

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTEGRILIN 0,75 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид (eptifibatide).

Един флакон от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 75 mg ептифибатид.

Помощни вещества с известно действие

Съдържа 161 mg натрий на флакон от 100 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INTEGRILIN е предназначен за приложение с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

INTEGRILIN е показан за профилактика на ранен миокарден инфаркт при възрастни с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван в рамките на последните 24 часа и при които има промени в електрокардиограмата (ЕКГ) и/или повишени стойности на сърдечните ензими.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с INTEGRILIN да бъде от полза, са тези с висок риск за развитие на инфаркт на миокарда в рамките на първите 3-4 дни след поява на симптомите на остра стенокардия, включително тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (ПТКА) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри коронарни синдроми.

INTEGRILIN инфузионен разтвор трябва да се прилага заедно с INTEGRILIN инжекционен разтвор.

Препоръчва се едновременно приложение с хепарин, освен в случаите, когато съществува противопоказание за това, по причини като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин (вж. „Приложение на хепарин”, т. 4.4). INTEGRILIN също така е предназначен да се

прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина, освен в случаите, когато това е противопоказано, тъй като е част от стандартното лечение на пациенти с остър коронарен синдром.

Дозировка

Възрастни (≥ 18 години) с нестабилна стенокардия (UA) или миокарден инфаркт без Q-зъбец (NQMI)

Препоръчаната доза е интравенозна бърза инжекция (болус) 180 микрограма/kg, приложена възможно най-бързо след поставяне на диагнозата, последвана от продължителна инфузия на 2 микрограма/kg/min до 72 часа, до започване на операция за поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG), или до изписване от болницата (което се случи първо). Ако по време на лечението с епителифбатид се проведе перкутанна коронарна интервенция (PCI), инфузията трябва да продължи за 20-24 часа след PCI при обща максимална продължителност на терапията от 96 часа.

Спешност или полуетективна операция

Ако пациентът се нуждае от спешна или незабавна кардиологична операция по време на курса на лечение с епителифбатид, инфузията трябва да се прекрати незабавно. В случай че пациентът се нуждае от полуетективна операция, инфузията с епителифбатид трябва да се прекъсне в подходящо време, за да може да се възстанови нормалната тромбоцитна функция.

Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е много ограничен. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, при които може да е засегната коагулацията (вж. точка 4.3, протромбиново време). Противопоказано е приложението при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 - <50 ml/min) трябва да се приложи интравенозен болус от 180 микрограма/kg, последван от продължителна инфузия на доза от 1,0 микрограма/kg/min за продължителността на терапията. Тази препоръка се основава на фармакодинамични и фармакокинетични данни. Наличните клинични данни обаче, не могат да потвърдят, че тази промяна на дозата води до запазване на ползата (вж. точка 5.1). Употребата при пациенти с по-тежко бъбречно увреждане е противопоказана (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Не се препоръчва приложение при деца и юноши под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

INTEGRILIN не трябва да се използва за лечение на пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- данни за кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, тежък кръвоизлив от урогениталния тракт или друго активно абнормно кървене в рамките на 30 дни преди лечението
- анамнеза за инсулт през последните 30 дни или анамнеза за хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие
- известна анамнеза за вътречерепно заболяване (неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма)
- голяма хирургична интервенция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици
- анамнеза за хеморагична диатеза
- тромбоцитопения ($< 100\,000$ клетки/mm³)

- протромбиново време > 1,2 пъти контролата или Международно нормализирано отношение (INR) $\geq 2,0$
- тежка хипертония (систолично кръвно налягане > 200 mm Hg или диастолично кръвно налягане > 110 mm Hg при пациенти на антихипертензивна терапия)
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или зависимост от бъбречна диализа
- клинично значимо чернодробно увреждане
- съпътстващо или планирано прилагане на друг парентерален инхибитор на гликопротеин (GP) IIb/IIIa

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

INTEGRILIN е антитромботично средство, което действа чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите, поради тази причина пациентът трябва да се проследява внимателно за симптоми на кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при жени, пациенти в напреднала възраст, пациенти с ниско телесно тегло или с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 - < 50 ml/min). Тези пациенти трябва да се проследяват отблизо за наличие на кръвоизлив.

Повишен риск от кървене може да се наблюдава и при пациенти, при които приложението на INTEGRILIN е започнато от рано (напр. при поставяне на диагнозата), в сравнение с приложението му непосредствено преди PCI, както се вижда от изпитването Early ACS. За разлика от одобрената дозировка в ЕС, на всички пациенти в това изпитване е прилагана двойна болус доза преди инфузията (вж. точка 5.1).

Кървенето е най-често на мястото на артериален достъп при пациенти, подложени на перкутанти артериални процедури. Всички места, потенциални за кървене (като например места за въвеждане на катетър; места на артериален и венозен достъп, и места на убождане при инжектиране; срезове; гастроинтестинален и урогенитален тракт) трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Други потенциални за кървене места като централна и периферна нервна система и ретроперитонеум също трябва да се наблюдават с повишено внимание.

Тъй като INTEGRILIN инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва да се подхожда с повишено внимание когато се използва в комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, включително тиклопидин, клопидогрел, тромболитици, перорални антикоагуланти, декстранови разтвори, аденозин, сулфинпиразон, простаглицин, нестероидни противовъзпалителни средства или дипиридамол (вж. точка 4.5).

Няма опит в приложението на INTEGRILIN с нискомолекулни хепарини.

Съществува ограничен терапевтичен опит с INTEGRILIN при пациенти, за които като цяло е показана тромболитична терапия (напр. остър трансмурален инфаркт на миокарда с нови патологични Q-зъбци или елевация на ST-сегментите или ляв бедрен блок на ЕКГ). Поради тази причина, употребата на INTEGRILIN не се препоръчва при тези случаи (вж. точка 4.5).

Инфузията на INTEGRILIN трябва да се прекъсне незабавно, ако възникнат състояния, при които е необходима тромболитична терапия или пациентът трябва да се подложи на CABG операция по спешност, или се наложи поставянето на интрааортна балонна помпа.

При поява на сериозно кървене, което не може да се овладее с притискане, инфузията на INTEGRILIN и прилаганият едновременно с това нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне незабавно.

Артериални процедури

По време на лечение с епitifибатид съществува значително повишаване на степента на кървене, по-специално от областта на феморалната артерия, където се въвежда катетъра. Трябва да е сигурно, че е прободена само предната стена на феморалната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална (напр. когато активираното време на съсирване (ACT) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на лечението с хепарин). След премахване на катетъра, трябва да се проведе строго наблюдение, за да е сигурно наличието на хемостаза.

Тромбоцитопения и имуногенност, свързани с GP IIb/IIIa инхибитори

INTEGRILIN инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда не повлиява жизнеспособността им. Данните от клинични изпитвания показват, че броят на случаи с тромбоцитопения е нисък и сходен при пациенти на лечение с епitifибатид или плацебо. Тромбоцитопения, включително остра дълбока тромбоцитопения, е наблюдавана при постмаркетингово приложение на епitifибатид (вж. точка 4.8).

Механизмът, по който епitifибатид може да индуцира тромбоцитопения, независимо дали е имунно- и/или неимунно-медиран, не е напълно ясен. Все пак, лечението с епitifибатид се свързва с антитела, които разпознават свързаните с епitifибатид GPIIb/IIIa, което предполага имунно-медиран механизъм. Тромбоцитопенията, появяваща се след първа експозиция на GPIIb/IIIa инхибитор, може да бъде обяснена с факта, че при някои здрави индивиди, са налични естествени антитела.

Тъй като както повторната експозиция на което и да е GP IIb/IIIa лиганд-миметиращо средство (като абциксимаб или епitifибатид), така и експозицията за първи път на GP IIb/IIIa инхибитор, може да са свързани с имунно-медиранни тромбоцитопенични отговори, е необходимо проследяване, т.е. броят на тромбоцитите трябва да бъде отчетен преди лечение, до 6 часа след приложението и след това най-малко един път дневно по време на лечението, както и веднага при клинични признаци за внезапна тенденция към кървене.

Ако има доказано намаляване на броя на тромбоцитите до $< 100\,000/\text{mm}^3$ или е наблюдавана тежка остра тромбоцитопения, трябва веднага да се обмисли прекратяването на всяко лечение, при което е известно или се предполага наличието на тромбоцитопенични ефекти, включително епitifибатид, хепарин и клопидогрел. Решението за трансфузия на тромбоцити трябва да се основава на клинична оценка според индивидуалния случай.

Няма данни за приложението на INTEGRILIN при пациенти с предишна имунно-медирана от други парентерални GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения. Следователно, не се препоръчва приложението на епitifибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения, включително епitifибатид.

Приложение на хепарин

Приложението на хепарин се препоръчва, освен в случаите когато съществува противопоказание за това (като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин).

Нестабилна стенокардия (НС)/Миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец: За пациенти с телесно тегло $\geq 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза от 5 000 единици, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия от 1 000 единици/час. При пациенти с телесно тегло $< 70\text{ kg}$ се препоръчва прилагането на болус доза от 60 единици/kg, последвана от инфузия от 12 единици/kg/час. Трябва да се проследява активираното парциално тромбопластиново време (aPTT), за да се поддържат стойности между 50 и 70 секунди, тъй като над 70 секунди може да съществува повишен риск от кървене.

Ако при условия на НС/МИ без Q-зъбец трябва да се проведе PCI, трябва да се проследи активираното време на съсирване (ACT), за да се поддържат стойности между 300 и 350 секунди. В случай че стойностите на ACT надвишат 300 секунди, приложението на хепарин трябва да се спре и да не се прилага отново, докато ACT не падне под 300 секунди.

Мониториране на лабораторните показатели

Преди инфузия с INTEGRILIN се препоръчват следните лабораторни тестове, за да се установи наличието на предшестващи хемостатични аномалии: протромбиново време (PT) и aPTT, серумен креатинин, брой на тромбоцитите, хемоглобин и нива на хематокрита. Хемоглобинът, хематокритът и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват в рамките на 6 часа след започване на лечението и най-малко веднъж дневно след това, докато продължава терапията (или по-често, ако има данни за отчетено понижение). При понижаване на броя на тромбоцитите под $100\,000/\text{mm}^3$, се изисква допълнително преброяване, за да се изключи псевдотромбоцитопения. Приложението на нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне. При пациенти, подложени на PCI, трябва да се измерва и ACT.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 161 mg натрий на флакон от 100 ml, които са еквивалентни на 8,1% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин и дипиридамо

INTEGRILIN не показва повишен риск от сериозно или незначително кървене, свързан с едновременната употреба на варфарин и дипиридамо. При пациенти на лечение с INTEGRILIN и протромбиново време (PT) > 14,5 секунди, приемащи едновременно варфарин, рискът от кървене не е бил повишен.

