

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INTEGRILIN 0,75 mg/ml, διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 0,75 mg επτιφιμπατίδης.

Ένα φιαλίδιο των 100 ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 75 mg επτιφιμπατίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INTEGRILIN προορίζεται για χρήση μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Το INTEGRILIN ενδείκνυται για την πρόληψη πρώιμου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ενήλικες που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q με το τελευταίο επεισόδιο θωρακικού πόνου να έχει εμφανισθεί μέσα σε 24 ώρες και με αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και/ή αυξημένα καρδιακά ένζυμα.

Οι ασθενείς που πιθανότατα θα ωφεληθούν από τη θεραπεία με INTEGRILIN είναι εκείνοι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των πρώτων 3-4 ημερών μετά από την εμφάνιση οξέων συμπτωμάτων στηθάγχης περιλαμβανομένων για παράδειγμα εκείνων που πιθανόν θα υποβληθούν σε πρώιμη PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το προϊόν είναι μόνο για νοσοκομειακή χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται από ειδικούς γιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Το INTEGRILIN διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το INTEGRILIN ενέσιμο διάλυμα.

Η συγχορήγηση με ηπαρίνη συνιστάται εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται για λόγους όπως ιστορικό θρομβοκυτταροπενίας σχετιζόμενης με τη χρήση ηπαρίνης (βλέπε "Χορήγηση ηπαρίνης", παράγραφος 4.4). Το INTEGRILIN προορίζεται επίσης για συγχορήγηση με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ως μέρος της καθιερωμένης αντιμετώπισης ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εκτός εάν η χρήση αντενδείκνυται.

Δοσολογία

Ενήλικες (ηλικία ≥ 18 χρόνων) που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη (UA) και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q (NQMI)

Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια bolus χορήγηση 180 microgram/kg χορηγούμενη το ταχύτερο δυνατόν μετά τη διάγνωση, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 2,0 microgram/kg/min για έως και 72 ώρες, ή μέχρι την έναρξη αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο (οποιοδήποτε από τα δύο αυτά συμβεί πρώτα). Εάν πραγματοποιηθεί Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιφιμιπατίδη, συνεχίστε την έγχυση για 20 - 24 ώρες μετά την PCI και για μέγιστη συνολική διάρκεια θεραπείας 96 ωρών.

Επείγουσα ή ημικλεκτική χειρουργική επέμβαση

Εάν ο ασθενής χρειαστεί επείγουσα ή έκτακτη καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιφιμιπατίδη, διακόψτε την έγχυση αμέσως. Εάν ο ασθενής χρειαστεί ημικλεκτική χειρουργική επέμβαση, διακόψτε την έγχυση επιφιμιπατίδης στον κατάλληλο χρόνο ώστε να δοθεί ο χρόνος για την επιστροφή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη. Χορηγείστε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους μπορεί να έχει επηρεαστεί η πήξη (βλέπε παράγραφο 4.3, χρόνος προθρομβίνης). Αντενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 - < 50 ml/min) πρέπει να χορηγείται μία ενδοφλέβια bolus 180 microgram/kg, ακολουθούμενη από συνεχή δόση έγχυσης 1,0 microgram/kg/min για τη διάρκεια της θεραπείας. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα. Τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία, ωστόσο, δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ότι η αυτή η τροποποίηση της δόσης έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση του οφέλους (βλέπε παράγραφο 5.1). Η χρήση σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

Το INTEGRILIN δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία ασθενών με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- ενδείξεις αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα, εμφανή αιμορραγία από το ουροποιητικό σύστημα ή άλλη ενεργό παθολογική αιμορραγία εντός των 30 ημερών πριν από τη θεραπεία
- ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός των προηγούμενων 30 ημερών ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου
- γνωστό ιστορικό ενδοκρανιακής νόσου (νεοπλασίας, αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας, ανευρύσματος)
- μείζων χειρουργική επέμβαση ή σοβαρό τραύμα εντός των προηγούμενων 6 εβδομάδων
- ιστορικό αιμορραγικής προδιάθεσης
- θρομβοκυτταροπενία (< 100.000 κύτταρα/ mm^3)
- χρόνο προθρομβίνης $> 1,2$ φορές του μάρτυρα ή International Normalized Ratio (INR) $\geq 2,0$
- σοβαρή υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση > 200 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 110 mm Hg ενώ βρίσκονται υπό αντιυπερτασική θεραπεία)
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), ή εξάρτηση από αιμοκάθαρση
- κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια
- ταυτόχρονη ή προγραμματισμένη χορήγηση άλλου παρεντερικά χορηγούμενου αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία

Το INTEGRILIN είναι αντιθρομβωτικός παράγοντας ο οποίος δρα μέσω της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ως εκ τούτου ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό προσεκτική παρακολούθηση για οποιαδήποτε ένδειξη αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. (βλέπε παράγραφο 4.8). Γυναίκες, ηλικιωμένοι, ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 - < 50 ml/min) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Παρακολουθείτε στενά αυτούς τους ασθενείς όσον αφορά την αιμορραγία.

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πρόιμη χορήγηση INTEGRILIN (δηλαδή κατά τη διάγνωση) συγκριτικά με την λήψη του αμέσως πριν τη PCI, όπως παρατηρήθηκε στην κλινική δοκιμή Early ACS. Σε αντίθεση με την εγκεκριμένη δοσολογία στην ΕΕ, όλοι οι ασθενείς σε αυτή την κλινική δοκιμή έλαβαν διπλή δόση εφόδου πριν από την έγχυση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αιμορραγία είναι συχνότερη στο σημείο της παρακέντησης της αρτηρίας στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε διαδερμικές αρτηριακές παρεμβάσεις. Όλα τα πιθανά σημεία αιμορραγίας, (π.χ. σημεία εισόδου καθετήρα, σημεία αρτηριοκέντησης, φλεβοκέντησης ή κέντησης με βελόνη, τομές αποκάλυψης αγγείων και οι οδοί του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά άλλα πιθανά σημεία αιμορραγίας όπως το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα και οι οπισθοπεριτοναϊκές περιοχές.

Επειδή το INTEGRILIN αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, περιλαμβανομένων της τικλοπιδίνης, του clopidogrel, των θρομβολυτικών, των αντιπηκτικών από το στόμα, των διαλυμάτων δεξτράνης, της αδενοσίνης, της σουλφινπυραζόνης, της προστακυκλίνης, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων, ή της διπυριδαμόλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει εμπειρία με INTEGRILIN και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

Υπάρχει περιορισμένη θεραπευτική εμπειρία με το INTEGRILIN σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται γενικά θρομβολυτική θεραπεία (π.χ. με οξύ διατοχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου με νέα παθολογικά επάρματα Q ή ανάσπαση του διαστήματος ST ή αριστερό ημισκελικό αποκλεισμό στο ΗΚΓ). Συνεπώς σε αυτές τις περιστάσεις δεν συνιστάται η χρήση του INTEGRILIN (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η έγχυση του INTEGRILIN θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν ανακύψουν περιστάσεις που κάνουν απαραίτητη την θρομβολυτική θεραπεία ή αν ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί επειγόντως σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή χρειάζεται ενδαορτική αντλία.

Εάν παρουσιασθεί σοβαρή αιμορραγία η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με την πίεση, η έγχυση του INTEGRILIN θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως καθώς και οποιαδήποτε συγχρηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Αρτηριακές διαδικασίες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την επτιφιματίδη εμφανίζεται μία σημαντική αύξηση στην συχνότητα των αιμορραγιών ειδικότερα στην περιοχή της μηριαίας αρτηρίας όπου εισάγεται το έλυτρο του καθετήρα. Φροντίστε να βεβαιωθείτε ότι παρακεντείται μόνο το πρόσθιο τοίχωμα της μηριαίας αρτηρίας. Τα αρτηριακά έλυτρα μπορούν να αφαιρεθούν όταν η πήξη έχει επανέλθει σε φυσιολογικά όρια (π.χ. όταν ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης [ATC] είναι μικρότερος από 180 δευτερόλεπτα (συνήθως 2 - 6 ώρες μετά από τη διακοπή χορήγησης της ηπαρίνης). Μετά την αφαίρεση του εισαχθέντος ελύτρου πρέπει να διασφαλισθεί προσεκτικά αιμόσταση κάτω από στενή παρακολούθηση.

Θρομβοκυττοπενία και Ανοσογονικότητα σχετιζόμενη με αναστολείς GPIIb/IIIa

Το INTEGRILIN αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζει τη βιωσιμότητα των αιμοπεταλίων. Όπως εδείχθη σε κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας ήταν χαμηλή και παρόμοια μεταξύ ασθενών υπό θεραπεία με επιτιφιματίδη ή εικονικό φάρμακο. Μετά την κυκλοφορία της επιτιφιματίδης έχει παρατηρηθεί θρομβοκυττοπενία, συμπεριλαμβανομένης οξείας σοβαρής θρομβοκυττοπενίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η επιτιφιματίδη μπορεί να επάγει θρομβοκυττοπενία, είτε είναι ανοσολογικής φύσης είτε όχι, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, η θεραπεία με επιτιφιματίδη έχει συσχετισθεί με αντισώματα που αναγνωρίζουν τους GP IIb/IIIa που έχουν καταληφθεί από επιτιφιματίδη, γεγονός ενδεικτικό ενός μηχανισμού ανοσολογικής απόκρισης. Η θρομβοκυττοπενία που εμφανίζεται μετά την πρώτη έκθεση σε ένα αναστολέα GP IIb/IIIa, μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα αντισώματα είναι φυσικά παρόντα σε ορισμένα φυσιολογικά άτομα.

Καθώς, είτε η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε οποιονδήποτε συνδέτη-μμητικό παράγοντα των GP IIb/IIIa (όπως αμψιξιμάμπη ή επιτιφιματίδη) είτε η πρώτη έκθεση σε ένα αναστολέα GP IIb/IIIa, μπορεί να συσχετισθεί με ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοκυττοπενική απόκριση, απαιτείται παρακολούθηση, δηλαδή ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται πριν τη θεραπεία, εντός 6 ωρών από τη χορήγηση και στη συνέχεια τουλάχιστον μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και άμεσα εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία μη αναμενόμενης αιμορραγικής τάσης.

Εάν παρατηρηθεί είτε επιβεβαιωμένη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $< 100.000/\text{mm}^3$, είτε οξεία σοβαρή θρομβοκυττοπενία, θα πρέπει να εξετάζεται άμεσα το ενδεχόμενο διακοπής κάθε φαρμακευτικής θεραπείας με γνωστή ή πιθανή θρομβοκυττοπενική δράση, συμπεριλαμβανομένης της επιτιφιματίδης, της ηπαρίνης και της κλοπιδογρέλης. Η απόφαση για μετάγγιση αιμοπεταλίων θα πρέπει να εξετασθεί με βάση την κλινική κρίση.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση του INTEGRILIN σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυττοπενίας ανοσολογικής αιτιολογίας από άλλους παρεντερικούς χορηγούμενους αναστολείς GP IIb/IIIa. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χορήγηση επιτιφιματίδης σε ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει στο παρελθόν θρομβοκυτταροπενία ανοσολογικής αιτιολογίας με αναστολείς GP IIb/IIIa, συμπεριλαμβανομένης της επιτιφιματίδης.

Χορήγηση ηπαρίνης

Συνιστάται η χορήγηση ηπαρίνης εκτός και αν υπάρχει κάποια αντένδειξη (όπως ιστορικό θρομβοκυτταροπενίας που συσχετίζεται με την χρήση της ηπαρίνης).

