombóticos (AAS, HNF, bivalirudina, fondaparinux o heparina de bajo peso molecular), en sujetos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo. Los pacientes se iban a someter a una estrategia invasiva como medida de manejo adicional tras recibir el fármaco del estudio de 12 a 96 horas. Los pacientes podían manejarse farmacológicamente, someterse a bypass arterial coronario (CABG), o someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP). A diferencia de la posología aprobada en la UE, el estudio utilizó un doble bolo del fármaco del estudio (separados por 10 minutos) antes de la perfusión.

La administración rutinaria y precoz de eptifibatida en esta población con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo tratada óptimamente que se sometió a una estrategia invasiva, no resultó en una reducción estadísticamente significativa en la variable primaria compuesta de tasa de mortalidad, IM (Infarto de Miocardio), IR-RU (Isquemia recurrente requiriendo revascularización urgente) y RT (rescate trombótico) en 96 horas, en comparación con un régimen de eptifibatida provisional retrasado (9,3 % en pacientes tratados con eptifibatida de forma precoz frente a un 10,0% en pacientes asignados al grupo de eptifibatida provisional retrasado; odds ratio=0,920; IC 95%=0,802-1,055; $p=0,234$). Según los criterios GUSTO la hemorragia grave/amenazante para la vida fue poco común y comparable en ambos grupos de tratamiento (0,8%). Según los criterios GUSTO la hemorragia moderada o grave/amenazante para la vida aconteció de forma significativamente más frecuente con eptifibatida rutinaria y precoz (7,4% frente 5,0% en el grupo de eptifibatida provisional retrasada; $p<0,001$). Se observaron diferencias similares para hemorragia mayor según criterios TIMI (118 [2,5 %] en el uso rutinario precoz vs. 83 [1,8 %] en el uso provisional retrasado; $p=0,016$).

No se demostró beneficio estadísticamente significativo en la estrategia de administrar de forma rutinaria y precoz eptifibatida en el subgrupo de pacientes a los que se manejó farmacológicamente o durante los periodos de manejo farmacológico antes de una intervención coronaria percutánea o de bypass arterial coronario (CABG).

En un análisis post-hoc del ensayo EARLY ACS el riesgo beneficio de la reducción en la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada no es concluyente. La tasa de eventos de la variable primaria fue del 11,9% en pacientes que recibieron una dosis reducida (1 microgramo/kg/min) vs 11,2 % en pacientes que recibieron la dosis estándar (2 microgramos/kg/min) cuando eptifibatida se administraba de forma rutinaria y precoz ($p=0,81$). Con una administración de eptifibatida provisional retrasada, las tasas de eventos fueron de un 10% vs 11,5% en pacientes que recibieron la dosis reducida y la dosis estándar respectivamente ($p=0,61$). La hemorragia mayor según criterios TIMI tuvo lugar en un 2,7% de los pacientes que recibieron la dosis reducida (1 microgramo/kg/min) vs un 4,2 % de los pacientes que recibieron la dosis estándar (2 microgramos/kg/min) cuando eptifibatida se administraba de forma rutinaria y precoz ($p=0,36$). Con la administración de eptifibatida provisional retrasada, los eventos mayores según criterios TIMI fueron 1,4% y 2,0% en pacientes que recibieron la dosis reducida y la estándar respectivamente ($p=0,54$). No se observaron diferencias notables con las tasas de hemorragia mayor según los criterios GUSTO.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de eptifibatida es lineal y proporcional a la dosis en su administración en bolo a dosis comprendidas entre 90 y 250 microgramos/kg y a ritmos de perfusión comprendidos entre 0,5 y 3,0 microgramos/kg/min.

Distribución

En pacientes con cardiopatía coronaria, en su perfusión a un ritmo de 2,0 microgramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas medias de eptifibatida en estado de equilibrio estuvieron comprendidas entre 1,5 y 2,2 microgramos/ml. Estas concentraciones plasmáticas se alcanzan rápidamente cuando la perfusión va precedida por un bolo de 180 microgramos/kg.

Biotransformación

La entidad de la unión de eptifibatida a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 25 %. En esta misma población, la semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 2,5 horas, el aclaramiento plasmático es de 55 a 80 ml/kg/h y el volumen de distribución es de aproximadamente 185 a 260 ml/kg.

Eliminación

En sujetos sanos, la eliminación renal supone aproximadamente el 50 % del aclaramiento corporal total; aproximadamente el 50 % de la cantidad eliminada se excreta inalterada. En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), el aclaramiento de eptifibatida se reduce aproximadamente en un 50 % y los niveles plasmáticos en el estado de equilibrio aproximadamente se doblan.

No se han llevado a cabo unos estudios formales de las interacciones farmacocinéticas. No obstante, en un estudio de farmacocinética poblacional no se encontraron evidencias de interacciones farmacocinéticas entre eptifibatida y los siguientes medicamentos administrados concomitantemente: amlodipino, atenolol, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digoxina, diltiazem, difenhidramina, enalapril, fentanilo, furosemida, heparina, lidocaína, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfina, nitratos, nifedipino y warfarina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos practicados con eptifibatida comprendieron estudios de administración de dosis única y repetida en la rata, el conejo y el mono, estudios de reproducción en la rata y el conejo,

estudios de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo*, y estudios de irritación, hipersensibilidad y capacidad antigénica. No se observaron efectos tóxicos inesperados en un agente de este perfil farmacológico y los hallazgos fueron predictivos de la experiencia clínica, siendo la principal reacción adversa los efectos hemorrágicos. Con eptifibatida no se observaron efectos genotóxicos.

Se han practicado estudios de teratología tras la perfusión intravenosa continua de eptifibatida a la rata gestante a dosis diarias totales de hasta 72 mg/kg/día (en torno a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en el ser humano de acuerdo al área de superficie corporal) y a la coneja gestante a dosis diarias totales de hasta 36 mg/kg/día (en torno a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en el ser humano de acuerdo al área de superficie corporal). Estos estudios no revelaron evidencia alguna de afectación de la fertilidad o de lesión del feto como consecuencia de la eptifibatida.

No se dispone de estudios sobre la reproducción en especies animales en las que la eptifibatida muestre una actividad farmacológica similar a la hallada en el ser humano. Por esta razón, estos estudios no son adecuados para la evaluación de la toxicidad de la eptifibatida sobre la función reproductora (ver sección 4.6).

El potencial carcinogénico de eptifibatida no se ha evaluado en estudios a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Ácido cítrico monohidrato
- Hidróxido de sodio
- Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Eptifibatida Accord es incompatible con la furosemida.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Eptifibatida Accord no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial de vidrio de Tipo I, de 100 ml, con tapón de goma de butilo y cierre de aluminio de apertura flip-off.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los estudios de compatibilidad física y química indican que Eptifibatida Accord puede administrarse a través de un catéter intravenoso junto con sulfato de atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina, activador tisular del plasminógeno o verapamilo. Eptifibatida Accord es compatible química y físicamente con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % y con dextrosa al 5 % en Normosol R, con o sin cloruro potásico hasta 92

horas cuando se almacena a 20-25°C. Puede ver la composición detallada de Normosol R en la ficha técnica del medicamento.

Antes de su empleo, examinar el contenido del vial. No utilizarlo si se observan partículas o un cambio de color. Durante la administración de la solución de Eptifibatida Accord no se precisa protección frente a la luz.

Una vez abierto, desechar el medicamento no utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1065/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 enero 2016
Fecha de la última renovación: 30 de septiembre de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptifibatida Accord 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de eptifibatida.