INTEGRILIN и тромболитици

Данните за приложение на INTEGRILIN при пациенти, приемащи тромболитици, са ограничени. Не са получени утвърдителни доказателства, че ептифибатид повишава риска от сериозно или незначително кървене, свързано с тъканния плазминогенен активатор, при проучване както за PCI, така и за остър миокарден инфаркт. Ептифибатид е повишил риска от кървене при приложение със стрептокиназа в проучване за остър миокарден инфаркт. Комбинацията от редуцирана доза тенектеплазе и ептифибатид в сравнение с плацебо и ептифибатид значително повишава риска както от сериозно, така и от незначително кървене, когато се прилагат едновременно в проучване за остър миокарден инфаркт с повишен ST-сегмент.

При проучване за остър миокарден инфаркт, включващо 181 пациенти, ептифибатид (с режим на дозиране болус инжекция 180 микрограма/kg, последвана от инфузия до 2 микрограма/kg/min до 72 часа) е приложен едновременно със стрептокиназа (1,5 милиона единици за 60 минути). При най-високата проучена скорост на инфузия (1,3 микрограма/kg/min и 2,0 микрограма/kg/min) ептифибатид е свързан с повишена честота на случаи на кървене и трансфузии в сравнение със самостоятелно приложение на стрептокиназа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ептифибатид при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. INTEGRILIN не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали епителибатида се екскретира в човешкото мляко. Препоръчва се прекъсване на кърменето за периода на лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо, тъй като INTEGRILIN е показан за употреба само при хоспитализирани пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на лечение с епителибатида, са били свързани главно с кървене или реакции от страна на сърдечно-съдовата система, които се срещат често при тази група пациенти.

Клинични изпитвания

Източниците на данни, използвани за определяне на категориите честоти на нежеланите лекарствени реакции, са две фаза III клинични изпитвания (PURSUIT и ESPRIT). Тези клинични изпитвания са описани накратко по-долу.

PURSUIT: Това е рандомизирано, двойно-сляпо оценяване на ефикасността и безопасността на INTEGRILIN спрямо плацебо за намаляване на смъртността и миокардните инфаркти (повторна поява на миокарден инфаркт) при пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец.

ESPRIT: Това е двойно-сляпо, многоцентрово, рандомизирано, паралелно-групово, плацебо - контролирано изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на лечението с епителибатида при пациенти с насрочена, но не спешна перкутанна коронарна интервенция (PCI) с имплантация на стент.

При PURSUIT данни за случаи на кървене и други нежелани събития са били събирани от момента на изписване от болницата до прегледа на 30-я ден. При ESPRIT случаи на кървене са докладвани до 48-я час, а останалите нежелани събития до 30-я ден. Критерият за кървене Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI за класифициране на случаите на сериозно и незначително кървене е използван и при двете изпитвания PURSUIT и ESPRIT, но данните при PURSUIT са събирани в рамките на 30 дни, докато при ESPRIT данните са ограничени до събития, станали в рамките на 48 часа или до изписване от болницата, в зависимост от това кое се е случило първо.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органични класове и честота. Честотите се определят като много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). Това са абсолютните съобщени честоти, без да се вземат предвид честотите при плацебо. При наличие на данни и от PURSUIT, и от ESPRIT за дадена нежелана реакция, за определяне на честотата на тази нежелана реакция е използвана по-високата съобщена честота от двете изпитвания.

Да се обърне внимание, че не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Кръвоизлив (голям и малък кръвоизлив, включително достъп до феморалната артерия, свързан с CABG, гастроинтестинален, урогенитален, ретроперитонеален, интракраниален, хематемеза, хематурия, орален/орофарингеален, понижаване на хемоглобин/хематокрит и други).
Нечести	Тромбоцитопения.
Нарушения на нервната система	
Нечести	Мозъчна исхемия.
Сърдечни нарушения	
Чести	Сърдечен блок, камерно мъждене, камерна тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност, предсърдно-камерен блок, предсърдно мъждене.
Съдови нарушения	
Чести	Шок, хипотония, флебит.

Сърдечният блок, застойната сърдечна недостатъчност, предсърдното мъждене, хипотонията и шокът, които са често докладвани събития в изпитването PURSUIT, са били събития, свързани с основното заболяване.

Приложението на епителифатид е свързано с повишаване на случаите на сериозно и незначително кървене според класификацията по критериите на TIMI в проучваната група. При препоръчаната терапевтична доза, която е била прилагана в изпитването PURSUIT, включващо почти 11 000 пациенти, кървенето е било най-често срещаното усложнение по време на лечение с епителифатид. Най-честите усложнения с кървене са били свързани със сърдечни инвазивни процедури (поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или на мястото на достъп към феморалната артерия).

Незначително кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като спонтанна тежка хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба с понижаване на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или с повече от 4 g/dl при липса на видимо кървене. По време на лечението с INTEGRILIN в това изпитване, незначителното кървене е било много често усложнение ($> 1/10$ или 13,1 % при INTEGRILIN спрямо 7,6 % при плацебо). Случаите на кървене са били по-чести при повишаване на АСТ над 350 секунди при пациенти, приемащи едновременно хепарин, докато са били подложени на PCI (вж. точка 4.4, употреба на хепарин).

Сериозно кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като вътречерепен кръвоизлив или понижаване на концентрацията на хемоглобина с повече от 5 g/dl. Сериозното кървене също е било много често в изпитването PURSUIT и е докладвано по-често с INTEGRILIN, отколкото с плацебо ($\geq 1/10$ или 10,8 % спрямо 9,3 %), но не е било често при по-голяма част от пациентите, които не са били подложени на CABG в рамките на 30 дни от включване в изпитването. При пациенти, подложени на CABG, честотата на кървене не се е повишавала при лечение с INTEGRILIN в сравнение с плацебо. В подгрупата на пациенти, подложени на PCI, често е наблюдавано сериозно кървене, като за пациентите на лечение с епителифатид е било 9,7 % спрямо 4,6 % за пациентите на лечение с плацебо.

Честотата на случаи на тежко или животозастрашаващо кървене при приложение на INTEGRILIN е била 1,9 % спрямо 1,1 % с плацебо. Лечението с INTEGRILIN е повишило умерено необходимостта от кръвопреливане (11,8 % спрямо 9,3 % за плацебо).

Промените по време на лечение с епителифатид са резултат от известното му фармакологично действие, т.е. инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Поради тази причина промените в

лабораторните показатели, свързани с кръвене (напр. време на кръвене) са чести и очаквани. Не са наблюдавани явни разлики между пациентите, лекувани с ептифибатид, и групата на плацебо по отношение на показателите за чернодробна функция (SGOT/AST, SGPT/ALT, билирубин, алкална фосфатаза) и за бъбречна функция (серумен креатинин, азот от урея в кръвта).

Постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Фатален кръвоизлив (по-голяма част от случаите са включвали нарушения на централната и периферната нервни системи: мозъчни или вътречерепни кръвоизливи); белодробен кръвоизлив; остра тежка тромбоцитопения; хематом.
Нарушения на имунната система	
Много редки	Анафилактични реакции.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Обрив, нарушения на мястото на приложение като уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на ептифибатид при хора е изключително ограничен. Няма данни за тежки нежелани реакции, свързани със случайното приложение на високи болус дози, бърза инфузия, докладвана като предозиране, или големи кумулативни дози. В изпитването PURSUIT 9 пациенти са получили болусни и/или инфузионни дози повече от два пъти по-високи от препоръчаната доза, или са определени от изследователя като получили по-високи дози. При никой от тези пациенти не е наблюдавано прекомерно кръвене, въпреки че при един от пациентите, подложен на CABG операция, е докладвано умерено кръвене. По-специално, при никой от пациентите не е наблюдавано интракраниално кръвене.

Потенциално предозирането на ептифибатид може да причини кръвене. Поради краткия му полуживот и бързия клирънс, действието на ептифибатид може бързо да бъде прекратено чрез спиране на инфузията. Поради това, въпреки че ептифибатид може да бъде диализиран, е малко вероятно да се наложи провеждането на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботично средство (инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин), АТС код: B01AC16

Механизъм на действие

Ептифибатид, синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионилов (дезаминоцистеинил) остатък, е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите и принадлежи към класа на RGD (аргинин-глицин-аспартат) миметиците.

Ептифибатид инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите чрез възпрепятстване на свързването на фибриноген, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към гликопротеиновите (GP) IIb/IIIa рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Ептифибатид инхибира агрегацията на тромбоцитите по зависимост от дозата и концентрацията механизъм, което е показано при *ex vivo* агрегация на тромбоцитите с използването на аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за индуциране на тромбоцитната агрегация. Ефектът на ептифибатид се наблюдава незабавно след приложението на 180 микрограма/kg интравенозен болус. При продължаване на този режим с продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min резултатът е > 80 % инхибиране на предизвиканата от АДФ *ex vivo* агрегация на тромбоцитите, при физиологични концентрации на калция, при повече от 80 % от пациентите.

Инхибирането на тромбоцитите е било лесно обратимо с възвръщане на функцията на тромбоцитите към началното ниво (> 50 % агрегацията на тромбоцитите) 4 часа след прекъсване на продължителната инфузия на 2,0 микрограма/kg/min. Измерването на предизвиканата от АДФ тромбоцитна агрегация *ex vivo* при физиологични калциеви концентрации (с антикоагулант D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметил кетон) при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец, са показали зависимо от концентрацията инхибиране с IC₅₀ (50 % инхибиторна концентрация) приблизително 550 ng/ml и с IC₈₀ (80 % инхибиторна концентрация) приблизително 1 100 ng/ml.

Има ограничени данни за инхибиране на тромбоцитите при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с умерено бъбречно увреждане, (креатининов клирънс 30 – 50 mL/min) до 24 часа след приложение на 2 микрограма/kg/min е постигнато 100 % инхибиране. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 mL/min), на които е приложен 1 микрограм/kg/min, до 24 часа е постигнато 80 % инхибиране, при повече от 80 % от пациентите .