Ασταθής στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q: Για ένα ασθενή που ζυγίζει ≥ 70 kg, συνιστάται να χορηγηθεί μια bolus δόση 5.000 μονάδων, ακολουθούμενη από μια συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1.000 μονάδων/ώρα. Αν ο ασθενής ζυγίζει < 70 kg, συνιστάται μια δόση 60 μονάδων/kg, η οποία ακολουθείται από μια έγχυση 12 μονάδων/kg/ώρα. Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) πρέπει να παρακολουθείται ώστε να διατηρείται μια τιμή μεταξύ των 50 και 70 δευτερολέπτων, πάνω από 70 δευτερόλεπτα μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

Εάν πρόκειται να διενεργηθεί PCI για τη θεραπεία ασταθούς στηθάγχης/εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, παρακολουθείστε τον ενεργοποιημένο χρόνο πήξης (ACT) για να διατηρείται μια τιμή μεταξύ 300-350 δευτερόλεπτα. Σταματήστε τη χορήγηση της ηπαρίνης εάν ο ACT υπερβαίνει τα 300 δευτερόλεπτα και μην τη χορηγήσετε μέχρι την πτώση του ACT κάτω από τα 300 δευτερόλεπτα.

Παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών

Πριν από την έγχυση του INTEGRILIN συνιστάται να διενεργηθούν οι παρακάτω εργαστηριακές εξετάσεις πριν από τη θεραπεία για να διαπιστωθεί εάν προϋπάρχουν αιμοστατικές ανωμαλίες: χρόνος προθρομβίνης (PT) και aPTT, κρεατινίνη ορού, αριθμός αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνη και επίπεδα του αιματοκρίτη. Η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται επίσης μέσα σε 6 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και μετά ταύτα τουλάχιστον μία φορά την ημέρα κατά τη θεραπεία (ή περισσότερο συχνά εάν υπάρξει ένδειξη

αξιοσημείωτης μείωσης). Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από 100.000/mm³ απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις όσον αφορά τον αριθμό αιμοπεταλίων για να αποκλεισθεί η ψευδοθρομβοκυτοπενία. Διακόψτε την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, μετρήστε επίσης τον ACT.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Βαρφαρίνη και διπυριδαμόλη

Το INTEGRILIN δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ή ελάσσονος αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση βαρφαρίνης και διπυριδαμόλης. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με INTEGRILIN που είχαν χρόνο προθρομβίνης (PT) > 14,5 δευτερόλεπτα και ταυτόχρονα ελάμβαναν βαρφαρίνη δεν φάνηκαν να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

INTEGRILIN και θρομβολυτικοί παράγοντες

Τα στοιχεία σχετικά με τη χρήση INTEGRILIN σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θρομβολυτικά φάρμακα είναι περιορισμένα. Δεν υπήρξε σταθερή ένδειξη σχετικά με το ότι η επιφιμπατίδη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ή ελάσσονος αιμορραγίας σχετιζόμενη με τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου είτε σε μελέτη PCI είτε σε μελέτη για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η επιφιμπατίδη φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χορηγήθηκε με στρεπτοκινάση σε μία μελέτη για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο συνδυασμός μειωμένης δόσης τενεκτεπλάσης και επιφιμπατίδης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και επιφιμπατίδη αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε μία μελέτη για το έμφραγμα του μυοκαρδίου με οξεία ανάσπαση του διαστήματος ST.

Σε μια μελέτη σε 181 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η επιφιμπατίδη (σε δοσολογικά σχήματα μέχρι μια ένεση bolus των 180 microgram/kg ακολουθούμενη από μια έγχυση μέχρι 2 microgram/kg/min για μέχρι 72 ώρες) χορηγήθηκε ταυτόχρονα με στρεπτοκινάση (1,5 εκατομμύρια μονάδες σε 60 λεπτά). Με τους μεγαλύτερους ρυθμούς έγχυσης (1,3 microgram/kg/min και 2,0 microgram/kg/min) που μελετήθηκαν, η επιφιμπατίδη συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας και μεταγγίσεων σε σύγκριση με την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε η στρεπτοκινάση μόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της επιφιμπατίδης σε έγκυες γυναίκες.

Είναι ανεπαρκείς οι μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το INTEGRILIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η επιφιμπατίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται καθώς το INTEGRILIN προορίζεται για χρήση μόνο σε νοσοκομειακούς ασθενείς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με επιφιμιπατίδη γενικά σχετιζόνταν με αιμορραγία ή καρδιαγγειακά συμβλήματα τα οποία συμβαίνουν συχνά σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Κλινικές Δοκιμές

Οι πηγές των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών περιελάμβανε δύο κλινικές δοκιμές φάσης III (PURSUIT και ESPRIT). Οι μελέτες αυτές περιγράφονται εν συντομία παρακάτω.

PURSUIT: Ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη όπου αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Integrilin έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς την μείωση της θνητότητας και του (επαν)εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q.

ESPRIT: Ήταν μία διπλή-τυφλή, πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με επιφιμιπατίδη σε ασθενείς προγραμματισμένους να υποβληθούν σε μη επείγουσα διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με εμφύτευση stent.

Στην PURSUIT, τα αιμορραγικά και μη αιμορραγικά επεισόδια παρακολούθηθηκαν από την έξοδο από το νοσοκομείο έως την 30^η ημέρα. Στην ESPRIT, τα αιμορραγικά συμβλήματα αναφέρθηκαν στις 48 ώρες και τα μη αιμορραγικά συμβλήματα αναφέρθηκαν στις 30 ημέρες. Ενώ τα κριτήρια αιμορραγίας κατά TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) χρησιμοποιήθηκαν για την κατηγοριοποίηση της επίπτωσης μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας τόσο στην μελέτη PURSUIT όσο και στην ESPRIT, τα στοιχεία της PURSUIT συλλέχθηκαν εντός 30 ημερών ενώ τα στοιχεία της ESPRIT περιορίστηκαν στα επεισόδια που εμφανίστηκαν τις πρώτες 48 ώρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, όποιο κι αν ήταν πρώτο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά σύστημα οργάνου και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Αυτές είναι οι απόλυτα αναφερθήσες συχνότητες χωρίς να ληφθεί υπόψη η αναλογία του εικονικού φαρμάκου. Για μία συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια, εάν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα τόσο από την PURSUIT όσο και από την ESPRIT, τότε χρησιμοποιήθηκε η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης για τον καθορισμό της συχνότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Σημειώνεται ότι η αιτιώδης σχέση δεν προσδιορίστηκε για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία (μείζων και ελάσσων αιμορραγία, περιλαμβανομένης της αιμορραγίας στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας, σχετιζόμενη με CABG, γαστρεντερικού, ουρογεννητικού, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοκράνια, αιματέμεση, αιματοουρία, στοματική/στοματοφαρυγγική, πτώση αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη και άλλα).
Όχι συχνές	Θρόμβοκυτταροπενία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Εγκεφαλική ισχαιμία.
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Καρδιακή ανακοπή, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή.
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Καταπληξία, υπόταση, φλεβίτιδα.

Η καρδιακή ανακοπή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή, η υπόταση και η καταπληξία, που αναφέρθηκαν συχνά στην μελέτη PURSUIT, ήταν συμβλήματα που σχετιζόνταν με την υποκείμενη νόσο.

Η χορήγηση επιφιμπρατίδης σχετίζεται με αύξηση στις μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες όπως ταξινομούνται με τα κριτήρια της ομάδας μελέτης για Θρομβόλυση στο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (Thrombolysis in Myocardial Infarction -TIMI). Στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση, όπως χορηγήθηκε στην μελέτη PURSUIT που περιελάμβανε σχεδόν 11.000 ασθενείς, η αιμορραγία ήταν η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίστηκε κατά τη θεραπεία με επιφιμπρατίδη. Οι πλέον συχνές αιμορραγικές επιπλοκές συσχετίστηκαν με καρδιακές επεμβατικές διαδικασίες (σχετιζόμενες με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ή από το σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας).

Η ελάσσων αιμορραγία ορίστηκε στη μελέτη PURSUIT ως η αυτόματα εμφανιζόμενη μακροσκοπική αιματουρία, η αυτόματα εμφανιζόμενη αιματέμεση, η παρατηρούμενη απώλεια αίματος με μείωση αιμοσφαιρίνης κατά περισσότερο από 3 g/dl ή μείωση αιμοσφαιρίνης κατά περισσότερο από 4 g/dl με απουσία εμφανούς εστίας αιμορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Integrilin σε αυτή τη μελέτη, η ελάσσων αιμορραγία ήταν μία πολύ συχνή επιπλοκή (>1/10, ή 13,1 %, για το Integrilin έναντι 7,6 % για το εικονικό φάρμακο). Τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν περισσότερο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα ηπαρίνη ενώ υποβάλλονταν σε PCI, όταν ο ACT υπερέβαινε τα 350 δευτερόλεπτα (βλέπε παράγραφο 4.4 χρήση ηπαρίνης).

Ως σοβαρή αιμορραγία ορίστηκε στη μελέτη PURSUIT, είτε η ενδοκρανιακή αιμορραγία είτε η μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 5 g/dl. Η σοβαρή αιμορραγία ήταν επίσης πολύ συχνή και αναφέρθηκε περισσότερο συχνά με το Integrilin από ότι με εικονικό φάρμακο, στην μελέτη PURSUIT (>1/10 ή 10,8 % έναντι 9,3 %), αλλά ήταν σπάνια στην μεγάλη πλειονότητα των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε CABG εντός 30 ημερών από την εισαγωγή στη μελέτη. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG, η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας δεν αυξήθηκε με το Integrilin συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI, μείζων αιμορραγία παρατηρήθηκε συχνά στο 9,7 % των ασθενών που έλαβαν Integrilin έναντι 4,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ή επικίνδυνων για τη ζωή αιμορραγικών επεισοδίων με το Integrilin ήταν 1,9% συγκριτικά με 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η ανάγκη για μετάγγιση αίματος αυξήθηκε μέτρια με την χορήγηση Integrilin (11,8% έναντι 9,3% για το εικονικό φάρμακο).

Οι μεταβολές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιφιμπρατίδη είναι αποτέλεσμα της γνωστής φαρμακολογικής δράσης της, δηλαδή, της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επομένως, οι μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων που συσχετίζονται με την αιμορραγία (για παράδειγμα, χρόνος αιμορραγίας) είναι συχνές και αναμενόμενες. Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με επιφιμπρατίδη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο όσον αφορά στις τιμές για την ηπατική λειτουργία (SGOT/AST, SGPT/ALT, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση), ή τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού, άζωτο ουρίας αίματος).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Μοιραία για τη ζωή αιμορραγία (η πλειονότητα αφορά διαταραχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος: εγκεφαλικές ή ενδοκρανιακές αιμορραγίες): πνευμονική αιμορραγία, οξεία σοβαρή θρομβοκυτταροπενία, αιμάτωμα.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ σπάνιες	Εξάνθημα, διαταραχές στο σημείο εφαρμογής όπως κνίδωση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία στον άνθρωπο όσον αφορά στην υπερδοσολογία με επιφιμπατίδη είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με εκ παραδρομής χορήγηση μεγάλων δόσεων bolus, ταχεία έγχυση αναφερόμενη ως υπερβολική δόση, ή μεγάλες αθροιστικές δόσεις. Στη μελέτη PURSUIT, υπήρχαν 9 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δόσεις bolus και/ή έγχυση μεγαλύτερες από το διπλάσιο της συνιστώμενης δόσης, ή που αναγνωρίστηκαν από τον ερευνητή ως έχοντες λάβει υπερβολική δόση. Δεν παρατηρήθηκε υπερβολική αιμορραγία σε κανένα από αυτούς τους ασθενείς, αν και ένας ασθενής ο οποίος υπεβλήθη σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αναφέρθηκε ότι εμφάνισε μετρίου βαθμού αιμορραγία. Ειδικότερα, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Δυνητικά, μία υπερβολική δόση επιφιμπατίδης θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αιμορραγία. Λόγω της βραχείας ημιζώης και της ταχείας κάθαρσης, η δράση της επιφιμπατίδης μπορεί να διακοπεί αμέσως με την διακοπή της έγχυσης. Επομένως, αν και η επιφιμπατίδη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, είναι απίθανο να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικός παράγοντας (αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης), κωδικός ATC: B01A-C16.