Un vial de 10 ml de solución inyectable contiene 20 mg de eptifibatida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 34,5 mg (1,5 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente, incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eptifibatida Accord está orientado para su empleo con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.

Eptifibatida Accord está indicado para la prevención del infarto de miocardio precoz en adultos con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24 horas y con cambios en el electrocardiograma (ECG) y/o con las enzimas cardíacas elevadas.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con Eptifibatida Accord son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de los síntomas de angina aguda incluyendo por ejemplo a los que probablemente se les someta de forma precoz a una angioplastia coronaria (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Este producto es únicamente para uso hospitalario. Debe administrarse por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.

Eptifibatida Accord solución inyectable debe emplearse de manera conjunta con Eptifibatida Accord solución para perfusión.

Se recomienda la administración concomitante de heparina a menos que esté contraindicado por razones tales como historia de trombocitopenia asociada al empleo de heparina (ver “Administración de heparina”, sección 4.4). Eptifibatida Accord también está orientado para su empleo concomitante con ácido acetilsalicílico, a menos que esté contraindicado, por ser parte del tratamiento estándar de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Posología

Adultos (≥ 18 años) con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q

La dosis recomendada es un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg administrado lo antes posible tras el diagnóstico, seguido por una perfusión continua de 2 microgramos/kg/min durante un período de hasta 72 horas, hasta el inicio de la cirugía de *bypass* coronario, o hasta el alta hospitalaria (eligiéndose el primero de estos eventos que tuviere lugar). Si se practica una Intervención Coronaria Percutánea durante el tratamiento con eptifibatida, continuar la perfusión durante las 20-24 horas siguientes a la intervención coronaria percutánea, con una duración global máxima del tratamiento de 96 horas.

Cirugía de emergencia o semi-electiva

Si el paciente requiriera cirugía cardíaca de emergencia o urgente durante el curso del tratamiento con eptifibatida, se debe suspender inmediatamente la perfusión. Si el paciente requiriera cirugía semi-electiva, se debe suspender la perfusión de eptifibatida en el momento adecuado de forma que la función plaquetaria pueda volver a la normalidad.

Insuficiencia hepática

La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada. Deberá administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática, en los que la coagulación se pudiera alterar (ver sección 4.3, tiempo de protrombina). Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) se debe administrar un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg seguido por una perfusión continua de 1,0 microgramo/kg/min durante todo el tratamiento. Esta recomendación se basa en datos farmacodinámicos y farmacocinéticos. La evidencia clínica disponible sin embargo no puede confirmar que la modificación de la dosis pueda dar lugar a un beneficio mantenido (ver sección 5.1). Está contraindicado el uso en pacientes con insuficiencia renal más grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de eptifibatida en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos disponibles.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Eptifibatida Accord no debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- evidencia de hemorragia gastrointestinal, hemorragia genitourinaria macroscópica u otra hemorragia anormal activa dentro de los 30 días previos al tratamiento;
- antecedentes de ictus dentro de los 30 días previos o toda historia de ictus hemorrágico;
- antecedentes de enfermedad intracraneal (neoplasia, malformación arteriovenosa, aneurisma);
- cirugía mayor o traumatismo importante dentro de las 6 semanas previas;
- antecedentes de diátesis hemorrágica;
- trombocitopenia (< 100.000 células/mm³);
- tiempo de protrombina $> 1,2$ veces el control o Relación Normalizada Internacional $\geq 2,0$;
- hipertensión grave (presión arterial sistólica > 200 mm Hg o presión arterial diastólica > 110 mm Hg bajo tratamiento antihipertensivo);
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis renal;
- insuficiencia hepática clínicamente relevante;

- administración concomitante o prevista de otro inhibidor parenteral de los receptores de glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Eptifibatida Accord es un agente antitrombótico que actúa mediante inhibición de la agregación plaquetaria; por consiguiente, el paciente deberá ser observado cuidadosamente durante el tratamiento en cuanto a signos de hemorragia (ver sección 4.8). Las mujeres, los ancianos y pacientes de bajo peso corporal o con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) pueden tener mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben controlarse estrechamente con respecto a la hemorragia.

Se puede observar también un mayor riesgo de hemorragia en pacientes que reciben una administración temprana o precoz de eptifibatida (ej. en el diagnóstico) en comparación con la recepción inmediatamente antes de intervención coronaria percutánea (ICP), tal y como se ha visto en el ensayo Early ACS. A diferencia de la posología aprobada en la UE, a todos los pacientes de este ensayo se les administró un doble bolo antes de la perfusión (ver sección 5.1).

En los pacientes sometidos a una intervención arterial percutánea, la hemorragia es mayor en el punto de acceso arterial. Deberán observarse cuidadosamente todos los puntos potenciales de sangrado (es decir, puntos de inserción de catéteres; puntos de punción arterial, venosa o con agujas; puntos de incisión; tractos gastrointestinal y genitourinario). Otros puntos potenciales de sangrado tales como el sistema nervioso central y periférico y áreas retroperitoneales también se deben tener en cuenta.

Como Eptifibatida Accord inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se utiliza con otros fármacos que afectan la hemostasia, incluidos ticlopidina, clopidogrel, los agentes trombolíticos, anticoagulantes orales, soluciones de dextrán, adenosina, sulfpirazona, prostaciclina, antiinflamatorios no esteroideos o dipiridamol (ver sección 4.5).

No hay experiencia sobre el uso de eptifibatida junto con heparinas de bajo peso molecular.

La experiencia terapéutica de eptifibatida en pacientes en los que generalmente está indicada la terapia trombolítica (esto es, infarto agudo de miocardio transmural con nuevas ondas Q patológicas o segmentos ST elevados o bloqueo de rama izquierda en el ECG) es limitada. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Eptifibatida Accord en estos casos (ver sección 4.5).

La perfusión de Eptifibatida Accord debe interrumpirse inmediatamente si surgen circunstancias que precisen terapia trombolítica o si el paciente debe someterse a una cirugía de *bypass* coronario de emergencia o requiere un balón de contrapulsación aórtico.

Si se produjera una hemorragia grave que no fuera controlable mediante presión, la perfusión de Eptifibatida Accord debe interrumpirse inmediatamente, así como la eventual heparina no fraccionada que se estuviera administrando concomitantemente.

Procedimientos arteriales

Durante el tratamiento con eptifibatida hay un aumento significativo de las tasas de hemorragia, en especial en el área de la arteria femoral, donde se inserta el introductor. Debe tenerse cuidado de asegurar que sólo se punciona la pared anterior de la arteria femoral. El introductor arterial puede extraerse cuando la coagulación haya vuelto a la normalidad, por ejemplo, cuando el tiempo de coagulación activado (TCA) sea menor de 180 segundos (por lo común, a las 2-6 horas después de la suspensión de la heparina). Tras la extracción del introductor, debe practicarse una cuidada hemostasia bajo estrecha supervisión.

Trombocitopenia e Inmunogenicidad en relación a los inhibidores GP IIb/IIIa

Eptifibatida Accord inhibe la agregación plaquetaria, pero no parece afectar la viabilidad de las plaquetas. Tal y como se demostró en los ensayos clínicos, la incidencia de trombocitopenia fue baja y

similar en los pacientes tratados con eptifibatida o placebo. Con la administración poscomercialización de eptifibatida se ha observado trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia aguda pronunciada (ver sección 4.8).