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване PURSUIT

Основното клинично изпитване за нестабилна стенокардия (НС)/ миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец е PURSUIT. Това изпитване е проведено в 726 центъра, 27 държави, и е било двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, включващо 10 948 пациенти с НС и МИ без Q-зъбец. Пациентите са били включвани само след преживяването на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 минути) в рамките на последните 24 часа и са имали:

- или промени в ST-сегмента: ST депресия > 0,5 mm за по-малко от 30 минути или трайна ST елевация > 0,5 mm, които не са налагали реперфузионна терапия или приложение на тромболитични средства, инверсия на Т-вълната (> 1 mm),
- или повишени СК-МВ.

Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо, или ептифибатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 2,0 микрограма/kg/min (180/2,0), или ептифибатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 1,3 микрограма/kg/min (180/1,3).

Инфузията е продължена до изписване от болницата, до времето за поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или до 72 часа, което се случи най-напред. При провеждане на PCI инфузията с ептифибатид е продължена за 24 часа след процедурата, което е осигурило продължителност на инфузията до 96 часа.

Групата със схема 180/1,3 е спряна при фазов анализ, както е посочено предварително в протокола, когато е установено, че при двете схеми на активно лечение има сходен брой на случаи на кръвене.

Пациентите са овладявани според обичайните стандарти на мястото на проучването. Поради това, честотата на провеждане на ангиография, PCI и CABG се различават в голяма степен в зависимост от мястото и от държавата. От пациентите в PURSUIT, 13 % са овладяни с PCI по време на инфузия с епителибатид, като приблизително на 50 % от тях са поставени коронарни стентове; 87 % са овладяни медикаментозно (без PCI по време на инфузия с епителибатид).

По-голяма част от пациентите са получавали ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно).

По преценка на лекаря е прилаган и нефракциониран хепарин интравенозно или подкожно, най-често под формата на интравенозен болус от 5 000 единици, последван от продължителна инфузия от 1 000 U/h. Препоръчана е целева стойност на aPTT от 50-70 секунди. Общо 1 250 пациенти са били подложени на PCI в рамките на 72 часа след рандомизацията, като при тях е приложен интравенозно нефракциониран хепарин за поддържане на активираното време на съсирване (ACT) в границите от 300-350 секунди.

Първичната крайна точка на изпитването е поява на смъртни случаи, независимо от причината, или нов миокарден инфаркт (оценен от Clinical Events Committee) в рамките на 30 дни след рандомизацията. Компонентният МИ може да бъде определен като асимптоматичен с повишаване на ензимите СК-МВ или поява на нов Q-зъбец.

В сравнение с плацебо, епителибатид, приложен по схемата 180/2,0, значително намалява броя на случаи от първичната крайна точка (таблица 1): това представлява около 15 избегнати смъртни случая на 1 000 лекувани пациенти:

Таблица 1 Смъртни случаи/СЕС-оценен МИ (Популация «лекувани според рандомизацията»)			
Време	Плацебо	Епителибатид	p-стойност
30 дни	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: χ квадратен тест на Pearson за разлика между плацебо и епителибатид.			

Резултатите за първичната крайна точка се дължат главно на развитието на миокарден инфаркт. Намаляване на честотата на смъртните случаи при пациенти, приемащи епителибатид, е наблюдавано рано по време на лечението (в рамките на първите 72-96 часа) и това намаляване е задържано за 6 месеца без значителен ефект върху смъртността.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с епителибатид да бъде от полза, са тези с висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след появата на остра стенокардия. Според епидемиологичните данни по-високата честота на кардиоваскуларните проблеми е свързана с някои показатели като например:

- възраст
- повишена сърдечна честота или кръвно налягане
- персистираща или рецидивираща исхемична сърдечна болка
- изразени ЕКГ промени (главно патологични промени в ST-сегмента)

- повишени сърдечни ензими или маркери (напр. СК-МВ, тропонини) и
- сърдечна недостатъчност

Изпитването PURSUIT е проведено в период, когато установените стандартни грижи за лечение на остри коронарни синдроми са били различни от настоящите, по отношение на употребата на антагонисти на тромбоцитния ADP рецептор (P2Y₁₂) и рутинната употреба на интракоронарни стентове.

Изпитване ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy – Засилено подтискане на тромбоцитния рецептор IIb/IIIa при лечение с ептифибатид) е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (n= 2 064) при неспешна PCI с интракоронарен стент.

Всички пациенти са получавали установените стандартни грижи и са били рандомизирани да приемат плацебо или ептифибатид (2 болус дози от 180 микрограма/kg и продължителна инфузия до изписване от болницата или за максимум 18-24 часа).

Първият болус и инфузията са започнати едновременно и непосредствено преди PCI и са последвани от втори болус 10 минути след първия. Скоростта на инфузия е била 2,0 микрограма/kg/min за пациенти със серумен креатинин $\leq$ 175 микромола/л или 1,0 микрограма/kg/min за серумен креатинин $>$ 175 до 350 микромола/л.

В групата на ептифибатид в проучването почти всички пациенти са приемали аспирин (99,7 %), и 98,1 % са приемали тиенопиридин, (клопидогрел при 95,4 % и тиклопидин при 2,7 %). В деня на PCI, преди катетеризацията, 53,2 % са приели тиенопиридин (клопидогрел 52,7 %; тиклопидин 0,5 %) – главно под формата на натоварваща доза (300 mg или повече). Групата с плацебо е сравнима (аспирин 99,7 %, клопидогрел 95,9 %, тиклопидин 2,6 %).

При изпитването ESPRIT се прилага опростен режим на приложение на хепарин по време на PCI, който включва начален болус от 60 единици/kg, с целева стойност на АСТ от 200 - 300 секунди. Първичната крайна точка на изпитването е смъртен случай, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваскуларизация и остра антитромботична животоспасяваща терапия с инхибитор на GP IIb/IIIa в рамките на 48 часа след рандомизацията.

МИ е идентифициран по основните СК-МВ лабораторни критерии. За поставяне на тази диагноза 24 часа след индексна PCI процедура трябва да се отчетат най-малко два пъти стойности на СК-МВ $\geq$ 3 x над горната граница на нормата; така не се изисква потвърждаване от СЕС. МИ може да се докладва и след решение на СЕС на базата на доклад на изследователя.

Анализът на първичната крайна точка [четворна комбинация от смърт, МИ, спешна целева съдова реваскуларизация и антитромботична животоспасяваща терапия до 48-мия час] е показал 37 % относително и 3,9 % абсолютно намаление в групата на ептифибатид (6,6 % случая спрямо 10,5 %, $p = 0,0015$). Резултатите от първичната крайна точка се дължат главно на намаляване честотата на ензимен миокарден инфаркт, идентифициран като случаи на ранно покачване на сърдечните ензими след PCI (80 от 92 МИ в плацебо групата спрямо 47 от 56 МИ в групата на ептифибатид). Клиничната значимост на такива ензимни МИ все още е спорна.

Подобни резултати са получени и за двете вторични крайни точки, оценени на 30-тия ден: смърт, МИ, и спешна целева съдова реваскуларизация, както и за по-устойчивата комбинация от смърт и МИ.

Намаляването на смъртността при пациенти, приемащи епitifибатид, е наблюдавано рано по време на лечението. След това, до края на първата година, не е наблюдавано повишаване на ползите от лечението.

Удължаване на времето на кървене

Приложението на епitifибатид чрез интравенозен болус и инфузия води до 5-кратно увеличаване на времето на кървене. Това повишаване е лесно обратимо при прекъсване на инфузията, като времето на кървене се връща към началните си стойности за приблизително 6 (2-8) часа. При самостоятелно приложение епitifибатид не проявява измерим ефект върху протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

Изпитване EARLY-ACS

EARLY ACS (Ранно инхибиране на гликопротеин IIb/IIIa при остър коронарен синдром без повишен ST-сегмент) е изпитване на ранно и рутинно приложение на епitifибатид спрямо плацебо (с отложено приложение по условие на епitifибатид в катетеризационната лаборатория), в комбинация с антитромботично лечение (ASA, UFH, бивалирудин, фондапаринукс или ниско молекулен хепарин) при лица с висок риск от остър коронарен синдром без повишен ST-сегмент (NSTEMI ACS). Пациентите е трябвало да бъдат подложени на инвазивна процедура за по-нататъшно лечение 12 до 96 часа след получаване на изпитваното лекарство. Пациентите е можело да бъдат лекувани медикаментозно, да бъдат подложени на коронарно-артериален байпас (CABG) или да претърпят перкутанна коронарна интервенция (PCI). За разлика от одобрената дозировка в ЕС, в изпитването е използвана двойна болус доза от изпитваното лекарство (с интервал на прилагане 10 минути между двете) преди инфузията.

Ранното рутинно приложение на епitifибатид в тази оптимално лекувана популация с висок риск от NSTEMI-ACS, която е била овладяна с инвазивна стратегия, не е довело до статистически значимо намаление на съставната първична крайна точка на честота на смъртност, МИ, RI-UR и ТВО до 96 часа в сравнение със схемата с отложено приложение по условие на епitifибатид (9,3 % при пациенти с ранно приложение на епitifибатид спрямо 10,0 % при пациенти с отложено приложение по условие на епitifибатид, съотношение на шансовете = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). Тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е било нечесто и е било сравнимо в двете групи на лечение (0,8 %). Умерено или тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е настъпвало значително по-често при ранното и рутинно приложение на епitifибатид (7,4 % спрямо 5,0 % в групата с отложено приложение по условие на епitifибатид; $p < 0,001$). Подобни разлики са наблюдавани и за масивен кръвоизлив по TIMI (118 [2,5 %] при ранна и рутинна употреба на епitifибатид спрямо 83 [1,8 %] при отложено употреба по условие; $p = 0,016$).