Μηχανισμός δράσης

Η επιφιμπατίδη, ένα συνθετικό κυκλικό επταπεπτιδίο το οποίο περιέχει έξι αμινοξέα, περιλαμβανομένου ενός αμιδίου της κυστεΐνης και ενός μερκαπτοπροπιονυλ (δεσάμνινο κυστεΐνυλ)ικού κλάσματος, είναι ένας αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ανήκει στην κατηγορία των RGD (αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό) μιμητικών.

Η επιφιμπατίδη αναστέλλει αναστρέψιμα τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων εμποδίζοντας τη δέσμευση του ινωδογόνου, του παράγοντος von Willebrand και άλλων υποκαταστατών στους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η επιφιμπατίδη αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων κατά τρόπο που εξαρτάται από τη δόση και τη συγκέντρωση όπως αποδείχθηκε από *ex vivo* συσσώρευση αιμοπεταλίων με τη χρήση διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και άλλων αγωνιστών για την επαγωγή συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η επίδραση της επιφιμπατίδης παρατηρείται αμέσως μετά τη χορήγηση δόσης 180 microgram/kg σε ενδοφλέβια bolus χορήγηση. Όταν ακολουθεί συνεχής έγχυση 2,0 microgram/kg/min, το εν λόγω θεραπευτικό σχήμα προάγει μία > 80 % αναστολή της επαγομένης από το ADP *ex vivo* συσσώρευσης αιμοπεταλίων, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου, σε περισσότερους από το 80 % των ασθενών.

Η αναστολή των αιμοπεταλίων ανεστράφη αμέσως, με επιστροφή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις αρχικές τιμές (> 50 % συσσώρευσης αιμοπεταλίων) 4 ώρες μετά τη διακοπή της συνεχούς έγχυσης των 2,0 microgram/kg/min. Μετρήσεις της επαγομένης από το ADP *ex vivo* συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου (αντιπηκτικό D-φαιθυλαλανυλ-L-προπυλ-L-αργινίνη γλωρομέθυλ κετόνη) σε ασθενείς που προσήλθαν με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, έδειξαν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή με

IC₅₀ (συγκέντρωση αναστολής 50 %) της τάξης περίπου των 550 ng/ml και IC₈₀ (συγκέντρωση αναστολής 80 %) της τάξης περίπου των 1.100 ng/ml.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αναστολή των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min), επιτεύχθηκε 100% αναστολή σε 24 ώρες από τη χορήγηση 2 mg/kg/min. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min), στους οποίους χορηγήθηκε 1mg/kg/min, αναστολή κατά 80% επιτεύχθηκε σε περισσότερους από 80% των ασθενών εντός 24 ωρών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη PURSUIT

Η βασική κλινική μελέτη για την Ασταθή Στηθάγχη (UA)/ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q (NQMI) ήταν η μελέτη PURSUIT. Αυτή η μελέτη ήταν μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 726 κέντρα, σε 27 χώρες και σε 10.948 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με UA ή NQMI. Οι ασθενείς μπορούσαν να περιληφθούν στην μελέτη μόνο αν είχαν καρδιακή ισχαιμία σε ηρεμία (≥ 10 λεπτά) μέσα στις προηγούμενες 24 ώρες και είχαν:

- είτε μεταβολές του τμήματος ST: κατάσπαση του διαστήματος ST > 0,5 mm για λιγότερο από 30 λεπτά ή εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST > 0,5 mm που δεν απαιτούσε θεραπεία επαναιμάτωσης ή θεραπεία με θρομβολυτικούς παράγοντες, αναστροφή του επάρματος T (> 1 mm)
- ή αυξημένη CK-MB.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο, ή επιφιμπατίδη 180 microgram/kg σε bolus χορήγηση ακολουθούμενη από έγχυση 2,0 microgram/kg/min (180/2,0), ή επιφιμπατίδη 180 microgram/kg σε bolus χορήγηση ακολουθούμενη από έγχυση 1,3 microgram/kg/min (180/1,3). Η έγχυση συνεχίστηκε: μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, μέχρι τον χρόνο της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), ή για μέχρι 72 ώρες, όποιο συνέβαινε πρώτο. Αν γινόταν PCI, η έγχυση της επιφιμπατίδης συνεχιζόταν επί 24 ώρες μετά την διαδικασία, επιτρέποντας να φθάσει η διάρκεια της εγχύσεως μέχρι τις 96 ώρες.

Το σκέλος 180/1,3 σταμάτησε μετά μια προσωρινή ανάλυση, όπως καθοριζόταν εκ των προτέρων στο πρωτόκολλο, όταν τα δυο σκέλη δραστικής αγωγής φάνηκαν να έχουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας.

Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τα συνηθισμένα πρότυπα του ερευνητικού κέντρου, επομένως οι συχνότητες της αγγειογραφίας, της PCI και της CABG διέφεραν πολύ από κέντρο σε κέντρο και από χώρα σε χώρα. Από τους ασθενείς στην μελέτη PURSUIT, το 13 % αντιμετωπίστηκαν με PCI κατά την διάρκεια έγχυσης της επιφιμπατίδης, από τους οποίους το 50 % δέχτηκαν ενδοστεφανιαία stents, το 87 % αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά (χωρίς PCI κατά την διάρκεια εγχύσεως της επιφιμπατίδης).

Η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών έλαβαν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (75 - 325 mg άπαξ ημερησίως). Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ή υποδορίως κατά την κρίση του γιατρού, πιο συχνά ως μια ενδοφλέβια bolus χορήγηση των 5.000 U ακολουθούμενη από μια συνεχή έγχυση 1.000U/ώρα. Ο συνιστώμενος στόχος aPTT ήταν 50 - 70 δευτερόλεπτα. Ένα σύνολο 1.250 ασθενών υποβλήθηκαν σε PCI μέσα σε 72 ώρες μετά την τυχαιοποίηση, οπότε σε αυτή την περίπτωση έλαβαν ενδοφλεβίως μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για να διατηρηθεί ένας ενεργοποιημένος χρόνος πήξεως (ACT) ίσος με 300 - 350 δευτερόλεπτα.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) (που αξιολογείται από μια τυφλή Επιτροπή Κλινικών Συμβάντων) μέσα σε 30 ημέρες από την τυχαιοποίηση.

Η συνιστώσα του εμφράγματος του Μυοκαρδίου (MI) θα μπορούσε να οριστεί ως ασυμπτωματική με αύξηση του CK-MB ή με νέο έπαρμα Q.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η επιφιμπατίδη χορηγούμενη ως 180/2,0 μείωσε σημαντικά την συχνότητα των επεισοδίων του κύριου τελικού σημείου (πίνακας 1): αυτό αντιπροσωπεύει περίπου αποφυγή 15 επεισοδίων ανά 1.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Πίνακας 1			
Συχνότητα θανάτου/MI αξιολογημένο από CEC (Πληθυσμός που “αντιμετώπιστηκε ως τυχαιοποιημένος”)			
Χρόνος	Εικονικό Φάρμακο	Επιφιμπατίδη	Τιμή p
30 ημέρες	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a
^a : Δοκιμασία Pearson χ^2 της διαφοράς μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της επιφιμπατίδης.			

Τα αποτελέσματα του κύριου τελικού σημείου αποδόθηκαν κυρίως στην εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων του τελικού σημείου σε ασθενείς, που ελάμβαναν επιφιμπατίδη εμφανίστηκε νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (εντός των πρώτων 72-96 ωρών) και αυτή η μείωση διατηρήθηκε για 6 μήνες χωρίς κανένα σημαντικό αποτέλεσμα στη θνησιμότητα.

Οι ασθενείς που πιθανότατα θα ωφεληθούν από τη θεραπεία με επιφιμπατίδη είναι εκείνοι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των πρώτων 3-4 ημερών μετά την έναρξη της οξείας στηθάγχης. Σύμφωνα με επιδημιολογικά ευρήματα, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων έχει συσχετισθεί με κάποιους δείκτες, για παράδειγμα:

- ηλικία,
- αυξημένη καρδιακή συχνότητα ή αρτηριακή πίεση,
- επίμονο ή υποτροπιάζοντα ισχαιμικό καρδιακό πόνο,
- σημαντικές μεταβολές ΗΚΓ (ιδιαίτερα μη φυσιολογική μορφή στο ST τμήμα),
- αυξημένα καρδιακά ένζυμα ή δείκτες (π.χ. CK-MB, τροπονίνες) και
- καρδιακή ανεπάρκεια

Η PURSUIT πραγματοποιήθηκε σε μία περίοδο που η συνήθης θεραπεία για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ήταν διαφορετική από τη σημερινή, ως προς τη χρήση ανταγωνιστών των αιμοπεταλιακών υποδοχέων ADP (P2Y12) και τη χρήση ρουτίνας των ενδοστεφανιαίων stent.

Μελέτη ESPRIT

Η μελέτη ESPRIT (Ενισχυμένη Καταστολή του Υποδοχέα Πb/IIIa των Αιμοπεταλίων με Θεραπεία με επιφιμπατίδη) ήταν μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=2.064) για μη επείγουσα PCI με ενδοστεφανιαία πρόθεση.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη φροντίδα και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εικονικό φάρμακο ή επιφιμπατίδη (2 δόσεις bolus των 180 μικρογραμμάρια/kg και συνεχής έγχυση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μέγιστο διάστημα 18-24 ωρών).

Η πρώτη ένεση bolus και η έγχυση άρχισαν ταυτόχρονα, αμέσως πριν την διεξαγωγή της PCI και ακολουθήθηκαν από μία δεύτερη ένεση bolus 10 λεπτά μετά την πρώτη. Ο ρυθμός έγχυσης ήταν 2,0 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό για τους ασθενείς με κρεατινίνη ορού ≤ 175 micromols/l ή 1,0 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό για κρεατινίνη ορού > 175 έως 350 micromols/l.

Στη δοκιμή, στο σκέλος της επιφιμπατίδης, ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη (99,7 %) και το 98,1 % έλαβε μια θειενοπυριδίνη (clopidogrel σε ποσοστό 95,4 % και τικλοπιδίνη σε ποσοστό 2,7 %). Την ημέρα της PCI, πριν από τον καθετηριασμό, το 53,2 % έλαβε μια θειενοπυριδίνη (clopidogrel σε ποσοστό 52,7 %; τικλοπιδίνη σε ποσοστό 0,5 %) – κυρίως ως δόση φόρτισης (συγκέντρωση 300 mg ή και παραπάνω). Το σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν παρόμοιο (ασπιρίνη 99,7 %, clopidogrel 95,9 % και τικλοπιδίνη 2,6 %).