El mecanismo por el cual eptifibatida puede inducir trombocitopenia, ya sea mediada inmunológicamente o no, no se conoce completamente. Sin embargo, el tratamiento con eptifibatida se asoció con anticuerpos que reconocen GPIIb/IIIa ocupado por eptifibatida, sugiriendo un mecanismo mediado inmunológicamente. La trombocitopenia que se produce tras la primera exposición a un inhibidor de GPIIb/IIIa puede explicarse por el hecho de que los anticuerpos están presentes de forma natural en algunos individuos normales.

Se requiere monitorización, dado que cada exposición repetida con cualquier agente ligando-mimético GPIIb/IIIa (como abciximab o eptifibatida) o la exposición por primera vez a un inhibidor GPIIb/IIIa pueden estar asociadas a respuestas trombocitopénicas mediadas inmunológicamente; por ejemplo, se debe monitorizar el recuento de plaquetas antes del tratamiento, dentro de las 6 horas desde la administración y posteriormente al menos una vez al día mientras dure el tratamiento e inmediatamente si aparecen signos clínicos de una tendencia al sangrado inesperado.

Si se observan una disminución confirmada de las plaquetas a $< 100.000/\text{mm}^3$ o una trombocitopenia profunda aguda se debe considerar inmediatamente la interrupción de la medicación que conoce o sospecha que tenga efectos trombocitopénicos, incluyendo eptifibatida, heparina y clopidogrel. La decisión de utilizar transfusiones de plaquetas se debe basar en el juicio clínico y hacer de forma individualizada.

No hay datos sobre el uso de eptifibatida en pacientes con trombocitopenia previa mediada inmunológicamente con otros inhibidores parenterales de GPIIb/IIIa. Por tanto, no se recomienda administrar eptifibatida a pacientes que han experimentado previamente trombocitopenia mediada inmunológicamente con inhibidores GPIIb/IIIa, incluyendo eptifibatida.

Administración de heparina

Se recomienda la administración de heparina, salvo en caso de contraindicación (como historia de trombocitopenia asociada al empleo de la heparina).

Angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q: En un paciente de peso ≥ 70 kg, se recomienda la administración de una dosis de 5.000 unidades en bolo, seguida de una perfusión intravenosa constante de 1.000 unidades/h. Si el paciente pesara < 70 kg, se recomienda una dosis de 60 unidades/kg, en bolo, seguida de una perfusión de 12 unidades/kg/h. El tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) deberá monitorizarse para mantener un valor entre 50 y 70 segundos, por encima de los 70 segundos puede aumentarse el riesgo de hemorragia.

Si se fuera a practicar una intervención coronaria percutánea en el caso de angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q, controlar el tiempo de coagulación activado (TCA) a fin de mantener un valor entre 300-350 segundos. Se debe suspender la administración de heparina si el TCA supera los 300 segundos; no volver a administrar hasta que el TCA se sitúe por debajo de los 300 segundos.

Control de los valores de laboratorio

Antes de la perfusión de Eptifibatida Accord, se recomienda la práctica de las siguientes pruebas de laboratorio para identificar anomalías hemostáticas preexistentes: tiempo de protrombina (TP) y TPTa, creatinina sérica, recuento plaquetario, valores de hemoglobina y de hematocrito. La hemoglobina, el hematocrito y el recuento plaquetario deben controlarse de nuevo dentro de las 6 horas siguientes al comienzo del tratamiento y como mínimo una vez al día posteriormente mientras que el paciente se encuentre en tratamiento (o con una mayor frecuencia si existiera evidencia de una marcada disminución de sus valores). Si la cifra de plaquetas se redujera a menos de $100.000/\text{mm}^3$, se precisan nuevos recuentos plaquetarios para descartar una pseudotrombocitopenia. Suspéndase la heparina no fraccionada. En los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea se debe medir también el TCA.

Sodio

Este medicamento contiene 34,5 mg de sodio por vial, equivalente al 1,7% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina y dipiridamol

Eptifibatida no parece aumentar el riesgo de hemorragia mayor y menor asociada al empleo concomitante de warfarina y de dipiridamol. Así, pacientes tratados con eptifibatida que presentaban un tiempo de protrombina (TP) > 14,5 segundos y en tratamiento concomitante con warfarina no mostraron un aumento del riesgo de hemorragia.

Eptifibatida y agentes trombolíticos

Los datos sobre el empleo de eptifibatida en pacientes en tratamiento con agentes trombolíticos son limitados. En un estudio practicado en la intervención coronaria percutánea o en el infarto agudo de miocardio no se observó una evidencia consistente de que la administración de eptifibatida aumentara el riesgo de hemorragia mayor o menor asociado al activador tisular del plasminógeno. En un estudio en el infarto agudo de miocardio, eptifibatida mostró un aumento en el riesgo de hemorragia en su administración con estreptoquinasa. En un estudio en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la combinación de dosis reducidas de tenecteplasa y eptifibatida administradas concomitantemente comparado con placebo y eptifibatida, aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor y menor.

En un estudio en el infarto agudo de miocardio que comprendió 181 pacientes, se administró eptifibatida (en regímenes de inyección en bolo de hasta 180 microgramos/kg, seguida de una perfusión de hasta 2 microgramos/kg/min durante un máximo de 72 horas) concomitantemente con estreptoquinasa (1,5 millones de unidades durante 60 minutos). A los ritmos de perfusión más altos estudiados (1,3 microgramos/kg/min y 2,0 microgramos/kg/min), eptifibatida se asoció con un aumento en la incidencia de hemorragia y transfusiones en comparación con la incidencia observada cuando se administraba la estreptoquinasa sola.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de eptifibatida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Eptifibatida Accord no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si eptifibatida se excreta en la leche humana. Durante el período de tratamiento se recomienda la interrupción de la lactancia materna.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos acerca del efecto de eptifibatida sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es relevante debido a que Eptifibatida Accord se ha concebido para su empleo sólo en pacientes hospitalizados.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas en pacientes en tratamiento con eptifibatida fueron generalmente de tipo hemorrágico o los eventos cardiovasculares que son frecuentes en esta población de pacientes.

Ensayos clínicos

Las fuentes de datos utilizadas para describir y determinar la frecuencia de las reacciones adversas incluyeron dos ensayos clínicos fase III (PURSUIT y ESPRIT). Estos ensayos se describen brevemente a continuación.

PURSUIT: Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de eptifibatida frente a placebo en la reducción de la mortalidad y nuevo infarto de miocardio en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q.

ESPRIT: Este fue un ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de eptifibatida en pacientes planificados para una intervención coronaria percutánea no urgente con implantación de stent intracoronario.

En PURSUIT, los acontecimientos hemorrágicos y no hemorrágicos se obtuvieron desde el alta hospitalaria hasta la visita del día 30. En ESPRIT, los acontecimientos hemorrágicos fueron notificados a las 48 horas y los acontecimientos no hemorrágicos a los 30 días. Si bien los criterios utilizados para clasificar la incidencia de hemorragia mayor y menor fueron los acordados según el grupo de estudio sobre Trombolisis en el Infarto de Miocardio TIMI, tanto para el ensayo PURSUIT como el ESPRIT, los datos del PURSUIT se obtuvieron dentro de los 30 días mientras que los datos del ESPRIT estuvieron limitados a acontecimientos ocurridos dentro de las 48 horas o hasta el alta, lo que ocurriera primero.

Las reacciones adversas se enumeran por clasificación órgano sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Estas son frecuencias absolutas que no tienen en consideración las tasas de placebo. Para una reacción adversa específica, si había datos disponibles de los dos estudios PURSUIT y ESPRIT, la frecuencia de reacción adversa se corresponde con la incidencia notificada más alta.