Не е доказана статистически значима полза от стратегията с ранно и рутинно приложение на епitifибатид в подгрупата на пациентите, лекувани медикаментозно, или в периодите на медикаментозно лечение преди PCI или CABG,

При *post hoc* анализ на изпитването EARLY ACS, съотношението полза-риск от намаляване на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане е неубедително. Първичната крайна точка на честота на събитие е 11,9 % при пациенти, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 11,2 % при пациентите, които са приемали стандартната доза (2 микрограма/kg/min), когато епitifибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,81$). При временно отложено приложение на епitifибатид, честотата на събитие е 10 %, спрямо 11,5 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,61$). Сериозно кървене по TIMI е настъпило при 2,7 % от пациентите, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 4,2 % от пациентите, които са приемали стандартна доза (2 микрограма/kg/min), когато епitifибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,36$). При временно отложено приложение на епitifибатид, сериозните събития по TIMI са 1,4 %, спрямо 2,0 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,54$). Не е наблюдавана

значима разлика в честотата на тежко кървене по GUSTO.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ептифибатид е линейна и пропорционална на дозата за болус дози в рамките на 90 до 250 микрограма/kg и скорост на инфузията 0,5 до 3,0 микрограма/kg/min. За инфузия от 2,0 микрограма/kg/min средната стационарна плазмена концентрация на ептифибатид варира от 1,5 до 2,2 микрограма/ml при пациенти със заболяване на коронарните артерии. Плазмените концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предшества от болус от 180 микрограма/kg. Степента на свързване на ептифибатид с плазмените протеини е около 25 %. В същата група пациенти, плазменият елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа, плазменият клирънс - 55 до 80 ml/kg/час и обемът на разпределение е приблизително 185 до 260 ml/kg.

При здрави лица бъбречната екскреция представлява около 50 % от общия телесен клирънс, като приблизително 50 % от елиминираното вещество се екскретира непроменено. При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), клирънсът на ептифибатид е намалял с приблизително 50 % и стационарните плазмени нива са почти удвоени.

Не са проведени специални изпитвания за взаимодействия на фармакокинетично ниво. Въпреки това, в популационно фармакокинетично проучване, не са получени данни за фармакокинетично взаимодействие между ептифибатид и следните едновременно прилагани лекарствени продукти: амлодипин, ателолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин и варфарин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени с ептифибатид, включват проучвания при еднократно и многократно приложение при плъхове, зайци и маймуни, проучвания на репродуктивността при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* проучвания за генетична токсичност и проучвания за раздразнителност, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за средство с такъв фармакологичен профил и находките са били предсказуеми от клиничния опит, като основното нежелано събитие е било кървенето. Не е наблюдаван генотоксичен ефект при приложение на ептифибатид.

Тератологичните проучвания са проведени чрез продължителна интравенозна инфузия на ептифибатид при бременни плъхове в обща дневна доза до 72 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчаната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза до 36 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчаната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност). Тези проучвания не са дали данни за нарушена фертилност или увреждане на плода от ептифибатид. Няма проведени проучвания на репродуктивността при животински видове, при които ептифибатид показва сходна фармакологична активност с тази при хора. Поради тази причина, наличните проучвания не са подходящи за определяне на токсичността на ептифибатид върху репродуктивната функция (вж. точка 4.6).

Карциногенният потенциал на ептифибатид не е оценен в дългосрочни проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, монохидрат
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

INTEGRILIN не е съвместим с фуросемид.

При липса на проучвания за несъвместимости, INTEGRILIN не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Един флакон от 100 ml от стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с гофрирана алуминиева обкатка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тестовите за физична и химична съвместимост показват, че INTEGRILIN може да се прилага през една интравенозна линия с атропин сулфат, добутамин, хепарин, лидокаин, меперидин, метопролол, мидазолам, морфин, нитроглицерин, тъканен плазминогенен активатор или верапамил. INTEGRILIN е съвместим с 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид и с декстроза 5 % в Normosol R, със или без калиев хлорид. Моля погледнете Кратка характеристика на продукта на Normosol R за подробности относно състава му.

Преди употреба съдържанието на флакона трябва да се прегледа. Да не се използва при наличието на видими частици или промяна на цвета. По време на приложение не е необходимо предпазване на разтвора на INTEGRILIN от светлина.

Неизползваните количества от лекарствения продукт трябва да се изхвърлят след отваряне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/109/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.07.1999

Дата на последно подновяване: 09.07.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTEGRILIN 2 mg/ml, инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 2 mg ептифибатид (eptifibatide).

Един флакон от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg ептифибатид.

Помощни вещества с известно действие

Съдържа 13,8 mg натрий на флакон от 10 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INTEGRILIN е предназначен за приложение с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

INTEGRILIN е показан за профилактика на ранен миокарден инфаркт при възрастни с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван в рамките на последните 24 часа и при които има промени в електрокардиограмата (ЕКГ) и/или повишени стойности на сърдечните ензими.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с INTEGRILIN да бъде от полза, са тези с висок риск за развитие на инфаркт на миокарда в рамките на първите 3-4 дни след поява на симптомите на остра стенокардия, включително тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (ПТКА) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този продукт е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри коронарни синдроми.

INTEGRILIN инжекционен разтвор трябва да се прилага заедно с INTEGRILIN инфузионен разтвор.

Препоръчва се едновременно приложение с хепарин, освен в случаите, когато съществува противопоказание за това, по причини като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин (вж. „Приложение на хепарин”, т. 4.4). INTEGRILIN също така е предназначен да се

прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина, освен в случаите, когато това е противопоказано, тъй като е част от стандартното лечение на пациенти с остър коронарен синдром.

Дозировка

Възрастни (≥ 18 години) с нестабилна стенокардия (UA) или миокарден инфаркт без Q-зъбец (NQMI)

Препоръчаната доза е интравенозна бърза инжекция (болус) 180 микрограма/kg, приложена възможно най-бързо след поставяне на диагнозата, последвана от продължителна инфузия на 2 микрограма/kg/min до 72 часа, до започване на операция за поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG), или до изписване от болницата (което се случи първо). Ако по време на лечението с епителифбатид се проведе перкутанна коронарна интервенция (PCI), инфузията трябва да продължи за 20-24 часа след PCI при обща максимална продължителност на терапията от 96 часа.

Спешност или полувелективна операция

Ако пациентът се нуждае от спешна или незабавна кардиологична операция по време на курса на лечение с епителифбатид, инфузията трябва да се прекрати незабавно. В случай че пациентът се нуждае от полувелективна операция, инфузията с епителифбатид трябва да се прекъсне в подходящо време, за да може да се възстанови нормалната тромбоцитна функция.

Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е много ограничен. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, при които може да е засегната коагулацията (вж. точка 4.3, протромбиново време). Противопоказано е приложението при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 - < 50 ml/min) трябва да се приложи интравенозен болус от 180 микрограма/kg, последван от продължителна инфузия на доза от 1,0 микрограма/kg/min за продължителността на терапията. Тази препоръка се основава на фармакодинамични и фармакокинетични данни. Наличните клинични данни обаче, не могат да потвърдят, че тази промяна на дозата води до запазване на ползата (вж. точка 5.1). Употребата при пациенти с по-тежко бъбречно увреждане е противопоказана (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Не се препоръчва приложение при деца и юноши под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

INTEGRILIN не трябва да се използва за лечение на пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- данни за кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, тежък кръвоизлив от урогениталния тракт или друго активно абнормно кървене в рамките на 30 дни преди лечението
- анамнеза за инсулт през последните 30 дни или анамнеза за хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие
- известна анамнеза за вътречерепно заболяване (неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма)
- голяма хирургична интервенция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици
- анамнеза за хеморагична диатеза
- тромбоцитопения ($< 100\,000$ клетки/mm³)

- протромбиново време > 1,2 пъти контролата или Международно нормализирано отношение (INR) $\geq 2,0$
- тежка хипертония (систолично кръвно налягане > 200 mm Hg или диастолично кръвно налягане > 110 mm Hg при пациенти на антихипертензивна терапия)
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или зависимост от бъбречна диализа
- клинично значимо чернодробно увреждане
- съпътстващо или планирано прилагане на друг паренетерален инхибитор на гликопротеин (GP) IIb/IIIa

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене

INTEGRILIN е антитромботично средство, което действа чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите, поради тази причина пациентът трябва да се проследява внимателно за симптоми на кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при жени, пациенти в напреднала възраст, пациенти с ниско телесно тегло или с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 - < 50 ml/min). Тези пациенти трябва да се проследяват отблизо за наличие на кръвоизлив.

Повишен риск от кървене може да се наблюдава и при пациенти, при които приложението на INTEGRILIN е започнато от рано (напр. при поставяне на диагнозата), в сравнение с приложението му непосредствено преди PCI, както се вижда от изпитването Early ACS. За разлика от одобрената дозировка в ЕС, на всички пациенти в това изпитване е прилагана двойна болус доза преди инфузията (вж. точка 5.1).

Кървенето е най-често на мястото на артериален достъп при пациенти, подложени на перкутанти артериални процедури. Всички места, потенциални за кървене, (като например места за въвеждане на катетър; места на артериален и венозен достъп, и места на убождане при инжектиране; срезове; гастроинтестинален и урогенитален тракт) трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Други потенциални за кървене места като централна и периферна нервна система и ретроперитонеум също трябва да се наблюдават с повишено внимание.

Тъй като INTEGRILIN инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва да се подхожда с повишено внимание когато се използва в комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, включително тиклопидин, клопидогрел, тромболитици, перорални антикоагуланти, декстранови разтвори, аденозин, сулфинпиразон, простаглицин, нестероидни противовъзпалителни средства или дипиридамол (вж. точка 4.5).

Няма опит в приложението на INTEGRILIN с нискомолекулни хепарини.

Съществува ограничен терапевтичен опит с INTEGRILIN при пациенти, за които като цяло е показана тромболитична терапия (напр. остър трансмурален инфаркт на миокарда с нови патологични Q-зъбци или елевация на ST-сегментите или ляв бедрен блок на ЕКГ). Поради тази причина, употребата на INTEGRILIN не се препоръчва при тези случаи (вж. точка 4.5).

Инфузията на INTEGRILIN трябва да се прекъсне незабавно, ако възникнат състояния, при които е необходима тромболитична терапия или пациентът трябва да се подложи на CABG операция по спешност, или се наложи поставянето на интрааортна балонна помпа.

При поява на сериозно кървене, което не може да се овладее с притискане, инфузията на INTEGRILIN и прилаганият едновременно с това нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне незабавно.

Артериални процедури

По време на лечение с ептифибатид съществува значително повишаване на степента на кървене, по-специално от областта на феморалната артерия, където се въвежда катетъра. Трябва да е сигурно, че е прободена само предната стена на феморалната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална (напр. когато активираното време на съсирване (ACT) е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на лечението с хепарин). След премахване на катетъра, трябва да се проведе строго наблюдение, за да е сигурно наличието на хемостаза.