Η δοκιμή ESPRIT χρησιμοποίησε ένα απλοποιημένο θεραπευτικό σχήμα ηπαρίνης κατά την PCI αποτελούμενο από μία αρχική bolus ένεση 60 μονάδων/kg, με ACT στόχο 200-300 δευτερόλεπτα. Το

κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος (death-D), το MI, η επείγουσα επαναγγείωση του αγγείου στόχου (urgent target vessel revascularisation -UTVR) και η οξεία αντιθρομβωτική θεραπεία διάσωσης (rescue therapy- RT) με αναστολέα GP IIb/IIIa εντός 48 ωρών από την τυχαιοποίηση.

Το MI αναγνωρίστηκε σύμφωνα με τα CK-MB βασικά εργαστηριακά κριτήρια. Για αυτήν την διάγνωση, εντός 24 ωρών από τη διαδικασία δείκτη PCI, έπρεπε να είναι τουλάχιστον δύο τιμές CK-MB ≥ 3 x το ανώτατο όριο του φυσιολογικού. Συνεπώς, δεν απαιτούνταν η επικύρωση από την CEC. Το MI μπορεί επίσης να αναφερθεί μετά από τεκμηρίωση της CEC μιας αναφοράς του ερευνητή.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης [τετραπλός συνδυασμός από θάνατο, MI, επείγουσα επαναγγείωση του αγγείου στόχου (UTVR) και η θρομβολυτική bail-out [thrombolytic bail-out (TBO) εντός 48 ωρών] έδειξε σε ποσοστό 37 % σχετική και σε ποσοστό 3,9 % απόλυτη μείωση στην ομάδα της επιτιμιπατίδης (6,6 % περιστατικά έναντι 10,5 % $p = 0,0015$). Τα αποτελέσματα του κύριου τελικού σημείου αποδόθηκαν κυρίως στην μείωση της εμφάνισης ενζυματικών MI, που ορίστηκαν ως η εμφάνιση πρώιμης αύξησης των καρδιακών ενζύμων μετά την PCI (80 στα 92 εμφράγματα μυοκαρδίου στην ομάδα εικονικού φαρμάκου έναντι 47 στα 56 εμφράγματα μυοκαρδίου στην ομάδα της επιτιμιπατίδης). Η κλινική σημασία τέτοιων ενζυματικών εμφραγμάτων μυοκαρδίου είναι ακόμα αμφιλεγόμενη.

Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν στα 2 δευτερεύοντα τελικά σημεία των συμβαμάτων που αξιολογήθηκαν σε 30 ημέρες: την τριπλή σύνθεση θανάτου, MI και UTVR και του πιο ισχυρού συνδυασμού του θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η μείωση στην συχνότητα συμβαμάτων του τελικού σημείου σε ασθενείς που ελάμβαναν επιτιμιπατίδη εμφανίστηκε νωρίς κατά την διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπήρξε περαιτέρω αύξηση στο όφελος, σε διάστημα μέχρι και 1 χρόνου.

Παράταση του χρόνου ροής

Η χορήγηση της επιτιμιπατίδης με ενδοφλέβια bolus χορήγηση και έγχυση προκαλεί μέχρι και πενταπλάσια αύξηση του χρόνου αιμορραγίας. Αυτή η αύξηση είναι αμέσως αναστρέψιμη με την διακοπή της έγχυσης με τους χρόνους αιμορραγίας να επανέρχονται στα αρχικά σε περίπου 6 (2 - 8) ώρες. Όταν χορηγείται σε μονοθεραπεία, η επιτιμιπατίδη δεν έχει καμιά μετρήσιμη δράση στον χρόνο προθρομβίνης (PT) ή στον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).

Μελέτη EARLY-ACS

Η EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) ήταν μία μελέτη πρώιμης τακτικής χορήγησης επιτιμιπατίδης έναντι εικονικού φαρμάκου (με καθυστερημένη κατ' επίκληση χρήση της επιτιμιπατίδης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο) σε συνδυασμό με αντιθρομβωτικές θεραπείες (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους), σε άτομα υψηλού κινδύνου NSTEMI ACS. Οι ασθενείς επρόκειτο να ακολουθήσουν επεμβατική στρατηγική για περαιτέρω αντιμετώπιση μετά τη λήψη του φαρμάκου της μελέτης για 12 έως 96 ώρες. Οι ασθενείς μπορούσαν να αντιμετωπισθούν συντηρητικά, να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), ή να υποβληθούν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Σε αντίθεση με την εγκεκριμένη δοσολογία στην EE, στη δοκιμή χρησιμοποιήθηκε διπλή δόση εφόδου του υπό μελέτη φαρμάκου (με χρονική διαφορά 10 λεπτών) πριν από την έγχυση.

Η πρώιμη τακτική χρήση επιτιμιπατίδης σε αυτό τον υψηλού κινδύνου NSTEMI-ACS αντιμετωπιζόμενο βέλτιστο πληθυσμό που υπεβλήθη σε επεμβατική στρατηγική δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στο σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο θνησιμότητας, MI, RI-UR και TBO εντός 96 ωρών συγκριτικά με το σχήμα καθυστερημένης κατ' επίκληση χορήγησης επιτιμιπατίδης (9,3% σε ασθενείς που έλαβαν πρώιμα επιτιμιπατίδη vs. 10,0% σε ασθενείς που έλαβαν κατ' επίκληση επιτιμιπατίδη, odds ratio=0,920; 95% CI=0,802-1,055; $p=0,234$). Η σοβαρή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά GUSTO δεν ήταν συχνή και ήταν συγκρίσιμη και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (0,8%). Η μέτρια ή σοβαρή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά GUSTO, εμφανίστηκε σημαντικά συχνότερα με την πρώιμη τακτική χορήγηση επιτιμιπατίδης (7,4% vs. 5,0% στην ομάδα της καθυστερημένης κατ' επίκλησης χρήσης επιτιμιπατίδης, $p < 0,001$). Παρόμοιες διαφορές σημειώθηκαν για τις μείζονες

αιμορραγίες κατά TIMI (118 [2,5%] στην πρώιμη τακτική χρήση vs. 83 [1,8%] στην καθυστερημένη κατ' επίκληση χρήση; $p=0,016$).

Στην υποομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ή κατά τη διάρκεια των περιόδων συντηρητικής αντιμετώπισης πριν από PCI ή CABG, δεν δείχθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος από την στρατηγική της πρώιμης τακτικής χορήγησης επιφιμπατίδης.

Μία post hoc ανάλυση της κλινικής δοκιμής EARLY ACS, δεν κατέληξε σε οριστικά συμπεράσματα ως προς τη σχέση οφέλους-κινδύνου με τη μείωση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα επεισοδίων του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 11,9 % σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη δόση (1 microgram/kg/min) έναντι 11,2% σε ασθενείς που έλαβαν την κανονική δόση (2 microgram/kg/min), όταν η επιφιμπατίδη χορηγήθηκε πρώιμα ως θεραπεία ρουτίνας ($p=0,81$). Με την καθυστερημένη κατ' επίκληση χορήγηση επιφιμπατίδης, η συχνότητα των επεισοδίων ήταν 10% έναντι 11,5% σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη και κανονική δόση, αντίστοιχα ($p=0,61$). Μείζων αιμορραγία κατά TIMI εμφανίσθηκε στο 2,7 % των ασθενών που έλαβαν μειωμένη δόση (1 microgram/kg/min) έναντι 4,2% των ασθενών που έλαβαν κανονική δόση (2 microgram/kg/min), όταν η επιφιμπατίδη χορηγήθηκε πρώιμα ως θεραπεία ρουτίνας ($p=0,36$). Με την καθυστερημένη κατ' επίκληση χορήγησης της επιφιμπατίδης, τα μείζονα επεισόδια TIMI ήταν 1,4% έναντι 2,0% σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη και κανονική δόση, αντίστοιχα ($p=0,54$). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές με τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας κατά GUSTO.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της επιφιμπατίδης είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης όσον αφορά δόσεις bolus κυμαινόμενες από 90 έως 250 microgram/kg και ρυθμούς έγχυσης από 0,5 έως 3,0 microgram/kg/min. Για έγχυση 2,0 microgram/kg/min οι μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της επιφιμπατίδης κυμαίνονται από 1,5 έως 2,2 microgram/ml σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Αυτές οι συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται ταχέως όταν πριν την έγχυση χορηγείται ένεση 180 microgram/kg σε bolus χορήγηση. Η έκταση της δέσμευσης της επιφιμπατίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 25 %. Στον ίδιο πληθυσμό, η ημιζωή απομάκρυνσης από το πλάσμα είναι περίπου 2,5 ώρες, η απομάκρυνση από το πλάσμα είναι 55 έως 80 ml/kg/hr και ο όγκος κατανομής είναι περίπου 185 έως 260 ml/kg.

Σε υγιή άτομα, η απομάκρυνση μέσω των νεφρών αναλογούσε περίπου στο 50 % της ολικής απομάκρυνσης από τον οργανισμό. Περίπου το 50 % της ποσότητας που απομακρύνεται απεκκρίνεται αμετάβλητη. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) η κάθαρση της επιφιμπατίδης μειώνεται κατά περίπου 50% και τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου διπλασιάζονται.

Δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες φαρμακοκινητικής όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις. Όμως σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν υπήρξε καμία ένδειξη φαρμακοκινητικής από την αλληλεπίδραση μεταξύ της επιφιμπατίδης και των παρακάτω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων: αμλοδιπίνη, ατενολόλη, ατροπίνη, καπτοπρίλη, κεφαζολίνη, διαζεπάμη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, διφαινυδραμίνη, εναλαπρίλη, φαιντανύλη, φουροσεμίδα, ηπαρίνη, λιδοκαΐνη, λισινοπρίλη, μεταπρολόλη, μιδαζολάμη, μορφίνη, νιτρώδη, νιφεδιπίνη και βαρφαρίνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν με την επιφιμπατίδη περιλαμβάνουν μελέτες με εφάπαξ και με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους, μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, *in vitro* και *in vivo* μελέτες γενετικής τοξικότητας και μελέτες ερεθισμού, υπερευαισθησίας και αντιγονικότητας. Δεν παρατηρήθηκε καμία μη αναμενόμενη τοξική δράση για φάρμακο αυτού του φαρμακολογικού προφίλ και τα ευρήματα ήταν προγνωστικά της κλινικής εμπειρίας, με τα αιμορραγικά συμβάματα ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεν παρατηρήθηκαν γοναδοτοξικές αντιδράσεις με την επιφιμπατίδη.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τερατογένεσης με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση επιπιμπατίδης σε εγκύους αρουραίους με συνολικές ημερήσιες δόσεις μέχρι 72 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές τη συνιστώμενη μέγιστη δόση για τον άνθρωπο βάσει του εμβαδού επιφανείας σώματος) και σε έγκυα κουνέλια σε συνολικές ημερήσιες δόσεις μέχρι 36 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές την συνιστώμενη μέγιστη δόση για τον άνθρωπο βάσει του εμβαδού επιφανείας σώματος). Αυτές οι μελέτες δεν αποκάλυψαν ένδειξη επιβαρυνμένης γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο λόγω της επιπιμπατίδης. Μελέτες αναπαραγωγής σε είδη πειραματοζώων, όπου η επιπιμπατίδη δείχνει μία παρόμοια φαρμακολογική δραστηριότητα όπως στους ανθρώπους, δεν υπάρχουν. Συμπερασματικά αυτές οι μελέτες δεν είναι κατάλληλες για να αξιολογηθεί η τοξικότητα της επιπιμπατίδης στην αναπαραγωγική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η δυνατότητα καρκινογένεσης με την επιπιμπατίδη δεν έχει διερευνηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ένυδρο κιτρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το INTEGRILIN δεν είναι συμβατό με φουροσεμίδη.