No se ha determinado la relación de causalidad de todas las reacciones adversas.

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
Muy frecuentes	Hemorragia (mayor y menor incluyendo acceso en la arteria femoral, relacionada con la cirugía de <i>bypass</i> coronario, gastrointestinal, genitourinaria, retroperitoneal, intracraneal, hematemesis, hematuria, oral/orofaríngea, disminución de la hemoglobina/hematocrito y otras).
Poco frecuentes	Trombocitopenia.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Poco frecuentes	Isquemia cerebral.
<u>Trastornos cardíacos</u>	
Frecuentes	Parada cardíaca, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular.
<u>Trastornos vasculares</u>	
Frecuentes	Hipotensión, shock, flebitis.

Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, hipotensión y shock fueron acontecimientos relacionados con la enfermedad subyacente y se notificaron frecuentemente en el ensayo PURSUIT.

La administración de eptifibatida se asocia a un aumento de la hemorragia mayor y menor, de acuerdo a su clasificación según los criterios del grupo de estudio TIMI. A la dosis terapéutica recomendada, que fue la administrada en el ensayo PURSUIT, que comprendió cerca de 11.000 pacientes, la complicación más frecuente durante el tratamiento con eptifibatida fue la hemorragia. Las

complicaciones hemorrágicas más frecuentes se asociaron con procedimientos cardíacos invasivos (relacionadas con el injerto de *bypass* coronario o en el lugar de acceso a la arteria femoral).

La hemorragia menor se definió en el ensayo PURSUIT como la hematuria macroscópica espontánea, la hematemesis espontánea y la observación de sangrado con una disminución de la hemoglobina mayor de 3 g/dl o mayor de 4 g/dl en ausencia de la observación de un punto de sangrado. Durante el tratamiento con eptifibatida en este estudio, la hemorragia menor fue una complicación muy frecuente (>1/10, ó 13,1 % con eptifibatida, frente a 7,6 % con placebo). Los episodios hemorrágicos fueron más frecuentes en los pacientes que estaban recibiendo concomitantemente heparina durante la intervención coronaria percutánea cuando el TCA superaba los 350 segundos (ver sección 4.4, Administración de heparina).

La hemorragia mayor se definió en el ensayo PURSUIT como la hemorragia intracraneal o la disminución de la concentración de hemoglobina en más de 5 g/dl. La hemorragia mayor fue también muy frecuente y fue notificada en este estudio, con más frecuencia en los pacientes tratados con eptifibatida que en los tratados con placebo (>1/10, ó 10,8 % frente a 9,3 %) pero fue infrecuente en la gran mayoría de los pacientes a los que no se les practicó el *bypass* coronario dentro de los 30 días de inclusión en el estudio. La incidencia de hemorragia no aumentó en el grupo tratado con eptifibatida comparado con el grupo tratado con placebo en aquellos pacientes a los que se les practicó el *bypass* coronario. En el subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, se observó hemorragia mayor frecuentemente, en el 9,7 % de los pacientes tratados con eptifibatida frente a un 4,6 % de los tratados con placebo.

La incidencia de episodios hemorrágicos graves o amenazantes para la vida con eptifibatida fue del 1,9 % frente al 1,1 % con placebo. La necesidad de transfusión sanguínea se incrementó de manera modesta por el tratamiento con eptifibatida (11,8 %, frente a 9,3 % con placebo).

Las alteraciones producidas durante el tratamiento con eptifibatida fueron las derivadas de su acción farmacológica conocida, es decir, la inhibición de la agregación plaquetaria. Así, son frecuentes y de esperar los cambios en los parámetros de laboratorio asociados a la hemorragia (por ejemplo, tiempo de hemorragia). No se observaron diferencias aparentes entre los pacientes tratados con eptifibatida y los tratados con placebo en los valores de la función hepática (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirrubina, fosfatasa alcalina) o de la función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre).

Experiencia de poscomercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Hemorragia mortal (la mayoría incluyeron alteraciones del sistema nervioso central y periférico: hemorragias cerebrales o intracraneales); hemorragia pulmonar, trombocitopenia pronunciada aguda, hematoma.
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilácticas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Erupción, alteraciones en el punto de inyección tales como urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis con eptifibatida en el ser humano es extremadamente limitada. No hubo indicios de reacciones adversas graves asociadas a la administración accidental de grandes dosis en bolo, a la perfusión rápida comunicada como sobredosis o a grandes dosis acumuladas. En el ensayo PURSUIT, hubo 9 pacientes que recibieron una dosis en bolo y/o en perfusión que suponía más del

doble de la dosis recomendada, o que fueron identificados por el investigador como receptores de una sobredosis. En ninguno de estos pacientes se produjo una hemorragia marcada, aunque en un paciente, sometido a cirugía de *bypass* coronario, se comunicó que había presentado una hemorragia moderada. En concreto, ningún paciente sufrió una hemorragia intracraneal.

Potencialmente, la sobredosis de eptifibatida podría resultar en hemorragia. Ahora bien, dada su corta semivida y su rápida eliminación, la acción de eptifibatida puede interrumpirse rápidamente suspendiendo la perfusión. Por lo tanto, aunque eptifibatida puede dializarse, la necesidad de diálisis no es probable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico (inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina), código ATC: B01AC16

Mecanismo de acción

Eptifibatida, un heptapéptido cíclico de síntesis que contiene seis aminoácidos, incluida una cisteína amida y un residuo mercaptopropionil (desamino cisteinil), es un inhibidor de la agregación plaquetaria que pertenece a la familia de los RGD (arginina-glicina-aspartato)-miméticos.

Eptifibatida inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno, del factor de von Willebrand y de otros ligandos de adherencia a los receptores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa.

Efectos farmacodinámicos

Eptifibatida inhibe la agregación plaquetaria de manera dependiente de la dosis y de la concentración, tal como se ha demostrado en los estudios *ex vivo* de agregación plaquetaria utilizando adenosín difosfato (ADP) y otros agonistas que inducen la agregación plaquetaria. El efecto de eptifibatida se observa inmediatamente tras la administración de un bolo intravenoso de 180 microgramos/kg. Cuando se sigue por una perfusión continua de 2,0 microgramos/kg/min, este régimen resulta en una inhibición > 80 % de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el ADP, a concentraciones fisiológicas del calcio, en más del 80 % de los pacientes.

La inhibición plaquetaria fue rápidamente reversible, con una vuelta de la función plaquetaria al nivel basal (> 50 % de la agregación plaquetaria) a las 4 horas de la suspensión de una perfusión continua de 2,0 microgramos/kg/min. La determinación de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por el ADP a concentraciones fisiológicas del calcio (anticoagulante D-fenilalanil-L-prolil-L-arginina clorometil cetona) en pacientes con angina inestable e Infarto de Miocardio Sin Onda Q mostró una inhibición dependiente de la concentración, con una CI₅₀ (concentración inhibitoria del 50 %) de aproximadamente 550 ng/ml y una CI₈₀ (concentración inhibitoria del 80 %) de aproximadamente 1.100 ng/ml.