Тромбоцитопения и имуногенност, свързани с GP IIb/IIIa инхибитори

INTEGRILIN инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда не повлиява жизнеспособността им. Данните от клинични изпитвания показват, че броят на случаи с тромбоцитопения е нисък и сходен при пациенти на лечение с ептифибатид или плацебо. Тромбоцитопения, включително остра дълбока тромбоцитопения, е наблюдавана при постмаркетингово приложение на ептифибатид (вж. точка 4.8).

Механизмът, по който ептифибатид може да индуцира тромбоцитопения, независимо дали е имунно- и/или неимунно-медиран, не е напълно ясен. Все пак, лечението с ептифибатид се свързва с антитела, които разпознават свързаните с ептифибатид GPIIb/IIIa, което предполага имунно-медиран механизъм. Тромбоцитопенията, появяваща се след първа експозиция на GPIIb/IIIa инхибитор, може да бъде обяснена с факта, че при някои здрави индивиди, са налични естествени антитела.

Тъй като както повторната експозиция на което и да е GP IIb/IIIa лиганд-миметиращо средство (като абциксимаб или ептифибатид), така и експозицията за първи път на GP IIb/IIIa инхибитор, може да са свързани с имунно-медиранни тромбоцитопенични отговори, е необходимо проследяване, т.е. броят на тромбоцитите трябва да бъде отчетен преди лечение, до 6 часа след приложението и след това най-малко един път дневно по време на лечението, както и веднага при клинични признаци за внезапна тенденция към кървене.

Ако има доказано намаляване на броя на тромбоцитите до $< 100\,000/\text{mm}^3$ или е наблюдавана тежка остра тромбоцитопения, трябва веднага да се обмисли прекратяването на всяко лечение, при което е известно или се предполага наличието на тромбоцитопенични ефекти, включително ептифибатид, хепарин и клопидогрел. Решението за трансфузия на тромбоцити трябва да се основава на клинична оценка според индивидуалния случай.

Няма данни за приложението на INTEGRILIN при пациенти с предишна имунно-медирана от други парентерални GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения. Следователно, не се препоръчва приложението на ептифибатид при пациенти с предишна имунно-медирана от GP IIb/IIIa инхибитори тромбоцитопения, включително ептифибатид.

Приложение на хепарин

Приложението на хепарин се препоръчва, освен в случаите когато съществува противопоказание за това (като анамнеза за тромбоцитопения, свързана с приложение на хепарин).

Нестабилна стенокардия (НС)/Миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец: За пациенти с телесно тегло ≥ 70 kg се препоръчва прилагането на болус доза от 5 000 единици, последвана от непрекъсната интравенозна инфузия от 1 000 единици/час. При пациенти с телесно тегло < 70 kg се препоръчва прилагането на болус доза от 60 единици/kg, последвана от инфузия от 12 единици/kg/час. Трябва да се проследява активираното парциално тромбопластиново време (aPTT), за да се поддържат

стойности между 50 и 70 секунди, тъй като над 70 секунди може да съществува повишен риск от кървене.

Ако при условия на НС/МИ без Q-зъбец трябва да се проведе PCI, трябва да се проследи активираното време на съсирване (ACT), за да се поддържат стойности между 300 и 350 секунди. В случай че стойностите на ACT надвишат 300 секунди, приложението на хепарин трябва да се спре и да не се прилага отново, докато ACT не падне под 300 секунди.

Мониторинг на лабораторните показатели

Преди инфузия с INTEGRILIN се препоръчват следните лабораторни тестове, за да се установи наличието на предшестващи хемостатични аномалии: протромбиново време (PT) и aPTT, серумен креатинин, брой на тромбоцитите, хемоглобин и нива на хематокрита. Хемоглобинът, хематокритът и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват в рамките на 6 часа след започване на лечението и най-малко веднъж дневно след това, докато продължава терапията (или по-често, ако има данни за отчетено понижение). При понижаване на броя на тромбоцитите под $100\,000/\text{mm}^3$, се изисква допълнително преброяване, за да се изключи псевдотромбоцитопения. Приложението на нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне. При пациенти, подложени на PCI, трябва да се измерва и ACT.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 13,8 mg натрий на флакон от 10 ml, които са еквивалентни на 0,69% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Варфарин и дипиридамол

INTEGRILIN не показва повишен риск от сериозно или незначително кървене, свързан с едновременната употреба на варфарин и дипиридамол. При пациенти на лечение с INTEGRILIN и протромбиново време (PT) > 14,5 секунди, приемащи едновременно варфарин, рискът от кървене не е бил повишен.

INTEGRILIN и тромболитици

Данните за приложение на INTEGRILIN при пациенти, приемащи тромболитици, са ограничени. Не са получени утвърдителни доказателства, че епitifибатид повишава риска от сериозно или незначително кървене, свързано с тъканния плазминогенен активатор, при проучване както за PCI, така и за остър миокарден инфаркт. Епitifибатид е повишил риска от кървене при приложение със стрептокиназа в проучване за остър миокарден инфаркт. Комбинацията от редуцирана доза тенектеплазе и епitifибатид в сравнение с плацебо и епitifибатид значително повишава риска както от сериозно, така и от незначително кървене, когато се прилагат едновременно в проучване за остър миокарден инфаркт с повишен ST-сегмент.

При проучване за остър миокарден инфаркт, включващо 181 пациенти, епitifибатид (с режим на дозиране болус инжекция 180 микрограма/kg, последвана от инфузия до 2 микрограма/kg/min до 72 часа) е приложен едновременно със стрептокиназа (1,5 милиона единици за 60 минути). При най-високата проучена скорост на инфузия (1,3 микрограма/kg/min и 2,0 микрограма/kg/min) епitifибатид е свързан с повишена честота на случаи на кървене и трансфузии в сравнение със самостоятелно приложение на стрептокиназа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на епitifибатид при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

INTEGRILIN не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали ептифибатид се екскретира в човешкото мляко. Препоръчва се прекъсване на кърменето за периода на лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо, тъй като INTEGRILIN е показан за употреба само при хоспитализирани пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на лечение с ептифибатид, са били свързани главно с кървене или реакции от страна на сърдечно-съдовата система, които се срещат често при тази група пациенти.

Клинични изпитвания

Източниците на данни, използвани за определяне на категориите честоти на нежеланите лекарствени реакции, са две фаза III клинични изпитвания (PURSUIT и ESPRIT). Тези клинични изпитвания са описани накратко по-долу.

PURSUIT: Това е рандомизирано, двойно-сляпо оценяване на ефикасността и безопасността на INTEGRILIN спрямо плацебо за намаляване на смъртността и миокардните инфаркти (повторна поява на миокарден инфаркт) при пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец.

ESPRIT: Това е двойно-сляпо, многоцентрово, рандомизирано, паралелно-групово, плацебо-контролирано изпитване, оценяващо безопасността и ефикасността на лечението с ептифибатид при пациенти с насрочена, но не спешна перкутанна коронарна интервенция (PCI) с имплантация на стент.

При PURSUIT данни за случаи на кървене и други нежелани събития са били събирани от момента на изписване от болницата до прегледа на 30-я ден. При ESPRIT случаи на кървене са докладвани до 48-я час, а останалите нежелани събития до 30-я ден. Критерият за кървене Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI за класифициране на случаите на сериозно и незначително кървене е използван и при двете изпитвания PURSUIT и ESPRIT, но данните при PURSUIT са събирани в рамките на 30 дни, докато при ESPRIT данните са ограничени до събития, станали в рамките на 48 часа или до изписване от болницата, в зависимост от това кое се е случило първо.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). Това са абсолютните съобщени честоти, без да се вземат предвид честотите при плацебо. При наличие на данни и от PURSUIT, и от ESPRIT за дадена нежелана реакция, за определяне на честотата на тази нежелана реакция е използвана по-високата съобщена честота от двете изпитвания.

Да се обърне внимание, че не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Кръвоизлив (голям и малък кръвоизлив, включително достъп до феморалната артерия, свързан с CABG, гастроинтестинален, урогенитален, ретроперитонеален, интракраниален, хематемеза, хематурия, орален/орофарингеален, понижаване на хемоглобин/хематокрит и други).
Нечести	Тромбоцитопения.
Нарушения на нервната система	
Нечести	Мозъчна исхемия.
Сърдечни нарушения	
Чести	Сърдечен блок, камерно мъждене, камерна тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност, предсърдно-камерен блок, предсърдно мъждене.
Съдови нарушения	
Чести	Шок, хипотония, флебит.

Сърдечният блок, застойната сърдечна недостатъчност, предсърдното мъждене, хипотонията и шокът, които са често докладвани събития в изпитването PURSUIT, са били събития, свързани с основното заболяване.

Приложението на епителифатид е свързано с повишаване на случаите на сериозно и незначително кървене според класификацията по критериите на TIMI в проучваната група. При препоръчаната терапевтична доза, която е била прилагана в изпитването PURSUIT, включващо почти 11 000 пациенти, кървенето е било най-често срещаното усложнение по време на лечение с епителифатид. Най-честите усложнения с кървене са били свързани със сърдечни инвазивни процедури (поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или на мястото на достъп към феморалната артерия).

Незначително кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като спонтанна тежка хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба с понижаване на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или с повече от 4 g/dl при липса на видимо кървене. По време на лечението с INTEGRILIN в това изпитване, незначителното кървене е било много често усложнение ($> 1/10$ или 13,1 % при INTEGRILIN спрямо 7,6 % при плацебо). Случаите на кървене са били по-чести при повишаване на АСТ над 350 секунди при пациенти, приемащи едновременно хепарин, докато са били подложени на PCI (вж. точка 4.4, употреба на хепарин).

Сериозно кървене в изпитването PURSUIT е дефинирано като вътречерепен кръвоизлив или понижаване на концентрацията на хемоглобина с повече от 5 g/dl. Сериозното кървене също е било много често в изпитването PURSUIT и е докладвано по-често с INTEGRILIN, отколкото с плацебо ($\geq 1/10$ или 10,8 % спрямо 9,3 %), но не е било често при по-голяма част от пациентите, които не са били подложени на CABG в рамките на 30 дни от включване в изпитването. При пациенти, подложени на CABG, честотата на кървене не се е повишавала при лечение с INTEGRILIN в сравнение с плацебо. В подгрупата на пациенти, подложени на PCI, често е наблюдавано сериозно кървене, като за пациентите на лечение с епителифатид е било 9,7 % спрямо 4,6 % за пациентите на лечение с плацебо.