Ελλείπει μελετών σχετικά με την ασυμβατότητα, το INTEGRILIN δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα φιαλίδιο των 100 ml από γυαλί Τύπου I, κλεισμένο με βουτυλ-ελαστικό πώμα και σφραγισμένο με εφαρμοσμένο πώμα αλουμινίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η εξέταση της φυσικής και χημικής συμβατότητας δείχνει ότι το INTEGRILIN μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας γραμμής με θειική ατροπίνη, ντομπουταμίνη, ηπαρίνη, λιδοκαΐνη, μεπεριδίνη, μετοπρολόλη, μιδαζολάμη, μορφίνη, νιτρογλυκερίνη, ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, ή βεραμαπίλη. Το INTEGRILIN είναι συμβατό με 0,9 % ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και με δεξτρόζη 5 % σε Normosol R με ή χωρίς χλωριούχο κάλιο. Παρακαλείσθε να αναφερθείτε στην **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Normosol R** για λεπτομέρειες σχετικά με την σύσταση του.

Πριν τη χρήση εξετάσατε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν εμφανίζονται σωματίδια ή αποχρωματισμός. Η προστασία του διαλύματος INTEGRILIN από το φως δεν είναι απαραίτητη κατά τη χορήγηση.

Μετά το άνοιγμα πετάζτε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/109/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01.07.1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09.07.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INTEGRILIN 2 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg επιπιμπατίδης.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg επιπιμπατίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το INTEGRILIN προορίζεται για χρήση μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Το INTEGRILIN ενδείκνυται για την πρόληψη πρώιμου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ενήλικες που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q με το τελευταίο επεισόδιο θωρακικού πόνου να έχει εμφανισθεί μέσα σε 24 ώρες και με αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και/ή αυξημένα καρδιακά ένζυμα.

Οι ασθενείς που πιθανότατα θα ωφεληθούν από τη θεραπεία με INTEGRILIN είναι εκείνοι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των πρώτων 3-4 ημερών μετά από την εμφάνιση οξέων συμπτωμάτων στηθάγχης περιλαμβανομένων για παράδειγμα εκείνων που πιθανόν θα υποβληθούν σε πρώιμη PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το προϊόν είναι μόνο για νοσοκομειακή χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται από ειδικούς γιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Το INTEGRILIN ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το INTEGRILIN διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

Η συγχορήγηση με ηπαρίνη συνιστάται εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται για λόγους όπως ιστορικό θρομβοκυτταροπενίας σχετιζόμενης με τη χρήση ηπαρίνης (βλέπε "Χορήγηση ηπαρίνης", παράγραφος 4.4). Το INTEGRILIN προορίζεται επίσης για συγχορήγηση με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ως μέρος της καθιερωμένης αντιμετώπισης ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εκτός εάν η χρήση αντενδείκνυται.

Δοσολογία

Ενήλικες (ηλικία ≥ 18 χρόνων) που προσέρχονται με ασταθή στηθάγχη (UA) και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q (NQMI)

Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια bolus χορήγηση 180 microgram/kg χορηγούμενη το ταχύτερο δυνατόν μετά τη διάγνωση, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 2,0 microgram/kg/min για έως και 72 ώρες, ή μέχρι την έναρξη αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο (οποιοδήποτε από τα δύο αυτά συμβεί πρώτα). Εάν πραγματοποιηθεί Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιφιμιπατίδη, συνεχίστε την έγχυση για 20 - 24 ώρες μετά την PCI και για μέγιστη συνολική διάρκεια θεραπείας 96 ωρών.

Επείγουσα ή ημικλεκτική χειρουργική επέμβαση

Εάν ο ασθενής χρειαστεί επείγουσα ή έκτακτη καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιφιμιπατίδη, διακόψτε την έγχυση αμέσως. Εάν ο ασθενής χρειαστεί ημικλεκτική χειρουργική επέμβαση, διακόψτε την έγχυση επιφιμιπατίδης στον κατάλληλο χρόνο ώστε να δοθεί ο χρόνος για την επιστροφή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στα φυσιολογικά επίπεδα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη. Χορηγείστε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους μπορεί να έχει επηρεαστεί η πήξη (βλέπε παράγραφο 4.3, χρόνος προθρομβίνης). Αντενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 - < 50 ml/min) πρέπει να χορηγείται μία ενδοφλέβια bolus 180 microgram/kg, ακολουθούμενη από συνεχή δόση έγχυσης 1,0 microgram/kg/min για τη διάρκεια της θεραπείας. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα. Τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία, ωστόσο, δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ότι η αυτή η τροποποίηση της δόσης έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση του οφέλους (βλέπε παράγραφο 5.1). Η χρήση σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω απουσίας στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

Το INTEGRILIN δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία ασθενών με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- ενδείξεις αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα, εμφανή αιμορραγία από το ουροποιητικό σύστημα ή άλλη ενεργό παθολογική αιμορραγία εντός των 30 ημερών πριν από τη θεραπεία
- ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός των προηγούμενων 30 ημερών ή οποιοδήποτε ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου
- γνωστό ιστορικό ενδοκρανιακής νόσου (νεοπλασίας, αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας ανευρύσματος)
- μείζων χειρουργική επέμβαση ή σοβαρό τραύμα εντός των προηγούμενων 6 εβδομάδων
- ιστορικό αιμορραγικής προδιάθεσης
- θρομβοκυτταροπενία (< 100.000 κύτταρα/ mm^3)
- χρόνο προθρομβίνης $> 1,2$ φορές του μάρτυρα ή International Normalized Ratio (INR) $\geq 2,0$
- σοβαρή υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση > 200 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 110 mm Hg ενώ βρίσκονται υπό αντιυπερτασική θεραπεία)
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, ή εξάρτηση από αιμοκάθαρση)
- κλινικά σημαντική ηπατική ανεπάρκεια
- ταυτόχρονη ή προγραμματισμένη χορήγηση άλλου παρεντερικά χορηγούμενου αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία

Το INTEGRILIN είναι αντιθρομβωτικός παράγοντας ο οποίος δρα μέσω της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ως εκ τούτου ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό προσεκτική παρακολούθηση για οποιαδήποτε ένδειξη αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. (βλέπε παράγραφο 4.8). Γυναίκες, ηλικιωμένοι, ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 - < 50 ml/min) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Παρακολουθείτε στενά αυτούς τους ασθενείς όσον αφορά την αιμορραγία.

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πρόιμη χορήγηση INTEGRILIN (δηλαδή κατά τη διάγνωση) συγκριτικά με την λήψη του αμέσως πριν τη PCI, όπως παρατηρήθηκε στην κλινική δοκιμή Early ACS. Σε αντίθεση με την εγκεκριμένη δοσολογία στην ΕΕ, όλοι οι ασθενείς σε αυτή την κλινική δοκιμή έλαβαν διπλή δόση εφόδου πριν από την έγχυση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αιμορραγία είναι συχνότερη στο σημείο της παρακέντησης της αρτηρίας στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε διαδερμικές αρτηριακές παρεμβάσεις. Όλα τα πιθανά σημεία αιμορραγίας, (π.χ. σημεία εισόδου καθετήρα, σημεία αρτηριοκέντησης, φλεβοκέντησης ή κέντησης με βελόνη, τομές αποκάλυψης αγγείων και οι οδοί του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά άλλα πιθανά σημεία αιμορραγίας όπως το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα και οι οπισθοπεριτοναϊκές περιοχές.

Επειδή το INTEGRILIN αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση, περιλαμβανομένων της τικλοπιδίνης, του clopidogrel, των θρομβολυτικών, των αντιπηκτικών από το στόμα, των διαλυμάτων δεξτράνης, της αδενοσίνης, της σουλφινπυραζόνης, της προστακυκλίνης, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων, ή της δυπυριδαμόλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχει εμπειρία με INTEGRILIN και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

Υπάρχει περιορισμένη θεραπευτική εμπειρία με το INTEGRILIN σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται γενικά θρομβολυτική θεραπεία (π.χ. με οξύ διατοχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου με νέα παθολογικά επάρματα Q ή ανάσπαση του διαστήματος ST ή αριστερό ημισκελικό αποκλεισμό στο ΗΚΓ). Συνεπώς σε αυτές τις περιπτώσεις δεν συνιστάται η χρήση του INTEGRILIN (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η έγχυση του INTEGRILIN θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν ανακύψουν περιστάσεις που κάνουν απαραίτητη την θρομβολυτική θεραπεία ή αν ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί επειγόντως σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή χρειάζεται ενδαορτική αντλία.

Εάν παρουσιασθεί σοβαρή αιμορραγία η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με την πίεση, η έγχυση του INTEGRILIN θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως καθώς και οποιαδήποτε συγχορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Αρτηριακές διαδικασίες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την επτιφιματίδη εμφανίζεται μία σημαντική αύξηση στην συχνότητα των αιμορραγιών ειδικότερα στην περιοχή της μηριαίας αρτηρίας όπου εισάγεται το έλυτρο του καθετήρα. Φροντίστε να βεβαιωθείτε ότι παρακεντείται μόνο το πρόσθιο τοίχωμα της μηριαίας αρτηρίας. Τα αρτηριακά έλυτρα μπορούν να αφαιρεθούν όταν η πήξη έχει επανέλθει σε φυσιολογικά όρια (π.χ. όταν ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης [ATC] είναι μικρότερος από 180 δευτερόλεπτα (συνήθως 2 - 6 ώρες μετά από τη διακοπή χορήγησης της ηπαρίνης). Μετά την αφαίρεση του εισαχθέντος ελύτρου πρέπει να διασφαλισθεί προσεκτικά αιμόσταση κάτω από στενή παρακολούθηση.

Θρομβοκυττοπενία και Ανοσογονικότητα σχετιζόμενη με αναστολείς GP IIb/IIIa

Το INTEGRILIN αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζει τη βιωσιμότητα των αιμοπεταλίων. Όπως εδείχθη σε κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας ήταν χαμηλή και παρόμοια μεταξύ ασθενών υπό θεραπεία με επιτιφιματίδη ή εικονικό φάρμακο. Μετά την κυκλοφορία της επιτιφιματίδης έχει παρατηρηθεί θρομβοκυττοπενία, συμπεριλαμβανομένης οξείας σοβαρής θρομβοκυττοπενίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η επιτιφιματίδη μπορεί να επάγει θρομβοκυττοπενία, είτε είναι ανοσολογικής φύσης είτε όχι, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, η θεραπεία με επιτιφιματίδη έχει συσχετισθεί με αντισώματα που αναγνωρίζουν τους GP IIb/IIIa που έχουν καταληφθεί από επιτιφιματίδη, γεγονός ενδεικτικό ενός μηχανισμού ανοσολογικής απόκρισης. Η θρομβοκυττοπενία που εμφανίζεται μετά την πρώτη έκθεση σε ένα αναστολέα GP IIb/IIIa, μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα αντισώματα είναι φυσικά παρόντα σε ορισμένα φυσιολογικά άτομα.

Καθώς, είτε η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε οποιονδήποτε συνδέτη-μμητικό παράγοντα των GP IIb/IIIa (όπως αμψιξιμάμπη ή επιτιφιματίδη) είτε η πρώτη έκθεση σε ένα αναστολέα GP IIb/IIIa, μπορεί να συσχετισθεί με ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοκυττοπενική απόκριση, απαιτείται παρακολούθηση, δηλαδή ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να ελέγχεται πριν τη θεραπεία, εντός 6 ωρών από τη χορήγηση και στη συνέχεια τουλάχιστον μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και άμεσα εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία μη αναμενόμενης αιμορραγικής τάσης.