Hay datos limitados respecto a la inhibición plaquetaria en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) se consiguió un 100% de inhibición al cabo de 24 horas tras la administración de 2 microgramos/kg/min. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) administrando 1 microgramo/kg/min se consiguió un 80% de inhibición en más del 80% de los pacientes a las 24 horas.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo PURSUIT

PURSUIT fue el ensayo clínico principal en Angina Inestable/Infarto de Miocardio Sin Onda Q. Este estudio se realizó en 726 centros y 27 países y fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 10.948 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Sólo se podían incluir pacientes que hubieran experimentado isquemia cardiaca en reposo (≥ 10 minutos) dentro de las 24 horas previas y que hubieran presentado:

- alteraciones del segmento ST: depresión del segmento ST $> 0,5$ mm durante menos de 30 minutos o elevación del segmento ST persistente $> 0,5$ mm que no requería tratamiento de reperfusión o agentes trombolíticos, inversión de la onda T (> 1 mm)
- o aumento de CK-MB.

Se aleatorizaron los pacientes a placebo, 180 microgramos/kg de eptifibatida en bolo seguido por una perfusión de 2,0 microgramos/kg/min (180/2,0), ó 180 microgramos/kg de eptifibatida en bolo seguido por una perfusión de 1,3 microgramos/kg/min (180/1,3).

La perfusión se continuaba hasta el alta hospitalaria, hasta el momento de la cirugía de *bypass* coronario o hasta las 72 horas, eligiéndose el primero de estos eventos que tuviere lugar. Si se practicaba intervención coronaria percutánea, la perfusión de eptifibatida se continuaba durante 24 horas después del procedimiento con una duración de la perfusión de un máximo de 96 horas.

El grupo 180/1,3 se interrumpió después de un análisis intermedio, tal y como se especificaba en el protocolo, cuando los dos grupos de tratamiento activo parecían tener una incidencia de hemorragia similar.

Se trató a los pacientes de acuerdo a los estándares habituales del centro de investigación; por lo tanto, la frecuencia de angiografía, intervención coronaria percutánea y *bypass* coronario fue generalmente distinta de un centro a otro y de un país a otro. De los pacientes del PURSUIT, el 13 % fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea durante la perfusión de eptifibatida, aproximadamente al 50 % de ellos se les colocaron prótesis intracoronarias; el 87 % fueron tratados médicamente (sin intervención coronaria percutánea durante la perfusión de eptifibatida).

La inmensa mayoría de pacientes recibió ácido acetilsalicílico (75-325 mg una vez al día).

La heparina no fraccionada se administró por vía intravenosa o subcutánea según la opinión del médico, más frecuentemente en forma de bolo intravenoso de 5.000 U seguido de una perfusión continua de 1.000 U/h. Se recomendó como objetivo un TPTa de 50-70 segundos. Un total de 1.250 pacientes se sometió a intervención coronaria percutánea dentro de las 72 horas después de la aleatorización, en cuyo caso recibieron heparina no fraccionada intravenosa para mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) de 300-350 segundos.

La variable principal de valoración del estudio fue la aparición de muerte por cualquier causa o de un nuevo infarto de miocardio (evaluado de forma ciega por un Comité Clínico) dentro de los 30 días tras la aleatorización. El componente infarto de miocardio de la variable podía definirse como la elevación enzimática asintomática de CK-MB o una nueva onda Q.

Eptifibatida administrado como 180/2,0 redujo significativamente la incidencia de las variables principales de valoración en comparación con el placebo (tabla 1): esto representa unos 15 acontecimientos evitados de cada 1.000 pacientes tratados:

Tabla 1

Incidencia de Muerte/Infarto de Miocardio valorada por el Comité Clínico (Población «Por Intención de Tratar»)

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

a: Análisis chi-cuadrado de Pearson en la diferencia entre placebo y eptifibatida.

Los resultados de la variable principal de valoración se atribuyeron principalmente a la aparición de infarto de miocardio.

La reducción en la incidencia de variables principales de valoración en pacientes que recibieron eptifibatida se produjo al principio del tratamiento (dentro de las primeras 72-96 horas) y esta reducción se mantuvo a lo largo de 6 meses, sin ningún efecto significativo sobre la mortalidad.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con eptifibatida son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de la angina aguda.

Según los hallazgos epidemiológicos, se ha asociado una mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares con ciertos indicadores, por ejemplo:

- edad,
- frecuencia cardiaca acelerada o hipertensión,
- dolor cardiaco isquémico persistente o recurrente,
- alteraciones marcadas en el ECG (en particular alteraciones del segmento ST),
- enzimas o marcadores cardiacos aumentados (por ejemplo, CK-MB, troponinas), y
- fallo cardiaco.

El estudio PURSUIT se realizó en un momento en el que el manejo de síndrome coronario agudo era diferente al actual en términos de uso de antagonistas de receptores de plaquetas ADP (P2Y12) y el uso rutinario de stents intracoronarios.

Ensayo ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatida Therapy [Supresión Potenciada del Receptor Plaquetario IIB/IIIa con la Terapia con eptifibatida]) es un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (n= 2.064) en la intervención coronaria percutánea no urgente con stent intracoronario.

Todos los pacientes recibieron medidas de apoyo rutinarias y se aleatorizaron para placebo o eptifibatida (2 dosis en bolo de 180 microgramos/kg y una perfusión continua hasta el alta hospitalaria o un máximo de 18-24 horas).

El primer bolo y la perfusión se iniciaron simultáneamente, inmediatamente antes de la práctica de la intervención coronaria percutánea y fueron seguidos por un segundo bolo 10 minutos después del primero. La tasa de perfusión fue de 2,0 microgramos/kg/min en pacientes con creatinina sérica ≤ 175 micromoles/l o 1,0 microgramo/kg/min para creatinina sérica > 175 y hasta 350 micromoles/l.

En el grupo del ensayo tratado con eptifibatida, prácticamente todos los pacientes recibieron aspirina (99,7 %) y 98,1 % recibieron una tienopiridina (clopidogrel en el 95,4 % y ticlopidina en el 2,7 %). En el día de la intervención coronaria percutánea, antes de la cateterización, el 53,2 % recibió una tienopiridina (clopidogrel 52,7 %; ticlopidina 0,5 %) – principalmente como dosis de choque (300 mg o más). El grupo tratado con placebo fue comparable (aspirina 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidina 2,6 %).

El ensayo ESPRIT utilizó un régimen simplificado de heparina durante la intervención coronaria percutánea que consistió en un bolo inicial de 60 unidades/kg, con un objetivo TCA de 200-300 segundos. La variable principal del ensayo era la muerte (M), infarto de miocardio (IM), revascularización urgente del vaso (RUV) y la terapia de rescate antitrombótica aguda con un inhibidor de los receptores GP IIB/IIIa (TR) dentro de las 48 horas de la aleatorización.

El IM se identificó mediante la determinación de la CK-MB del laboratorio. Para este diagnóstico, dentro de las 24 horas después del procedimiento de intervención coronaria percutánea, al menos dos determinaciones de CK-MB tenían que ser ≥ 3 veces superior al límite de normalidad; de esta forma, no era necesaria la validación por el Comité Clínico. El IM podía ser comunicado después de la aceptación del Comité Clínico de una comunicación de un investigador.

El análisis de la variable principal [variable cuádruple compuesta de muerte, IM, revascularización urgente del vaso (RUV) y rescate con trombolíticos a las 48 horas] mostró un 37 % de reducción relativa y un 3,9 % de reducción absoluta en el grupo eptifibatida (6,6 % acontecimientos frente a 10,5 %, $p = 0,0015$). Los resultados de la variable principal fueron principalmente atribuidos a la reducción de la incidencia de IM enzimático, identificado por la incidencia de elevación temprana de enzimas cardíacos después de la intervención coronaria percutánea (80 de 92 IMs en el grupo de placebo frente a 47 de 56 IMs en el grupo de eptifibatida). La importancia clínica de tales IM enzimáticos está todavía en discusión.