Честотата на случаи на тежко или животозастрашаващо кървене при приложение на INTEGRILIN е била 1,9 % спрямо 1,1 % с плацебо. Лечението с INTEGRILIN е повишило умерено необходимостта от кръвопреливане (11,8 % спрямо 9,3 % за плацебо).

Промените по време на лечение с епителифатид са резултат от известното му фармакологично действие, т.е. инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Поради тази причина промените в

лабораторните показатели, свързани с кръвене (напр. време на кръвене) са чести и очаквани. Не са наблюдавани явни разлики между пациентите, лекувани с ептифибатид и групата на плацебо по отношение на показателите за чернодробна функция (SGOT/AST, SGPT/ALT, билирубин, алкална фосфатаза) и за бъбречна функция (серумен креатинин, азот от урея в кръвта).

Постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Фатален кръвоизлив (по-голяма част от случаите са включвали нарушения на централната и периферната нервни системи: мозъчни или вътречерепни кръвоизливи); белодробен кръвоизлив; остра тежка тромбоцитопения; хематом.
Нарушения на имунната система	
Много редки	Анафилактични реакции.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Обрив, нарушения на мястото на приложение като уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на ептифибатид при хора е изключително ограничен. Няма данни за тежки нежелани реакции, свързани със случайното приложение на високи болус дози, бърза инфузия, докладвана като предозиране, или големи кумулативни дози. В изпитването PURSUIT 9 пациенти са получили болусни и/или инфузионни дози повече от два пъти по-високи от препоръчаната доза, или са определени от изследователя като получили по-високи дози. При никой от тези пациенти не е наблюдавано прекомерно кръвене, въпреки че при един от пациентите, подложен на CABG операция, е докладвано умерено кръвене. По-специално, при никой от пациентите не е наблюдавано интракраниално кръвене.

Потенциално предозирането на ептифибатид може да причини кръвене. Поради краткия му полуживот и бързия клирънс, действието на ептифибатид може бързо да бъде прекратено чрез спиране на инфузията. Поради това, въпреки че ептифибатид може да бъде диализиран, е малко вероятно да се наложи провеждането на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботично средство (инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин), АТС код: B01AC16

Механизъм на действие

Ептифибатид, синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионилов (дезаминоцистеинил) остатък, е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите и принадлежи към класа на RGD (аргинин-глицин-аспартат) миметиците.

Ептифибатид инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите чрез възпрепятстване на свързването на фибриноген, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към гликопротеиновите (GP) IIb/IIIa рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Ептифибатид инхибира агрегацията на тромбоцитите по зависимост от дозата и концентрацията механизъм, което е показано при *ex vivo* агрегация на тромбоцитите с използването на аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за индуциране на тромбоцитната агрегация. Ефектът на ептифибатид се наблюдава незабавно след приложението на 180 микрограма/kg интравенозен болус. При продължаване на този режим с продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min резултатът е > 80 % инхибиране на предизвиканата от АДФ *ex vivo* агрегация на тромбоцитите, при физиологични концентрации на калция, при повече от 80 % от пациентите.

Инхибирането на тромбоцитите е било лесно обратимо с възвръщане на функцията на тромбоцитите към началното ниво (> 50 % агрегацията на тромбоцитите) 4 часа след прекъсване на продължителната инфузия на 2,0 микрограма/kg/min. Измерването на предизвиканата от АДФ тромбоцитна агрегация *ex vivo* при физиологични калциеви концентрации (с антикоагулант D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметил кетон) при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец, са показали зависимо от концентрацията инхибиране с IC₅₀ (50 % инхибиторна концентрация) приблизително 550 ng/ml и с IC₈₀ (80 % инхибиторна концентрация) приблизително 1 100 ng/ml.

Има ограничени данни за инхибиране на тромбоцитите при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с умерено бъбречно увреждане, (креатининов клирънс 30 – 50 mL/min) до 24 часа след приложение на 2 микрограма/kg/min е постигнато 100 % инхибиране. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 mL/min), на които е приложен 1 микрограм/kg/min, до 24 часа е постигнато 80 % инхибиране, при повече от 80 % от пациентите.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитване PURSUIT

Основното клинично изпитване за нестабилна стенокардия (НС)/ миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец е PURSUIT. Това изпитване е проведено в 726 центъра, 27 държави, и е било двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, включващо 10 948 пациенти с НС и МИ без Q-зъбец. Пациентите са били включвани само след преживяването на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 минути) в рамките на последните 24 часа и са имали:

- или промени в ST-сегмента: ST депресия > 0,5 mm за по-малко от 30 минути или трайна ST елевация > 0,5 mm, които не са налагали реперфузионна терапия или приложение на тромболитични средства, инверсия на T-вълната (> 1 mm),
- или повишени СК-МВ.

Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо, или ептифибатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 2,0 микрограма/kg/min (180/2,0), или ептифибатид 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 1,3 микрограма/kg/min (180/1,3).

Инфузията е продължена до изписване от болницата, до времето за поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) или до 72 часа, което се случи най-напред. При провеждане на PCI инфузията с ептифибатид е продължена за 24 часа след процедурата, което е осигурило продължителност на инфузията до 96 часа.

Групата със схема 180/1,3 е спряна при фазов анализ, както е посочено предварително в протокола, когато е установено, че при двете схеми на активно лечение има сходен брой на случаи на кръвене.

Пациентите са овладявани според обичайните стандарти на мястото на проучването. Поради това, честотата на провеждане на ангиография, PCI и CABG се различават в голяма степен в зависимост от мястото и от държавата. От пациентите в PURSUIT, 13 % са овладяни с PCI по време на инфузия с епителибатид, като приблизително на 50 % от тях са поставени коронарни стентове; 87 % са овладяни медикаментозно (без PCI по време на инфузия с епителибатид).

По-голяма част от пациентите са получавали ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно).

По преценка на лекаря е прилаган и нефракциониран хепарин интравенозно или подкожно, най-често под формата на интравенозен болус от 5 000 единици, последван от продължителна инфузия от 1 000 U/h. Препоръчана е целева стойност на aPTT от 50-70 секунди. Общо 1 250 пациенти са били подложени на PCI в рамките на 72 часа след рандомизацията, като при тях е приложен интравенозно нефракциониран хепарин за поддържане на активираното време на съсирване (ACT) в границите от 300-350 секунди.

Първичната крайна точка на изпитването е поява на смъртни случаи, независимо от причината, или нов миокарден инфаркт (оценен от Clinical Events Committee) в рамките на 30 дни след рандомизацията. Компонентният МИ може да бъде определен като асимптоматичен с повишаване на ензимите СК-МВ или поява на нов Q-зъбец.

В сравнение с плацебо, епителибатид, приложен по схемата 180/2,0, значително намалява броя на случаи от първичната крайна точка (таблица 1): това представлява около 15 избегнати смъртни случая на 1 000 лекувани пациенти:

Таблица 1 Смъртни случаи/СЕС-оценен МИ (Популация «лекувани според рандомизацията»)			
Време	Плацебо	Епителибатид	p-стойност
30 дни	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: χ квадратен тест на Pearson за разлика между плацебо и епителибатид.			

Резултатите за първичната крайна точка се дължат главно на развитието на миокарден инфаркт. Намаляване на честотата на смъртните случаи при пациенти, приемащи епителибатид, е наблюдавано рано по време на лечението (в рамките на първите 72-96 часа) и това намаляване е задържано за 6 месеца без значителен ефект върху смъртността.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с епителибатид да бъде от полза, са тези с висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след появата на остра стенокардия. Според епидемиологичните данни по-високата честота на кардиоваскуларните проблеми е свързана с някои показатели като например:

- възраст
- повишена сърдечна честота или кръвно налягане
- персистираща или рецидивираща исхемична сърдечна болка
- изразени ЕКГ промени (главно патологични промени в ST-сегмента)
- повишени сърдечни ензими или маркери (напр. СК-МВ, тропонини) и

– сърдечна недостатъчност

Изпитването PURSUIT е проведено в период, когато установените стандартни грижи за лечение на остри коронарни синдроми са били различни от настоящите, по отношение на употребата на антагонисти на тромбоцитния ADP рецептор (P2Y₁₂) и рутинната употреба на интракоронарни стентове.

Изпитване ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy – Засилено подтискане на тромбоцитния рецептор IIb/IIIa при лечение с ептифибатид) е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (n= 2 064) при неспешна PCI с интракоронарен стент.

Всички пациенти са получавали установените стандартни грижи и са били рандомизирани да приемат плацебо или ептифибатид (2 болус дози от 180 микрограма/kg и продължителна инфузия до изписване от болницата или за максимум 18-24 часа).

Първият болус и инфузията са започнати едновременно и непосредствено преди PCI и са последвани от втори болус 10 минути след първия. Скоростта на инфузия е била 2,0 микрограма/kg/min за пациенти със серумен креатинин $\leq$ 175 микромола/л или 1,0 микрограма/kg/min за серумен креатинин > 175 до 350 микромола/л.

В групата на ептифибатид в проучването почти всички пациенти са приемали аспирин (99,7 %), и 98,1 % са приемали тиенопиридин, (клопидогрел при 95,4 % и тиклопидин при 2,7 %). В деня на PCI, преди катетеризацията, 53,2 % са приели тиенопиридин (клопидогрел 52,7 %; тиклопидин 0,5 %) – главно под формата на натоварваща доза (300 mg или повече). Групата с плацебо е сравнима (аспирин 99,7 %, клопидогрел 95,9 %, тиклопидин 2,6 %).

При изпитването ESPRIT се прилага опростен режим на приложение на хепарин по време на PCI, който включва начален болус от 60 единици/kg, с целева стойност на АСТ от 200 - 300 секунди. Първичната крайна точка на изпитването е смъртен случай, миокарден инфаркт, спешна целева съдова реваскуларизация и остра антитромботична животоспасяваща терапия с инхибитор на GP IIb/IIIa в рамките на 48 часа след рандомизацията.

МИ е идентифициран по основните СК-МВ лабораторни критерии. За поставяне на тази диагноза 24 часа след индексна PCI процедура трябва да се отчетат най-малко два пъти стойности на СК-МВ $\geq$ 3 x над горната граница на нормата; така не се изисква потвърждаване от СЕС. МИ може да се докладва и след решение на СЕС на базата на доклад на изследователя.