Εάν παρατηρηθεί είτε επιβεβαιωμένη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $< 100.000/\text{mm}^3$, είτε οξεία σοβαρή θρομβοκυττοπενία, θα πρέπει να εξετάζεται άμεσα το ενδεχόμενο διακοπής κάθε φαρμακευτικής θεραπείας με γνωστή ή πιθανή θρομβοκυττοπενική δράση, συμπεριλαμβανομένης της επιτιφιματίδης, της ηπαρίνης και της κλοπιδογρέλης. Η απόφαση για μετάγγιση αιμοπεταλίων θα πρέπει να εξετασθεί με βάση την κλινική κρίση.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση του INTEGRILIN σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυττοπενίας ανοσολογικής αιτιολογίας από άλλους παρεντερικούς χορηγούμενους αναστολείς GP IIb/IIIa. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χορήγηση επιτιφιματίδης σε ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει στο παρελθόν θρομβοκυτταροπενία ανοσολογικής αιτιολογίας με αναστολείς GP IIb/IIIa, συμπεριλαμβανομένης της επιτιφιματίδης.

Χορήγηση ηπαρίνης

Συνιστάται η χορήγηση ηπαρίνης εκτός και αν υπάρχει κάποια αντένδειξη (όπως ιστορικό θρομβοκυτταροπενίας που συσχετίζεται με την χρήση της ηπαρίνης).

Ασταθής στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q: Για ένα ασθενή που ζυγίζει ≥ 70 kg, συνιστάται να χορηγηθεί μια bolus δόση 5.000 μονάδων, ακολουθούμενη από μια συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1.000 μονάδων/ώρα. Αν ο ασθενής ζυγίζει < 70 kg, συνιστάται μια δόση 60 μονάδων/kg, η οποία ακολουθείται από μια έγχυση 12 μονάδων/kg/ώρα. Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) πρέπει να παρακολουθείται ώστε να διατηρείται μια τιμή μεταξύ των 50 και 70 δευτερολέπτων, πάνω από 70 δευτερόλεπτα μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

Εάν πρόκειται να διενεργηθεί PCI, για τη θεραπεία ασταθούς στηθάγχης/εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, παρακολουθείστε τον ενεργοποιημένο χρόνο πήξης (ACT) για να διατηρείται μια τιμή μεταξύ 300-350 δευτερόλεπτα. Σταματήστε τη χορήγηση της ηπαρίνης εάν ο ACT υπερβαίνει τα 300 δευτερόλεπτα και μην τη χορηγήσετε μέχρι την πτώση του ACT κάτω από τα 300 δευτερόλεπτα.

Παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών

Πριν από την έγχυση του INTEGRILIN συνιστάται να διενεργηθούν οι παρακάτω εργαστηριακές εξετάσεις πριν από τη θεραπεία για να διαπιστωθεί εάν προϋπάρχουν αιμοστατικές ανωμαλίες: χρόνος προθρομβίνης (PT) και aPTT, κρεατινίνη ορού, αριθμός αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνη και επίπεδα του αιματοκρίτη. Η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται επίσης μέσα σε 6 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και μετά ταύτα

τουλάχιστον μία φορά την ημέρα κατά τη θεραπεία (ή περισσότερο συχνά εάν υπάρξει ένδειξη αξιοσημείωτης μείωσης). Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από 100.000/mm³ απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις όσον αφορά τον αριθμό αιμοπεταλίων για να αποκλεισθεί η ψευδοθρομβοκυτοπενία. Διακόψτε την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, μετρήστε επίσης τον ACT.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Βαρφαρίνη και διπυριδαμόλη

Το INTEGRILIN δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ή ελάσσονοζαιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση βαρφαρίνης και διπυριδαμόλης. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με επιφιμιπατίδη που είχαν χρόνο προθρομβίνης (PT) > 14,5 δευτερόλεπτα και ταυτόχρονα ελάμβαναν βαρφαρίνη δεν φάνηκαν να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

INTEGRILIN και θρομβολυτικοί παράγοντες

Τα στοιχεία σχετικά με τη χρήση INTEGRILIN σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θρομβολυτικά φάρμακα είναι περιορισμένα. Δεν υπήρξε σταθερή ένδειξη σχετικά με το ότι η επιφιμιπατίδη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής ή ελάσσονοζαιμορραγίας σχετιζόμενης με τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου είτε σε μελέτη PCI είτε σε μελέτη για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η επιφιμιπατίδη φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χορηγήθηκε με στρεπτοκινάση σε μία μελέτη για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο συνδυασμός μειωμένης δόσης τενεκτεπλάσης και επιφιμιπατίδης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και επιφιμιπατίδη αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε μία μελέτη για το έμφραγμα του μυοκαρδίου με οξεία ανάσπαση του διαστήματος ST.

Σε μια μελέτη σε 181 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η επιφιμιπατίδη (σε δοσολογικά σχήματα μέχρι μια ένεση bolus των 180 microgram/kg ακολουθούμενη από μια έγχυση μέχρι 2 microgram/kg/min για μέχρι 72 ώρες) χορηγήθηκε ταυτόχρονα με στρεπτοκινάση (1,5 εκατομμύρια μονάδες σε 60 λεπτά). Με τους μεγαλύτερους ρυθμούς έγχυσης (1,3 microgram/kg/min και 2,0 microgram/kg/min) που μελετήθηκαν, η επιφιμιπατίδη συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας και μεταγγίσεων σε σύγκριση με την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε η στρεπτοκινάση μόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της επιφιμιπατίδης σε έγκυες γυναίκες.

Είναι ανεπαρκείς οι μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το INTEGRILIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η επιφιμιπατίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται καθώς το INTEGRILIN προορίζεται για χρήση σε νοσοκομειακούς ασθενείς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με επιτιμιπατίδη γενικά σχετιζόνταν με αιμορραγία ή καρδιαγγειακά συμβλήματα τα οποία συμβαίνουν συχνά σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Κλινικές Δοκιμές

Οι πηγές των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών περιελάμβανε δύο κλινικές δοκιμές φάσης III (PURSUIT και ESPRIT). Οι μελέτες αυτές περιγράφονται εν συντομία παρακάτω.

PURSUIT: Ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη όπου αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Integrilin έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς την μείωση της θνητότητας και του (επαν) εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q.

ESPRIT: Ήταν μία διπλή-τυφλή, πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με επιτιμιπατίδη σε ασθενείς προγραμματισμένους να υποβληθούν σε μη επείγουσα διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με εμφύτευση stent.

Στην PURSUIT, τα αιμορραγικά και μη αιμορραγικά επεισόδια παρακολούθηθηκαν από την έξοδο από το νοσοκομείο έως την 30^η ημέρα. Στην ESPRIT, τα αιμορραγικά συμβλήματα αναφέρθηκαν στις 48 ώρες και τα μη αιμορραγικά συμβλήματα αναφέρθηκαν στις 30 ημέρες. Ενώ τα κριτήρια αιμορραγίας κατά TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) χρησιμοποιήθηκαν για την κατηγοριοποίηση της επίπτωσης μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας τόσο στην μελέτη PURSUIT όσο και στην ESPRIT, τα στοιχεία της PURSUIT συλλέχθηκαν εντός 30 ημερών ενώ τα στοιχεία της ESPRIT περιορίστηκαν στα επεισόδια που εμφανίστηκαν τις πρώτες 48 ώρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, όποιο κι αν ήταν πρώτο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά σύστημα οργάνου και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Αυτές είναι οι απόλυτα αναφερθείσες συχνότητες χωρίς να ληφθεί υπόψη η αναλογία του εικονικού φαρμάκου. Για μία συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια, εάν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα τόσο από την PURSUIT όσο και από την ESPRIT, τότε χρησιμοποιήθηκε η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης για τον καθορισμό της συχνότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Σημειώνεται ότι η αιτιώδης σχέση δεν προσδιορίστηκε για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία (μείζων και ελάσσων αιμορραγία, περιλαμβανομένης της αιμορραγίας στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας, σχετιζόμενη με CABG, γαστρεντερικού, ουρογεννητικού, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοκράνια, αιματέμεση, αιματοουρία, στοματική/στοματοφαρυγγική, πτώση αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη και άλλα).
Όχι συχνές	Θρόμβοκυτταροπενία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Όχι συχνές	Εγκεφαλική ισχαιμία.
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Καρδιακή ανακοπή, κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή.
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Καταπληξία, υπόταση, φλεβίτιδα.

Η καρδιακή ανακοπή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή, η υπόταση και η καταπληξία, που αναφέρθηκαν συχνά στην μελέτη PURSUIT, ήταν συμβλήματα που σχετιζόνταν με την υποκείμενη νόσο.

Η χορήγηση επιφιμπρατίδης σχετίζεται με αύξηση στις μείζονες και ελάσσονες αιμορραγίες όπως ταξινομούνται με τα κριτήρια της ομάδας μελέτης για Θρομβόλυση στο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (Thrombolysis in Myocardial Infarction -TIMI). Στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση, όπως χορηγήθηκε στην μελέτη PURSUIT που περιελάμβανε σχεδόν 11.000 ασθενείς, η αιμορραγία ήταν η πιο συχνή επιπλοκή που εμφανίσθηκε κατά τη θεραπεία με επιφιμπρατίδη. Οι πλέον συχνές αιμορραγικές επιπλοκές συσχετίστηκαν με καρδιακές επεμβατικές διαδικασίες (σχετιζόμενες με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ή από το σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας).

Η ελάσσων αιμορραγία ορίστηκε στη μελέτη PURSUIT ως η αυτόματα εμφανιζόμενη μακροσκοπική αιματουρία, η αυτόματα εμφανιζόμενη αιματέμεση, η παρατηρούμενη απώλεια αίματος με μείωση αιμοσφαιρίνης κατά περισσότερο από 3 g/dl ή μείωση αιμοσφαιρίνης κατά περισσότερο από 4 g/dl με απουσία εμφανούς εστίας αιμορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Integrilin σε αυτή τη μελέτη, η ελάσσων αιμορραγία ήταν μία πολύ συχνή επιπλοκή (>1/10, ή 13,1 %, για το Integrilin έναντι 7,6 % για το εικονικό φάρμακο). Τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν περισσότερο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα ηπαρίνη ενώ υποβάλλονταν σε PCI, όταν ο ACT υπερέβαινε τα 350 δευτερόλεπτα (βλέπε παράγραφο 4.4 χρήση ηπαρίνης).

Ως σοβαρή αιμορραγία ορίστηκε στη μελέτη PURSUIT, είτε η ενδοκρανιακή αιμορραγία είτε η μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 5 g/dl. Η σοβαρή αιμορραγία ήταν επίσης πολύ συχνή και αναφέρθηκε περισσότερο συχνά με το Integrilin από ότι με εικονικό φάρμακο, στην μελέτη PURSUIT (>1/10 ή 10,8 % έναντι 9,3 %), αλλά ήταν σπάνια στην μεγάλη πλειονότητα των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε CABG εντός 30 ημερών από την εισαγωγή στη μελέτη. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG, η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας δεν αυξήθηκε με το Integrilin συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI, μείζων αιμορραγία παρατηρήθηκε συχνά στο 9,7 % των ασθενών που έλαβαν Integrilin έναντι 4,6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ή επικίνδυνων για τη ζωή αιμορραγικών επεισοδίων με το Integrilin ήταν 1,9% συγκριτικά με 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η ανάγκη για μετάγγιση αίματος αυξήθηκε μέτρια με την χορήγηση Integrilin (11,8% έναντι 9,3% για το εικονικό φάρμακο).