Se obtuvieron resultados similares para las 2 variables secundarias valoradas a los 30 días: una triple compuesta de muerte, IM y RUV y la combinación más fuerte de muerte e IM.

La reducción de la frecuencia de los acontecimientos de las variables en pacientes que recibieron eptifibatida apareció pronto durante el tratamiento. Después de esto, no hubo aumento del beneficio durante 1 año.

Prolongación del tiempo de hemorragia

La administración de eptifibatida mediante bolo intravenoso e perfusión provoca un aumento del tiempo de hemorragia de hasta 5 veces. Este aumento es rápidamente reversible una vez que se interrumpe la perfusión y los tiempos de hemorragia retornan a los niveles basales en aproximadamente 6 (2-8) horas. Cuando se administra eptifibatida solo, no tiene efecto apreciable sobre el tiempo de protrombina (TP) o sobre el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa).

Ensayo EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glicoprotein Iib/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) fue un estudio de administración rutinaria y precoz de eptifibatida frente a placebo (con uso provisional retrasado de eptifibatida en el laboratorio de cateterismo) usado en combinación con tratamientos antitrombóticos (AAS, HNF, bivalirudina, fondaparinux o heparina de bajo peso molecular), en sujetos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo. Los pacientes se iban a someter a una estrategia invasiva como medida de manejo adicional tras recibir el fármaco del estudio de 12 a 96 horas. Los pacientes podían manejarse farmacológicamente, someterse a bypass arterial coronario (CABG), o someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP). A diferencia de la posología aprobada en la UE, el estudio utilizó un doble bolo del fármaco del estudio (separados por 10 minutos) antes de la perfusión.

La administración rutinaria y precoz de eptifibatida en esta población con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo tratada óptimamente que se sometió a una estrategia invasiva, no resultó en una reducción estadísticamente significativa en la variable primaria compuesta de tasa de mortalidad, IM (Infarto de Miocardio), IR-RU (Isquemia recurrente requiriendo revascularización urgente) y RT (rescate trombótico) en 96 horas, en comparación con un régimen de eptifibatida provisional retrasado (9,3 % en pacientes tratados con eptifibatida de forma precoz frente a un 10,0% en pacientes asignados al grupo de eptifibatida provisional retrasado; odds ratio=0,920; IC 95%=0,802-1,055; $p=0,234$). Según los criterios GUSTO la hemorragia grave/amenazante para la vida fue poco común y comparable en ambos grupos de tratamiento (0,8%). Según los criterios GUSTO la hemorragia moderada o grave/amenazante para la vida aconteció de forma significativamente más frecuente con eptifibatida rutinaria y precoz (7,4% frente 5,0% en el grupo de eptifibatida provisional retrasada; $p<0,001$). Se observaron diferencias similares para hemorragia mayor según criterios TIMI (118 [2,5 %] en el uso rutinario precoz vs. 83 [1,8 %] en el uso provisional retrasado; $p=0,016$).

No se demostró beneficio estadísticamente significativo en la estrategia de administrar de forma

rutinaria y precoz eptifibatida en el subgrupo de pacientes a los que se manejó farmacológicamente o durante los periodos de manejo farmacológico antes de una intervención coronaria percutánea o de bypass arterial coronario (CABG).

En un análisis post-hoc del ensayo EARLY ACS el riesgo beneficio de la reducción en la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada no es concluyente. La tasa de eventos de la variable primaria fue del 11,9% en pacientes que recibieron una dosis reducida (1 microgramo/kg/min) vs 11,2 % en pacientes que recibieron la dosis estándar (2 microgramos/kg/min) cuando eptifibatida se administraba de forma rutinaria y precoz ($p=0,81$). Con una administración de eptifibatida provisional retrasada, las tasas de eventos fueron de un 10% vs 11,5% en pacientes que recibieron la dosis reducida y la dosis estándar respectivamente ($p=0,61$). La hemorragia mayor según criterios TIMI tuvo lugar en un 2,7% de los pacientes que recibieron la dosis reducida (1 microgramo/kg/min) vs un 4,2 % de los pacientes que recibieron la dosis estándar (2 microgramos/kg/min) cuando eptifibatida se administraba de forma rutinaria y precoz ($p=0,36$). Con la administración de eptifibatida provisional retrasada, los eventos mayores según criterios TIMI fueron 1,4% y 2,0% en pacientes que recibieron la dosis reducida y la estándar respectivamente ($p=0,54$). No se observaron diferencias notables con las tasas de hemorragia mayor según los criterios GUSTO.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de eptifibatida es lineal y proporcional a la dosis en su administración en bolo a dosis comprendidas entre 90 y 250 microgramos/kg y a ritmos de perfusión comprendidos entre 0,5 y 3,0 microgramos/kg/min.

Distribución

En pacientes con cardiopatía coronaria, en su perfusión a un ritmo de 2,0 microgramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas medias de eptifibatida en estado de equilibrio estuvieron comprendidas entre 1,5 y 2,2 microgramos/ml. Estas concentraciones plasmáticas se alcanzan rápidamente cuando la perfusión va precedida por un bolo de 180 microgramos/kg.

Biotransformación

La entidad de la unión de eptifibatida a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 25 %. En esta misma población, la semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 2,5 horas, el aclaramiento plasmático es de 55 a 80 ml/kg/h y el volumen de distribución es de aproximadamente 185 a 260 ml/kg.

Eliminación

En sujetos sanos, la eliminación renal supone aproximadamente el 50 % del aclaramiento corporal total; aproximadamente el 50 % de la cantidad eliminada se excreta inalterada. En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), el aclaramiento de eptifibatida se reduce aproximadamente en un 50 % y los niveles plasmáticos en el estado de equilibrio aproximadamente se doblan.

No se han llevado a cabo unos estudios formales de las interacciones farmacocinéticas. No obstante, en un estudio de farmacocinética poblacional no se encontraron evidencias de interacciones farmacocinéticas entre eptifibatida y los siguientes medicamentos administrados concomitantemente: amlodipino, atenolol, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digoxina, diltiazem, difenhidramina, enalapril, fentanilo, furosemida, heparina, lidocaína, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfina, nitratos, nifedipino y warfarina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos practicados con eptifibatida comprendieron estudios de administración de dosis única y repetida en la rata, el conejo y el mono, estudios de reproducción en la rata y el conejo, estudios de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo*, y estudios de irritación, hipersensibilidad y capacidad antigénica. No se observaron efectos tóxicos inesperados en un agente de este perfil farmacológico y

los hallazgos fueron predictivos de la experiencia clínica, siendo la principal reacción adversa los efectos hemorrágicos. Con eptifibatida no se observaron efectos genotóxicos.

Se han practicado estudios de teratología tras la perfusión intravenosa continua de eptifibatida a la rata gestante a dosis diarias totales de hasta 72 mg/kg/día (en torno a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en el ser humano de acuerdo al área de superficie corporal) y a la coneja gestante a dosis diarias totales de hasta 36 mg/kg/día (en torno a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en el ser humano de acuerdo al área de superficie corporal). Estos estudios no revelaron evidencia alguna de afectación de la fertilidad o de lesión del feto como consecuencia de la eptifibatida.

No se dispone de estudios sobre la reproducción en especies animales en las que la eptifibatida muestre una actividad farmacológica similar a la hallada en el ser humano. Por esta razón, estos estudios no son adecuados para la evaluación de la toxicidad de la eptifibatida sobre la función reproductora (ver sección 4.6).