Анализът на първичната крайна точка [четворна комбинация от смърт, МИ, спешна целева съдова реваскуларизация и антитромботична животоспасяваща терапия до 48-мия час] е показал 37 % относително и 3,9 % абсолютно намаление в групата на ептифибатид (6,6 % случая спрямо 10,5 %, $p = 0,0015$). Резултатите от първичната крайна точка се дължат главно на намаляване честотата на ензимен миокарден инфаркт, идентифициран като случаи на ранно покачване на сърдечните ензими след PCI (80 от 92 МИ в плацебо групата спрямо 47 от 56 МИ в групата на ептифибатид). Клиничната значимост на такива ензимни МИ все още е спорна.

Подобни резултати са получени и за двете вторични крайни точки, оценени на 30-тия ден: смърт, МИ, и спешна целева съдова реваскуларизация, както и за по-устойчивата комбинация от смърт и МИ.

Намаляването на смъртността при пациенти, приемащи епitifибатид, е наблюдавано рано по време на лечението. След това, до края на първата година, не е наблюдавано повишаване на ползите от лечението.

Удължаване на времето на кървене

Приложението на епitifибатид чрез интравенозен болус и инфузия води до 5-кратно увеличаване на времето на кървене. Това повишаване е лесно обратимо при прекъсване на инфузията, като времето на кървене се връща към началните си стойности за приблизително 6 (2-8) часа. При самостоятелно приложение епitifибатид не проявява измерим ефект върху протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

Изпитване EARLY-ACS

EARLY ACS (Ранно инхибиране на гликопротеин IIb/IIIa при остър коронарен синдром без повишен ST-сегмент) е изпитване на ранно и рутинно приложение на епitifибатид спрямо плацебо (с отложено приложение по условие на епitifибатид в катетеризационната лаборатория), в комбинация с антитромботично лечение (ASA, UFH, бивалирудин, фондапаринукс или ниско молекулен хепарин) при лица с висок риск от остър коронарен синдром без повишен ST-сегмент (NSTEMI ACS). Пациентите е трябвало да бъдат подложени на инвазивна процедура за по-нататъшно лечение 12 до 96 часа след получаване на изпитваното лекарство. Пациентите е можело да бъдат лекувани медикаментозно, да бъдат подложени на коронарно-артериален байпас (CABG) или да претърпят перкутанна коронарна интервенция (PCI). За разлика от одобрената дозировка в ЕС, в изпитването е използвана двойна болус доза от изпитваното лекарство (с интервал на прилагане 10 минути между двете) преди инфузията.

Ранното рутинно приложение на епitifибатид в тази оптимално лекувана популация с висок риск от NSTEMI-ACS, която е била овладяна с инвазивна стратегия, не е довело до статистически значимо намаление на съставната първична крайна точка на честота на смъртност, МИ, RI-UR и ТВО до 96 часа в сравнение със схемата с отложено приложение по условие на епitifибатид (9,3 % при пациенти с ранно приложение на епitifибатид спрямо 10,0 % при пациенти с отложено приложение по условие на епitifибатид, съотношение на шансовете = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). Тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е било нечесто и е било сравнимо в двете групи на лечение (0,8 %). Умерено или тежко/животозастрашаващо кървене по GUSTO е настъпвало значително по-често при ранното и рутинно приложение на епitifибатид (7,4 % спрямо 5,0 % в групата с отложено приложение по условие на епitifибатид; $p < 0,001$). Подобни разлики са наблюдавани и за масивен кръвоизлив по TIMI (118 [2,5 %] при ранна и рутинна употреба на епitifибатид спрямо 83 [1,8 %] при отложено употреба по условие; $p = 0,016$).

Не е доказана статистически значима полза от стратегията с ранно и рутинно приложение на епitifибатид в подгрупата на пациентите, лекувани медикаментозно, или в периодите на медикаментозно лечение преди PCI или CABG,

При *post hoc* анализ на изпитването EARLY ACS, съотношението полза-риск от намаляване на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане е неубедително. Първичната крайна точка на честота на събитие е 11,9 % при пациенти, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 11,2 % при пациентите, които са приемали стандартната доза (2 микрограма/kg/min), когато епitifибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,81$). При временно отложено приложение на епitifибатид, честотата на събитие е 10 %, спрямо 11,5 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,61$). Сериозно кървене по TIMI е настъпило при 2,7 % от пациентите, които са приемали намалена доза (1 микрограм/kg/min), спрямо 4,2 % от пациентите, които са приемали стандартна доза (2 микрограма/kg/min), когато епitifибатид е прилаган по схемата на ранна рутинна употреба ($p = 0,36$). При временно отложено приложение на епitifибатид, сериозните събития по TIMI са 1,4 %, спрямо 2,0 % при пациентите, които са приемали съответно намалена доза и стандартна доза ($p = 0,54$). Не е наблюдавана

значима разлика в честотата на тежко кървене по GUSTO.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ептифибатид е линейна и пропорционална на дозата за болус дози в рамките на 90 до 250 микрограма/kg и скорост на инфузията 0,5 до 3,0 микрограма/kg/min. За инфузия от 2,0 микрограма/kg/min средната стационарна плазмена концентрация на ептифибатид варира от 1,5 до 2,2 микрограма/ml при пациенти със заболяване на коронарните артерии. Плазмените концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предшества от болус от 180 микрограма/kg. Степента на свързване на ептифибатид с плазмените протеини е около 25 %. В същата група пациенти, плазменият елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа, плазменият клирънс - 55 до 80 ml/kg/час и обемът на разпределение е приблизително 185 до 260 ml/kg.

При здрави лица бъбречната екскреция представлява около 50 % от общия телесен клирънс, като приблизително 50 % от елиминираното вещество се екскретира непроменено. При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 ml/min), клирънсът на ептифибатид е намалял с приблизително 50 % и стационарните плазмени нива са почти удвоени.

Не са проведени специални изпитвания за взаимодействия на фармакокинетично ниво. Въпреки това, в популационно фармакокинетично проучване, не са получени данни за фармакокинетично взаимодействие между ептифибатид и следните едновременно прилагани лекарствени продукти: амлодипин, ателнолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин и варфарин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени с ептифибатид, включват проучвания при еднократно и многократно приложение при плъхове, зайци и маймуни, проучвания на репродуктивността при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* проучвания за генетична токсичност и проучвания за раздразнителност, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за средство с такъв фармакологичен профил и находките са били предсказуеми от клиничния опит, като основното нежелано събитие е било кървенето. Не е наблюдаван генотоксичен ефект при приложение на ептифибатид.

Тератологичните проучвания са проведени чрез продължителна интравенозна инфузия на ептифибатид при бременни плъхове в обща дневна доза до 72 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчаната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза до 36 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчаната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност). Тези проучвания не са дали данни за нарушена фертилност или увреждане на плода от ептифибатид. Няма проведени проучвания на репродуктивността при животински видове, при които ептифибатид показва сходна фармакологична активност с тази при хора. Поради тази причина, наличните проучвания не са подходящи за определяне на токсичността на ептифибатид върху репродуктивната функция (вж. точка 4.6).

Карциногенният потенциал на ептифибатид не е оценен в дългосрочни проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, монохидрат
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

INTEGRILIN не е съвместим с фуросемид.

При липса на проучвания за несъвместимости, INTEGRILIN не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Един флакон от 10 ml от стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с гофрирана алуминиева обкатка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тестовите за физична и химична съвместимост показват, че INTEGRILIN може да се прилага през една интравенозна линия с атропин сулфат, добутамин, хепарин, лидокаин, меперидин, метопролол, мидазолам, морфин, нитроглицерин, тъканен плазминогенен активатор или верапамил. INTEGRILIN е съвместим с 0,9 % инжекционен разтвор на натриев хлорид и с декстроза 5 % в Normosol R, със или без калиев хлорид. Моля погледнете Кратка характеристика на продукта на Normosol R за подробности относно състава му.

Преди употреба съдържанието на флакона трябва да се прегледа. Да не се използва при наличието на видими частици или промяна на цвета. По време на приложение не е необходимо предпазване на разтвора на INTEGRILIN от светлина.

Неизползваните количества от лекарствения продукт трябва да се изхвърлят след отваряне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/109/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.07.1999

Дата на последно подновяване: 09.07.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.
Strada Provinciale Asolana No. 90
San Polo di Torile 43056
Parma
Италия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTEGRILIN 0,75 mg/ml инфузионен разтвор
ептифибатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид.

Един флакон от 100 ml съдържа 75 mg ептифибатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лимонена киселина, монохидрат; натриев хидроксид; вода за инжекции.

Това лекарство съдържа натрий (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 флакон от 100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Прегледайте съдържанието на флакона. Да не се прилага при наличие на видими частици или промяна на цвета.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваните количества след отваряне.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/109/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

INTEGRILIN 0,75 mg/ml инфузионен разтвор
ептифибатид
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 флакон от 100 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTEGRILIN 2 mg/ml инжекционен разтвор
ептифибатид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 2 mg ептифибатид.

Един флакон от 10 ml съдържа 20 mg ептифибатид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лимонена киселина, монохидрат; натриев хидроксид; вода за инжекции.

Това лекарство съдържа натрий (вижте листовката за допълнителна информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон от 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Прегледайте съдържанието на флакона. Да не се прилага при наличие на видими частици или промяна на цвета.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваните количества след отваряне.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/109/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

INTEGRILIN 2 mg/ml инжекционен разтвор
ептифибатид
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 флакон от 10 ml

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Integrilin 0,75 mg/ml инфузионен разтвор ептифибатид (eptifibatide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Integrilin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Integrilin
3. Как да използвате Integrilin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Integrilin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Integrilin и за какво се използва

Integrilin е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите. Това означава, че той предпазва от образуване на кръвни съсиреци.