Οι μεταβολές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επιφιμπρατίδη είναι αποτέλεσμα της γνωστής φαρμακολογικής δράσης της, δηλαδή, της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επομένως, οι μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων που συσχετίζονται με την αιμορραγία (για παράδειγμα, χρόνος αιμορραγίας) είναι συχνές και αναμενόμενες. Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με επιφιμπρατίδη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο όσον αφορά στις τιμές για την ηπατική λειτουργία (SGOT/AST, SGPT/ALT, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση), ή τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού, άζωτο ουρίας αίματος).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Μοιραία για τη ζωή αιμορραγία (η πλειονότητα αφορά διαταραχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος: εγκεφαλικές ή ενδοκρανιακές αιμορραγίες): πνευμονική αιμορραγία, οξεία σοβαρή θρομβοκυτταροπενία, αιμάτωμα.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ σπάνιες	Εξάνθημα, διαταραχές στο σημείο εφαρμογής όπως κνίδωση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία στον άνθρωπο όσον αφορά στην υπερδοσολογία με επιφιμπατίδη είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με εκ παραδρομής χορήγηση μεγάλων δόσεων bolus, ταχεία έγχυση αναφερόμενη ως υπερβολική δόση, ή μεγάλες αθροιστικές δόσεις. Στη μελέτη PURSUIT, υπήρχαν 9 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δόσεις bolus και/ή έγχυση μεγαλύτερες από το διπλάσιο της συνιστώμενης δόσης, ή που αναγνωρίστηκαν από τον ερευνητή ως έχοντες λάβει υπερβολική δόση. Δεν παρατηρήθηκε υπερβολική αιμορραγία σε κανένα από αυτούς τους ασθενείς, αν και ένας ασθενής ο οποίος υπεβλήθη σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αναφέρθηκε ότι εμφάνισε μετρίου βαθμού αιμορραγία. Ειδικότερα, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Δυνητικά, μία υπερβολική δόση επιφιμπατίδης θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αιμορραγία. Λόγω της βραχείας ημιζώης και της ταχείας κάθαρσης, η δράση της επιφιμπατίδης μπορεί να διακοπεί αμέσως με την διακοπή της έγχυσης. Επομένως, αν και η επιφιμπατίδη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, είναι απίθανο να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικός παράγοντας (αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης), κωδικός ATC: B01A-C16.

Μηχανισμός δράσης

Η επιφιμπατίδη, ένα συνθετικό κυκλικό επταπεπτιδίο το οποίο περιέχει έξι αμινοξέα, περιλαμβανομένου ενός αμιδίου της κυστεΐνης και ενός μερκαπτοπροπιονυλ (δεσάμνινο κυστεΐνυλ) ικού κλάσματος, είναι ένας αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ανήκει στην κατηγορία των RGD (αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό) μιμητικών.

Η επιφιμπατίδη αναστέλλει αναστρέψιμα τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων εμποδίζοντας τη δέσμευση του ινωδογόνου, του παράγοντος von Willebrand και άλλων υποκαταστατών στους υποδοχείς της γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η επιφιμπατίδη αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων κατά τρόπο που εξαρτάται από τη δόση και τη συγκέντρωση όπως αποδείχθηκε από *ex vivo* συσσώρευση αιμοπεταλίων με τη χρήση διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και άλλων αγωνιστών για την επαγωγή συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η επίδραση της επιφιμπατίδης παρατηρείται αμέσως μετά τη χορήγηση δόσης 180 microgram/kg σε ενδοφλέβια bolus χορήγηση. Όταν ακολουθεί συνεχής έγχυση 2,0 microgram/kg/min, το εν λόγω θεραπευτικό σχήμα προάγει μία > 80 % αναστολή της επαγομένης από το ADP *ex vivo* συσσώρευσης αιμοπεταλίων, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου, σε περισσότερους από το 80 % των ασθενών.

Η αναστολή των αιμοπεταλίων ανεστράφη αμέσως, με επιστροφή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις αρχικές τιμές (> 50 % συσσώρευσης αιμοπεταλίων) 4 ώρες μετά τη διακοπή της συνεχούς έγχυσης των 2,0 microgram/kg/min. Μετρήσεις της επαγομένης από το ADP *ex vivo* συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου (αντιπηκτικό D-φαινυλαλανυλ-L-προπυλ-L-αργινίνη γλωρομέθυλ κετόνη) σε ασθενείς που προσήλθαν με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου, χωρίς έπαρμα Q, έδειξαν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή με

IC₅₀ (συγκέντρωση αναστολής 50 %) της τάξης περίπου των 550 ng/ml και IC₈₀ (συγκέντρωση αναστολής 80 %) της τάξης περίπου των 1.100 ng/ml.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αναστολή των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min), επιτεύχθηκε 100% αναστολή σε 24 ώρες από τη χορήγηση 2 mg/kg/min. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min), στους οποίους χορηγήθηκε 1mg/kg/min, αναστολή κατά 80% επιτεύχθηκε σε περισσότερους από 80% των ασθενών εντός 24 ωρών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη PURSUIT

Η βασική κλινική μελέτη για την Ασταθή Στηθάγχη (UA)/ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q (NQMI) ήταν η μελέτη PURSUIT. Αυτή η μελέτη ήταν μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 726 κέντρα, σε 27 χώρες και σε 10.948 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με UA ή NQMI. Οι ασθενείς μπορούσαν να περιληφθούν στην μελέτη μόνο αν είχαν καρδιακή ισχαιμία σε ηρεμία (≥ 10 λεπτά) μέσα στις προηγούμενες 24 ώρες και είχαν:

- είτε μεταβολές του τμήματος ST: κατάσπαση του διαστήματος ST > 0,5 mm για λιγότερο από 30 λεπτά ή εμμένουσα ανόσπαση του διαστήματος ST > 0,5 mm που δεν απαιτούσε θεραπεία επαναιμάτωσης ή θεραπεία με θρομβολυτικούς παράγοντες, αναστροφή του επάρματος T (> 1 mm)
- ή αυξημένη CK-MB.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο, ή επιφιμιπατίδη 180 microgram/kg σε bolus χορήγηση ακολουθούμενη από έγχυση 2,0 microgram/kg/min (180/2,0), ή επιφιμιπατίδη 180 microgram/kg σε bolus χορήγηση ακολουθούμενη από έγχυση 1,3 microgram/kg/min (180/1,3). Η έγχυση συνεχίστηκε: μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, μέχρι τον χρόνο της αορτοστεφαιναίας παράκαμψης (CABG), ή για μέχρι 72 ώρες, όποιο συνέβαινε πρώτο. Αν γινόταν PCI, η έγχυση της επιφιμιπατίδης συνεχιζόταν επί 24 ώρες μετά την διαδικασία, επιτρέποντας να φθάσει η διάρκεια της εγχύσεως μέχρι τις 96 ώρες.

Το σκέλος 180/1,3 σταμάτησε μετά μια προσωρινή ανάλυση, όπως καθοριζόταν εκ των προτέρων στο πρωτόκολλο, όταν τα δυο σκέλη δραστικής αγωγής φάνηκαν να έχουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας.

Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τα συνηθισμένα πρότυπα του ερευνητικού κέντρου, επομένως οι συχνότητες της αγγειογραφίας, της PCI και της CABG διέφεραν πολύ από κέντρο σε κέντρο και από χώρα σε χώρα. Από τους ασθενείς στην μελέτη PURSUIT, το 13 % αντιμετωπίστηκαν με PCI κατά την διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου, από τους οποίους το 50 % δέχτηκαν ενδοστεφαιναία stents, το 87 % αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά (χωρίς PCI κατά την διάρκεια της εγχύσεως του φαρμάκου).

Η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών έλαβαν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (75 - 325 mg άπαξ ημερησίως). Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ή υποδορίως κατά την κρίση του γιατρού, πιο συχνά ως μια ενδοφλέβια bolus χορήγηση των 5.000 U ακολουθούμενη από μια συνεχή έγχυση 1.000 U/ώρα. Ο συνιστώμενος στόχος aPTT ήταν 50 - 70 δευτερόλεπτα. Ένα σύνολο 1.250 ασθενών υποβλήθηκαν σε PCI μέσα σε 72 ώρες μετά την τυχαιοποίηση, οπότε σε αυτή την περίπτωση έλαβαν ενδοφλεβίως μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για να διατηρηθεί ένας ενεργοποιημένος χρόνος πήξεως (ACT) ίσος με 300 - 350 δευτερόλεπτα.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) (που αξιολογείται από μια τυφλή Επιτροπή Κλινικών Συμβάντων) μέσα σε 30 ημέρες από την τυχαιοποίηση.

Η συνιστώσα του εμφράγματος του Μυοκαρδίου (MI) θα μπορούσε να οριστεί ως ασυμπτωματική με αύξηση του CK - MB ή με νέο έπαρμα Q.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η επιφιμπατίδη χορηγούμενη ως 180/2,0 μείωσε σημαντικά την συχνότητα των επεισοδίων του κύριου τελικού σημείου (πίνακας 1): αυτό αντιπροσωπεύει περίπου αποφυγή 15 επεισοδίων ανά 1.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Πίνακας 1			
Συχνότητα θανάτου /MI αξιολογημένο από CEC (Πληθυσμός που “Αντιμετωπίστηκε ως τυχαιοποιημένος”			
Χρόνος	Εικονικό Φάρμακο	Επιφιμπατίδη	Τιμή p
30 ημέρες	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a
^a : Δοκιμασία Pearson χ^2 της διαφοράς μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της επιφιμπατίδη.			

Τα αποτελέσματα του κύριου τελικού σημείου αποδόθηκαν κυρίως στην εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων του τελικού σημείου σε ασθενείς, που ελάμβαναν επιφιμπατίδη εμφανίστηκε νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (εντός των πρώτων 72-96 ωρών) και αυτή η μείωση διατηρήθηκε για 6 μήνες χωρίς κανένα σημαντικό αποτέλεσμα στη θνησιμότητα.

Οι ασθενείς που πιθανότατα θα ωφεληθούν από τη θεραπεία με επιφιμπατίδη είναι εκείνοι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των πρώτων 3-4 ημερών μετά την έναρξη της οξείας στηθάγχης. Σύμφωνα με επιδημιολογικά ευρήματα, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων έχει συσχετισθεί με κάποιους δείκτες, για παράδειγμα:

- ηλικία,
- αυξημένη καρδιακή συχνότητα ή αρτηριακή πίεση,
- επίμονο ή υποτροπιάζοντα ισχαιμικό καρδιακό πόνο,
- σημαντικές μεταβολές ΗΚΓ (ιδιαίτερα μη φυσιολογική μορφή στο ST τμήμα),
- αυξημένα καρδιακά ένζυμα ή δείκτες (π.χ. CK-MB, τροπονίνες) και
- καρδιακή ανεπάρκεια

Η PURSUIT πραγματοποιήθηκε σε μία περίοδο που η συνήθης θεραπεία για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ήταν διαφορετική από τη σημερινή, ως προς τη χρήση ανταγωνιστών των αιμοπεταλιακών υποδοχέων ADP (P2Y12) και τη χρήση ρουτίνας των ενδοστεφανιαίων stent.