El potencial carcinogénico de eptifibatida no se ha evaluado en estudios a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Ácido cítrico monohidrato
- Hidróxido de sodio
- Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Eptifibatida Accord es incompatible con la furosemida.

En ausencia de estudios de compatibilidad, Eptifibatida Accord no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial de vidrio de Tipo I, de 10 ml, con tapón de goma de butilo y cierre de aluminio de fácil apertura.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los estudios de compatibilidad física y química indican que Eptifibatida Accord puede administrarse a través de un catéter intravenoso junto con sulfato de atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina, activador tisular del plasminógeno o verapamilo. Eptifibatida Accord es compatible química y físicamente con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % y con dextrosa al 5 % en Normosol R, con o sin cloruro potásico hasta 92 horas cuando se almacena entre 20 y 25°C. Puede ver la composición detallada de Normosol R en la ficha técnica del medicamento.

Antes de su empleo, examinar el contenido del vial. No utilizarlo si se observan partículas o un cambio de color. Durante la administración de la solución de Eptifibatida Accord no se precisa protección frente a la luz.

Una vez abierto, desechar el medicamento no utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1065/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 enero 2016
Fecha de la última renovación: 30 de septiembre de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del fabricante responsable de la liberación de los lotes en el EEE

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polonia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requisitos para el envío de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml solución para perfusión EFG
eptifibatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución para perfusión contiene 0,75 mg de eptifibatida.

Un vial de 100 ml contiene 75 mg de eptifibatida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
1 vial de 100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C – 8°C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1065/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir la información Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA para vial de 100 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml solución para perfusión EFG

2. PRINCIPIO(2) ACTIVO(S)

Un vial de 100 ml contiene 75 mg de eptifibatida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
100 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE AL VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C – 8°C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR D ELA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1065/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eptifibatida Accord 2 mg/ml solución inyectable EFG
eptifibatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de eptifibatida.

Un vial de 10 ml contiene 20 mg de eptifibatida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C – 8°C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1065/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA para viales de 10 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eptifibatida Accord 2 mg/ml solución inyectable EFG
eptifibatida

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg / 20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml solución para perfusión EFG eptifibatida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eptifibatida Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Eptifibatida Accord
3. Cómo usar Eptifibatida Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eptifibatida Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eptifibatida Accord y para qué se utiliza

Eptifibatida Accord es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Esto significa que ayuda a prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

Se utiliza en adultos con manifestación de insuficiencia coronaria grave definida como dolor torácico espontáneo y reciente con alteraciones electrocardiográficas o cambios biológicos. Se administra normalmente junto con aspirina y heparina no fraccionada.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Eptifibatida Accord

No deben administrarle Eptifibatida Accord:

- si es alérgico a la eptifibatida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha presentado recientemente una hemorragia de origen gástrico, intestinal, vesical o de otro órgano, por ejemplo, si se ha observado de forma anormal sangre en las heces o la orina (excepto la hemorragia menstrual) en los últimos 30 días.
- si ha padecido un accidente cerebrovascular dentro de los 30 días previos o cualquier accidente cerebrovascular hemorrágico (además, asegúrese de que su médico sepa si ha padecido alguna vez un accidente cerebrovascular).
- si ha padecido un tumor cerebral o un proceso que afecte a los vasos sanguíneos del cerebro.
- si ha sido sometido a una operación importante o ha padecido una lesión grave durante las 6 semanas previas.
- si presenta o ha presentado problemas de hemorragias.
- si presenta o ha presentado problemas de la coagulación sanguínea o un recuento de plaquetas bajo.
- si presenta o ha presentado hipertensión grave (tensión arterial alta).
- si presenta o ha presentado problemas hepáticos o renales graves.
- si ha sido tratado con otro medicamento del mismo tipo que Eptifibatida Accord.

Si ha presentado alguna de las situaciones anteriores, comuníquelo a su médico. Si tuviera alguna pregunta, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.

Advertencias y precauciones:

- Eptifibatida Accord solamente se recomienda para su uso en pacientes adultos, hospitalizados en unidades de cuidados coronarios.
- Eptifibatida Accord no debe emplearse en niños o adolescentes menores de 18 años.
- Antes y durante su tratamiento con Eptifibatida Accord, se analizarán muestras de su sangre como una medida de seguridad para limitar la posibilidad de hemorragia inesperada.
- Durante la utilización de Eptifibatida Accord, usted será observado cuidadosamente en busca de signos de hemorragia inusual o inesperada.

Hable con su médico o farmacéutico o enfermera del hospital antes de usar Eptifibatida Accord.

Uso de Eptifibatida Accord con otros medicamentos

Para evitar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Especialmente:

- diluyentes sanguíneos (anticoagulantes orales) o
- fármacos que evitan la formación de coágulos sanguíneos, tales como warfarina, dipiridamol, ticlopidina, aspirina (excepto aquellos que pudiera recibir como parte del tratamiento con Eptifibatida Accord).

Embarazo, lactancia y fertilidad

El uso de Eptifibatida Accord no está normalmente recomendado durante el embarazo. Indíquelo a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico valorará si los beneficios del tratamiento con Eptifibatida Accord para usted compensan los posibles riesgos para su bebé.

Si está dando el pecho a un bebé, la lactancia deberá interrumpirse durante el período de tratamiento.

Eptifibatida Accord contiene sodio

Este medicamento contiene 172 mg de sodio (principal componente de la sal de mesa) en cada vial. Esto equivale al 8,6% de la ingesta máxima diaria recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Eptifibatida Accord

Eptifibatida Accord se administra en vena mediante inyección directa seguida de una perfusión (solución gota a gota). La dosis administrada se basa en su peso. La dosis recomendada es de 180 microgramos/kg administrados en un bolo (inyección intravenosa rápida), seguido de una perfusión (solución gota a gota) de 2,0 microgramos/kg/minuto durante un máximo de 72 horas. Si tiene una enfermedad del riñón, la dosis para perfusión puede reducirse a 1,0 microgramo/kg/minuto.

Si se practica una intervención coronaria percutánea durante el tratamiento con Eptifibatida Accord, la solución intravenosa podría continuarse durante un máximo de 96 horas.

Usted también deberá recibir algunas dosis de ácido acetilsalicílico (aspirina) y heparina (si no está contraindicado en su caso).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- hemorragia menor o mayor (por ejemplo sangre en la orina, en las heces, vómito con sangre o sangrado por la cirugía)
- anemia (descenso en el número de células rojas o hematíes de la sangre).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación de una vena.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- descenso del número de plaquetas (células de la sangre que son necesarias para su coagulación)
- disminución del flujo de sangre al cerebro.

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- sangrado grave (por ejemplo, sangrado en el interior del abdomen, el cerebro o los pulmones).
- sangrado con desenlace fatal
- disminución grave del número de plaquetas (células de la sangre que son necesarias para su coagulación)
- erupción cutánea (tales como habones o ronchas)
- reacción alérgica grave y repentina.

Si aprecia cualquier signo de hemorragia, dígaselo inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero. Muy raramente, la hemorragia ha llegado a ser grave e incluso mortal. Las medidas de seguridad para evitar que esto ocurra incluyen análisis de sangre y un control minucioso de los profesionales sanitarios que le cuidan.

Si muestra los síntomas de una reacción alérgica grave o ronchas cutáneas, dígaselo inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.

Otros efectos que pueden aparecer en pacientes que necesitan este tipo de tratamiento incluyen aquellos relacionados con la condición para la que está siendo tratado, como latidos rápidos o irregulares del corazón, baja presión sanguínea, shock o paro cardíaco.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico de hospital o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eptifibatida Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad (CAD) que aparece en el embalaje exterior y en el vial después de (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No obstante, durante la administración de la solución de Eptifibatida Accord no se precisa protección frente a la luz.