Използва се при възрастни с признаци на тежка коронарна недостатъчност, определена като спонтанна и скорошна гръдна болка с ЕКГ-промени или биологични промени. Обикновено се прилага с аспирин и нефракциониран хепарин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Integrilin

Integrilin не трябва да Ви се прилага:

- ако сте алергични към ептифибатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако скоро сте имали кървене от стомаха, червата, пикочния мехур или от други органи, например ако сте видели патологично наличие на кръв в изпражненията или урината (с изключение на менструално кървене) през последните 30 дни.
- ако сте имали инсулт в рамките на последните 30 дни или хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие (при всички случаи уведомете Вашия лекар, ако някога сте получавали инсулт).
- ако сте имали мозъчен тумор или състояние, което повлиява кръвоносните съдове в мозъка.
- ако сте имали голяма операция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици.
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кървене.
- ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването или нисък брой тромбоцити от кръвната картина.
- ако имате или сте имали тежка хипертония (високо кръвно налягане).
- ако имате или сте имали тежки бъбречни или чернодробни проблеми.
- ако сте лекувани с друго лекарство от групата на Integrilin.

Моля, уведомете Вашия лекар, ако сте имали някое от тези състояния. Ако имате въпроси, обърнете се към Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

Обърнете специално внимание при лечението с Integrilin:

- Integrilin се препоръчва за приложение само при възрастни, хоспитализирани пациенти в кардиологично отделение.
- Integrilin не се препоръчва за приложение при деца или юноши на възраст под 18 години.
- Преди и по време на лечение с Integrilin ще се изследват проби от Вашата кръв като мярка за безопасност за намаляване на възможността от неочаквано кървене.
- По време на приложението на Integrilin ще бъдете изследван внимателно за наличие на признаци за необичайно или неочаквано кървене.

Други лекарства и Integrilin

За да се избегне възможността от взаимодействия с други лекарства, моля информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Особено:

- разредители на кръвта (перорални антикоагуланти) или
- лекарства, които предпазват от образуване на кръвни съсиреци, включително варфарин, дипиридамол, тиклопидин, аспирин (с изключение на тези, които може да получавате като част от лечението с Integrilin).

Бременност и кърмене

Обикновено не се препоръчва употребата на Integrilin по време на бременност. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо риска за Вашето бебе при употреба на Integrilin по време на бременност.

Ако кърмите, кърменето трябва да се прекъсне за периода на лечение.

Integrilin съдържа натрий

- Това лекарство съдържа 161 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 100 ml. Това количество е еквивалентно на 8,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Integrilin

Integrilin се прилага във вената чрез директно инжектиране, последвано от инфузия (капков разтвор). Прилаганата доза се определя въз основа на Вашето тегло. Препоръчаната доза е 180 микрограма/kg, приложени под формата на болус (бърза интравенозна инжекция), последвани от инфузия (капков разтвор) от 2 микрограма/kg/минута до 72 часа. Ако имате бъбречно заболяване, дозата, предназначена за инфузия може да се намали до 1 микрограм/kg/минута.

При провеждане на перкутанна коронарна интервенция (PCI) по време на лечение с Integrilin, интравенозният разтвор може да се прилага до 96 часа.

Също трябва да Ви се дават и дози аспирин и хепарин (ако не е противопоказан във Вашия случай).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- незначително или силно кървене (например кръв в урината, кръв в изпражненията, кръв в повърнати материи или кървене при хирургични манипулации).
- анемия (намален брой на червените кръвни клетки).

Чести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- възпаление на вена.

Нечести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- намаляване броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- намалено кръвоснабдяване на мозъка.

Много редки нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти

- тежко кървене (например кървене в корема, в мозъка и в белите дробове).
- фатално кървене.
- тежко намаляване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- кожен обрив (наподобяващ уртикария).
- внезапна, тежка алергична реакция.

Незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра, ако забележите признаци на кървене. Много рядко кървенето може да е тежко и дори фатално. Мерки за безопасност за предпазване от такова състояние са кръвни тестове и внимателен преглед от медицинския специалист, който се грижи за Вас.

Ако развиете тежка алергична реакция или уртикария, незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, изискващи този тип лечение, са свързаните със състоянието, което лекувате, като бърз и неправилен сърдечен ритъм, ниско кръвно налягане, шок или спиране на сърцето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Integrilin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина. Въпреки това, не е необходимо предпазване на разтвора Integrilin от светлина по време на приложение.

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да се провери.

Integrilin не трябва да се прилага, ако се забележи наличие на видими частици или промяна на цвета.

Неизползваното количество лекарство след отваряне трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия болничен фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Integrilin

- Активното вещество е ептифибатид. Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 0,75 mg ептифибатид. Един флакон от 100 ml инфузионен разтвор съдържа 75 mg ептифибатид.
- Другите съставки са лимонена киселина монохидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Integrilin и какво съдържа опаковката

Integrilin инфузионен разтвор: флакон 100 ml, опаковка, съдържаща един флакон.

Бистрият, безцветен разтвор се съдържа в стъклен флакон от 100 ml, който е затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с гофрирана алуминиева обкатка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

Производител:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada Provinciale Asolana No. 90, San Polo di Torrile 43056, Parma, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел. +359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: Информация за пациента

Integrilin 2 mg/ml инжекционен разтвор ептифибатид (eptifibatide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Integrilin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Integrilin
3. Как да използвате Integrilin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Integrilin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Integrilin и за какво се използва

Integrilin е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите. Това означава, че той предпазва от образуване на кръвни съсиреци.

Използва се при възрастни с признаци на тежка коронарна недостатъчност, определена като спонтанна и скорошна гръдна болка с ЕКГ-промени или биологични промени. Обикновено се прилага с аспирин и нефракциониран хепарин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Integrilin

Integrilin не трябва да Ви се прилага:

- ако сте алергични към ептифибатид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако скоро сте имали кървене от стомаха, червата, пикочния мехур или от други органи, например ако сте видели патологично наличие на кръв в изпражненията или урината (с изключение на менструално кървене) през последните 30 дни.
- ако сте имали инсулт в рамките на последните 30 дни или хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие (при всички случаи уведомете Вашия лекар, ако някога сте получавали инсулт).
- ако сте имали мозъчен тумор или състояние, което повлиява кръвоносните съдове в мозъка.
- ако сте имали голяма операция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици.
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кървене.
- ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването или нисък брой тромбоцити от кръвната картина.
- ако имате или сте имали тежка хипертония (високо кръвно налягане).
- ако имате или сте имали тежки бъбречни или чернодробни проблеми.

- ако сте лекувани с друго лекарство от групата на Integrilin.

Моля, уведомете Вашия лекар, ако сте имали някое от тези състояния. Ако имате въпроси, обърнете се към Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

Обърнете специално внимание при лечението с Integrilin:

- Integrilin се препоръчва за приложение само при възрастни, хоспитализирани пациенти в кардиологично отделение.
- Integrilin не се препоръчва за приложение при деца или юноши на възраст под 18 години.
- Преди и по време на лечение с Integrilin ще се изследват проби от Вашата кръв като мярка за безопасност за намаляване на възможността от неочаквано кървене.
- По време на приложението на Integrilin ще бъдете изследван внимателно за наличие на признаци за необичайно или неочаквано кървене.

Други лекарства и Integrilin

За да се избегне възможността от взаимодействия с други лекарства, моля информирайте Вашия лекар или болничен фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Особено:

- разредители на кръвта (перорални антикоагуланти) или
- лекарства, които предпазват от образуване на кръвни съсиреци, включително варфарин, дипиридамол, тиклопидин, аспирин (с изключение на тези, които може да получавате като част от лечението с Integrilin).

Бременност и кърмене

Обикновено не се препоръчва употребата на Integrilin по време на бременност. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползата за Вас спрямо риска за Вашето бебе при употреба на Integrilin по време на бременност.

Ако кърмите, кърменето трябва да се прекъсне за периода на лечение.

Integrilin съдържа натрий

- Това лекарство съдържа 13,8 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 10 ml. Това количество е еквивалентно на 0,69% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Integrilin

Integrilin се прилага във вената чрез директно инжектиране, последвано от инфузия (капков разтвор). Прилаганата доза се определя въз основа на Вашето тегло. Препоръчаната доза е 180 микрограма/kg, приложени под формата на болус (бърза интравенозна инжекция), последвани от инфузия (капков разтвор) от 2 микрограма/kg/минута до 72 часа. Ако имате бъбречно заболяване, дозата, предназначена за инфузия може да се намали до 1 микрограм/kg/минута.

При провеждане на перкутанна коронарна интервенция (PCI) по време на лечение с Integrilin, интравенозният разтвор може да се прилага до 96 часа.

Също трябва да Ви се дават и дози аспирин и хепарин (ако не е противопоказан във Вашия случай).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- незначително или силно кървене (например кръв в урината, кръв в изпражненията, кръв в повърнати материи или кървене при хирургични манипулации).
- анемия (намален брой на червените кръвни клетки).

Чести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- възпаление на вена.

Нечести нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- намаляване броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- намалено кръвоснабдяване на мозъка.

Много редки нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти

- тежко кървене (например кървене в корема, в мозъка и в белите дробове).
- фатално кървене.
- тежко намаляване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за кръвосъсирването).
- кожен обрив (наподобяващ уртикария).
- внезапна, тежка алергична реакция.

Незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра, ако забележите признаци на кървене. Много рядко кървенето може да е тежко и дори фатално. Мерки за безопасност за предпазване от такова състояние са кръвни тестове и внимателен преглед от медицинския специалист, който се грижи за Вас.

Ако развиете тежка алергична реакция или уртикария, незабавно уведомете Вашия лекар или болничен фармацевт или медицинска сестра.

Други нежелани реакции, които могат да се наблюдават при пациенти, изискващи този тип лечение, са свързаните със състоянието, което лекувате, като бърз и неправилен сърдечен ритъм, ниско кръвно налягане, шок или спиране на сърцето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, болничен фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Integrilin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина. Въпреки това, не е необходимо предпазване на разтвора Integrilin от светлина по време на приложение.

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да се провери.

Integrilin не трябва да се прилага, ако се забележи наличие на видими частици или промяна на цвета.

Неизползваното количество лекарство след отваряне трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия болничен фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Integrilin

- Активното вещество е ептифибатид. Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 2 mg ептифибатид. Един флакон от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg ептифибатид.
- Другите съставки са лимонена киселина монохидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Integrilin и какво съдържа опаковката

Integrilin инжекционен разтвор: флакон 10 ml, опаковка, съдържаща един флакон.

Бистрият, безцветен разтвор се съдържа в стъклен флакон от 10 ml, който е затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с гофрирана алуминиева обкатка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

Производител:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada Provinciale Asolana No. 90, San Polo di Torriale 43056, Parma, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел. +359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>