Antes de su empleo, se debe examinar el contenido del vial.

No utilice Eptifibatida Accord si se observan partículas o un cambio de color.

Una vez abierto, se debe tirar el medicamento no utilizado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eptifibatida Accord

- El principio activo es eptifibatida.
- Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml: Cada ml de solución para perfusión contiene 0,75 mg de eptifibatida. Un vial de 100 ml de solución para perfusión contiene 75 mg de eptifibatida.
- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml solución para perfusión: vial de 100 ml, envase con un vial.

Eptifibatida Accord 0,75 mg/ml: La solución transparente, incolora está contenida en un vial de vidrio de 100 ml, cerrado con un tapón de goma de butilo y cierre de aluminio de apertura flip-off.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospecto: Información para el paciente

Eptifibatida Accord 2 mg/ml solución inyectable EFG eptifibatida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eptifibatida Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Eptifibatida Accord
3. Cómo usar Eptifibatida Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eptifibatida Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eptifibatida Accord y para qué se utiliza

Eptifibatida Accord es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Esto significa que ayuda a prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

Se utiliza en adultos con manifestación de insuficiencia coronaria grave definida como dolor torácico espontáneo y reciente con alteraciones electrocardiográficas o cambios biológicos. Se administra normalmente junto con aspirina y heparina no fraccionada.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Eptifibatida Accord

No deben administrarle Eptifibatida Accord:

- si es alérgico a la eptifibatida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha presentado recientemente una hemorragia de origen gástrico, intestinal, vesical o de otro órgano, por ejemplo, si se ha observado de forma anormal sangre en las heces o la orina (excepto la hemorragia menstrual) en los últimos 30 días.
- si ha padecido un accidente cerebrovascular dentro de los 30 días previos o cualquier accidente cerebrovascular hemorrágico (además, asegúrese de que su médico sepa si ha padecido alguna vez un accidente cerebrovascular).
- si ha padecido un tumor cerebral o un proceso que afecte a los vasos sanguíneos del cerebro.
- si ha sido sometido a una operación importante o ha padecido una lesión grave durante las 6 semanas previas.
- si presenta o ha presentado problemas de hemorragias.
- si presenta o ha presentado problemas de la coagulación sanguínea o un recuento de plaquetas bajo.
- si presenta o ha presentado hipertensión grave (tensión arterial alta).
- si presenta o ha presentado problemas hepáticos o renales graves.
- si ha sido tratado con otro medicamento del mismo tipo que Eptifibatida Accord.

Si ha presentado alguna de las situaciones anteriores, comuníquelo a su médico. Si tuviera alguna pregunta, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.

Advertencias y precauciones:

- Eptifibatida Accord solamente se recomienda para su uso en pacientes adultos, hospitalizados en unidades de cuidados coronarios.
- Eptifibatida Accord no debe emplearse en niños o adolescentes menores de 18 años.
- Antes y durante su tratamiento con Eptifibatida Accord, se analizarán muestras de su sangre como una medida de seguridad para limitar la posibilidad de hemorragia inesperada.
- Durante la utilización de Eptifibatida Accord, usted será observado cuidadosamente en busca de signos de hemorragia inusual o inesperada.

Hable con su médico o farmacéutico o enfermera del hospital antes de usar Eptifibatida Accord.

Uso de Eptifibatida Accord con otros medicamentos

Para evitar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos informe a su médico, farmacéutico o enfermero del hospital si está utilizando, ha utilizado recientemente o tendría que poder utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Especialmente:

- diluyentes sanguíneos (anticoagulantes orales) o
- fármacos que evitan la formación de coágulos sanguíneos, tales como warfarina, dipiridamol, ticlopidina, aspirina (excepto aquellos que pudiera recibir como parte del tratamiento con Eptifibatida Accord).

Embarazo, lactancia y fertilidad

El uso de Eptifibatida Accord no está normalmente recomendado durante el embarazo. Indíquelo a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico valorará si los beneficios del tratamiento con Eptifibatida Accord para usted compensan los posibles riesgos para su bebé.

Si está dando el pecho a un bebé, la lactancia deberá interrumpirse durante el período de tratamiento.

Eptifibatida Accord contiene sodio

Este medicamento contiene 34,5 mg de sodio (principal componente de la sal de mesa) en cada vial. Esto equivale al 1,7% de la ingesta máxima diaria recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Eptifibatida Accord

Eptifibatida Accord se administra en vena mediante inyección directa seguida de una perfusión (solución gota a gota). La dosis administrada se basa en su peso. La dosis recomendada es de 180 microgramos/kg administrados en un bolo (inyección intravenosa rápida), seguido de una perfusión (solución gota a gota) de 2,0 microgramos/kg/minuto durante un máximo de 72 horas. Si tiene una enfermedad del riñón, la dosis para perfusión puede reducirse a 1,0 microgramo/kg/minuto.

Si se practica una intervención coronaria percutánea durante el tratamiento con Eptifibatida Accord, la solución intravenosa podría continuarse durante un máximo de 96 horas.

Usted también deberá recibir algunas dosis de ácido acetilsalicílico (aspirina) y heparina (si no está contraindicado en su caso).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- hemorragia menor o mayor (por ejemplo sangre en la orina, en las heces, vómito con sangre o sangrado por la cirugía).
- anemia (descenso en el número de células rojas o hematíes de la sangre).

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación de una vena.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- descenso del número de plaquetas (células de la sangre que son necesarias para su coagulación).
- disminución del flujo de sangre al cerebro.

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- sangrado grave (por ejemplo, sangrado en el interior del abdomen, el cerebro o los pulmones)
- sangrado con desenlace fatal.
- disminución grave del número de plaquetas (células de la sangre que son necesarias para su coagulación).
- erupción cutánea (tales como habones o ronchas).
- reacción alérgica grave y repentina.

Si aprecia cualquier signo de hemorragia, dígaselo inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero. Muy raramente, la hemorragia ha llegado a ser grave e incluso mortal. Las medidas de seguridad para evitar que esto ocurra incluyen análisis de sangre y un control minucioso de los profesionales sanitarios que le cuidan.

Si muestra los síntomas de una reacción alérgica grave o ronchas cutáneas, dígaselo inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero.

Otros efectos que pueden aparecer en pacientes que necesitan este tipo de tratamiento incluyen aquellos relacionados con la condición para la que está siendo tratado, como latidos rápidos o irregulares del corazón, baja presión sanguínea, shock o paro cardíaco.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico de hospital o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eptifibatida Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje exterior y en el vial después de (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No obstante, durante la administración de la solución de Eptifibatida Accord no se precisa protección frente a la luz.

Antes de su empleo, se debe examinar el contenido del vial.
No utilice Eptifibatida Accord si se observan partículas o un cambio de color.

Una vez abierto, se debe tirar el medicamento no utilizado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eptifibatida Accord

- El principio activo es eptifibatida.
- **Eptifibatida Accord 2 mg/ml:** Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de eptifibatida. Un vial de 10 ml de solución inyectable contiene 20 mg de eptifibatida.
- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Eptifibatida Accord 2 mg/ml solución inyectable: vial de 10 ml, envase con un vial.

Eptifibatida Accord 2 mg/ml: La solución transparente, incolora está contenida en un vial de vidrio de 10 ml, cerrado con un tapón de goma de butilo y cierre de aluminio de fácil apertura.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>