Μελέτη ESPRIT

Η μελέτη ESPRIT (Ενισχυμένη Καταστολή του Υποδοχέα IIb/IIIa των Αιμοπεταλίων με Θεραπεία με επιφιμπατίδη) ήταν μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=2.064) για μη επείγουσα PCI με ενδοστεφανιαία πρόθεση.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη φροντίδα και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εικονικό φάρμακο ή επιφιμπατίδη (2 δόσεις bolus των 180 μικρογραμμάρια/kg και συνεχής έγχυση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μέγιστο διάστημα 18-24 ωρών).

Η πρώτη ένεση bolus και η έγχυση άρχισαν ταυτόχρονα, αμέσως πριν την διεξαγωγή της PCI και ακολουθήθηκαν από μία δεύτερη ένεση bolus 10 λεπτά μετά την πρώτη. Ο ρυθμός έγχυσης ήταν 2,0 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό για τους ασθενείς με κρεατινίνη ορού ≤ 175 micromols/l ή 1,0 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό για κρεατινίνη ορού > 175 έως 350 micromols/l.

Στη δοκιμή, στο σκέλος της επιφιμπατίδης, ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη (99,7 %) και το 98,1 % έλαβε μια θειενοπυριδίνη (clopidogrel σε ποσοστό 95,4 % και τικλοπιδίνη σε ποσοστό 2,7 %). Την ημέρα της PCI, πριν από τον καθετηριασμό, το 53,2 % έλαβε μια θειενοπυριδίνη (clopidogrel σε ποσοστό 52,7 %; τικλοπιδίνη σε ποσοστό 0,5 %) – κυρίως ως δόση φόρτισης (συγκέντρωση 300 mg ή και παραπάνω). Το σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν παρόμοιο (ασπιρίνη 99,7 %, clopidogrel 95,9 % και τικλοπιδίνη 2,6 %).

Η δοκιμή ESPRIT χρησιμοποίησε ένα απλοποιημένο θεραπευτικό σχήμα ηπαρίνης κατά την PCI αποτελούμενο από μία αρχική bolus ένεση 60 μονάδων/kg, με ACT στόχο 200-300 δευτερόλεπτα. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος (death-D), τοMI, η επείγουσα επαναγγείωση του αγγείου στόχου (urgent target vessel revascularisation - UTVR) και η οξεία αντιθρομβωτική θεραπεία διάσωσης (rescue therapy – RT) με αναστολέα GP IIb/IIIa εντός 48 ωρών από την τυχαιοποίηση.

Το MI αναγνωρίστηκε σύμφωνα με τα CK-MB βασικά εργαστηριακά κριτήρια. Για αυτήν την διάγνωση, εντός 24 ωρών από τη διαδικασία δείκτη PCI, έπρεπε να είναι τουλάχιστον δύο τιμές CK-MB ≥ 3 x το ανώτατο όριο του φυσιολογικού. Συνεπώς, δεν απαιτούνταν η επικύρωση από την CEC. Το MI μπορεί επίσης να αναφερθεί μετά από τεκμηρίωση της CEC μιας αναφοράς του ερευνητή.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης [τετραπλός συνδυασμός από θάνατο, MI, επείγουσα επαναγγείωση του αγγείου στόχου (UTVR) και η θρομβολυτική bail-out [thrombolytic bail-out (TBO) εντός 48 ωρών] έδειξε σε ποσοστό 37 % σχετική και σε ποσοστό 3,9 % απόλυτη μείωση στην ομάδα της επιφιμπατίδης (6,6 % περιστατικά έναντι 10,5 % $p = 0,0015$). Τα αποτελέσματα του κύριου τελικού σημείου αποδόθηκαν κυρίως στην μείωση της εμφάνισης ενζυματικών MI, που ορίστηκαν ως η εμφάνιση πρώιμης αύξησης των καρδιακών ενζύμων μετά την PCI (80 στα 92 εμφράγματα μυοκαρδίου στην ομάδα εικονικού φαρμάκου έναντι 47 στα 56 εμφράγματα μυοκαρδίου στην ομάδα της επιφιμπατίδης). Η κλινική σημασία τέτοιων ενζυματικών εμφραγμάτων μυοκαρδίου είναι ακόμα αμφιλεγόμενη.

Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν στα 2 δευτερεύοντα τελικά σημεία των συμβαμάτων που αξιολογήθηκαν σε 30 ημέρες: την τριπλή σύνθεση θανάτου, MI και UTVR και του πιο ισχυρού συνδυασμού του θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η μείωση στην συχνότητα συμβαμάτων του τελικού σημείου σε ασθενείς που ελάμβαναν επιφιμπατίδη εμφανίστηκε νωρίς κατά την διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπήρξε περαιτέρω αύξηση στο όφελος, σε διάστημα μέχρι και 1 χρόνου.

Παράταση του χρόνου ροής

Η χορήγηση της επιφιμπατίδης με ενδοφλέβια bolus χορήγηση και έγχυση προκαλεί μέχρι και πενταπλάσια αύξηση του χρόνου αιμορραγίας. Αυτή η αύξηση είναι αμέσως αναστρέψιμη με την διακοπή της έγχυσης με τους χρόνους αιμορραγίας να επανέρχονται στα αρχικά σε περίπου 6 (2 - 8) ώρες. Όταν χορηγείται σε μονοθεραπεία, η επιφιμπατίδη δεν έχει καμιά μετρήσιμη δράση στον χρόνο προθρομβίνης (PT) ή στον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).

Μελέτη EARLY-ACS

Η EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) ήταν μία μελέτη πρώιμης τακτικής χορήγησης επιφιμπατίδης έναντι εικονικού φαρμάκου (με καθυστερημένη κατ' επίκληση χρήση της επιφιμπατίδης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο) σε συνδυασμό με αντιθρομβωτικές θεραπείες (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους), σε άτομα υψηλού κινδύνου NSTEMI ACS. Οι ασθενείς επρόκειτο να ακολουθήσουν επεμβατική στρατηγική για περαιτέρω αντιμετώπιση μετά τη λήψη του φαρμάκου της μελέτης για 12 έως 96 ώρες. Οι ασθενείς μπορούσαν να αντιμετωπισθούν συντηρητικά, να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), ή να υποβληθούν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Σε αντίθεση με την εγκεκριμένη δοσολογία στην EE, στη δοκιμή χρησιμοποιήθηκε διπλή δόση εφόδου του υπό μελέτη φαρμάκου (με χρονική διαφορά 10 λεπτών) πριν από την έγχυση.

Η πρώιμη τακτική χρήση επιφιμπατίδης σε αυτό τον υψηλού κινδύνου NSTEMI-ACS αντιμετωπιζόμενο βέλτιστο πληθυσμό που υπεβλήθη σε επεμβατική στρατηγική δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στο σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο θνησιμότητας, MI, RI-UR και TBO εντός 96 ωρών συγκριτικά με το σχήμα καθυστερημένης κατ' επίκληση χορήγησης επιφιμπατίδης (9,3% σε ασθενείς που έλαβαν πρώιμα επιφιμπατίδη vs. 10,0% σε ασθενείς που έλαβαν κατ' επίκληση επιφιμπατίδη, odds ratio=0,920; 95% CI=0,802-1,055; $p=0,234$). Η σοβαρή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά GUSTO δεν ήταν συχνή και ήταν συγκρίσιμη και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (0,8%). Η μέτρια ή σοβαρή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά GUSTO, εμφανίστηκε σημαντικά συχνότερα με την πρώιμη τακτική χορήγηση επιφιμπατίδης (7,4% vs. 5,0% στην ομάδα της καθυστερημένης κατ'

επίκλησης χρήσης επιπιμπατίδης, $p < 0,001$). Παρόμοιες διαφορές σημειώθηκαν για τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI (118 [2,5%] στην πρώιμη τακτική χρήση vs. 83 [1,8%] στην καθυστερημένη κατ' επίκληση χρήση; $p=0,016$).

Στην υποομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ή κατά τη διάρκεια των περιόδων συντηρητικής αντιμετώπισης πριν από PCI ή CABG, δεν δείχθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος από την στρατηγική της πρώιμης τακτικής χορήγησης επιπιμπατίδης.

Μία post hoc ανάλυση της κλινικής δοκιμής EARLY ACS, δεν κατέληξε σε οριστικά συμπεράσματα ως προς τη σχέση οφέλους-κινδύνου με τη μείωση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα επεισοδίων του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 11,9 % σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη δόση (1 microgram/kg/min) έναντι 11,2% σε ασθενείς που έλαβαν την κανονική δόση (2 microgram/kg/min), όταν η επιπιμπατίδη χορηγήθηκε πρώιμα ως θεραπεία ρουτίνας ($p=0,81$). Με την καθυστερημένη κατ' επίκληση χορήγηση επιπιμπατίδης, η συχνότητα των επεισοδίων ήταν 10% έναντι 11,5% σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη και κανονική δόση, αντίστοιχα ($p=0,61$). Μείζον αιμορραγία κατά TIMI εμφανίστηκε στο 2,7 % των ασθενών που έλαβαν μειωμένη δόση (1 microgram/kg/min) έναντι 4,2% των ασθενών που έλαβαν κανονική δόση (2 microgram/kg/min), όταν η επιπιμπατίδη χορηγήθηκε πρώιμα ως θεραπεία ρουτίνας ($p=0,36$). Με την καθυστερημένη κατ' επίκληση χορήγησης της επιπιμπατίδης, τα μείζονα επεισόδια TIMI ήταν 1,4% έναντι 2,0% σε ασθενείς που έλαβαν μειωμένη και κανονική δόση, αντίστοιχα ($p=0,54$). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές με τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας κατά GUSTO.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της επιπιμπατίδης είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης όσον αφορά δόσεις bolus κυμαινόμενες από 90 έως 250 microgram/kg και ρυθμούς έγχυσης από 0,5 έως 3,0 microgram/kg/min. Για έγχυση 2,0 microgram/kg/min οι μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της επιπιμπατίδης κυμαίνονται από 1,5 έως 2,2 microgram/ml σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Αυτές οι συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται ταχέως όταν πριν την έγχυση χορηγείται ένεση 180 microgram/kg σε bolus χορήγηση. Η έκταση της δέσμευσης της επιπιμπατίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 25 %. Στον ίδιο πληθυσμό, η ημιζωή απομάκρυνσης από το πλάσμα είναι περίπου 2,5 ώρες, η απομάκρυνση από το πλάσμα είναι 55 έως 80 ml/kg/hr και ο όγκος κατανομής είναι περίπου 185 έως 260 ml/kg.

Σε υγιή άτομα, η απομάκρυνση μέσω των νεφρών αναλογούσε περίπου στο 50 % της ολικής απομάκρυνσης από τον οργανισμό. Περίπου το 50 % της ποσότητας που απομακρύνεται απεκκρίνεται αμετάβλητη. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) η κάθαρση της επιπιμπατίδης μειώνεται κατά περίπου 50% και τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου διπλασιάζονται.

Δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες φαρμακοκινητικής όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις. Όμως σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν υπήρξε καμία ένδειξη φαρμακοκινητικής από την αλληλεπίδραση μεταξύ της επιπιμπατίδης και των παρακάτω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων: αμλοδιπίνη, ατενολόλη, ατροπίνη, καπτοπρίλη, κεφαζολίνη, διαζεπάμη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, διφαινυδραμίνη, εναλαπρίλη, φαιντανύλη, φουροσεμίδα, ηπαρίνη, λιδοκαΐνη, λισινοπρίλη, μεταπρολόλη, μιδαζολάμη, μορφίνη, νιτρώδη, νιφεδιπίνη και βαρφαρίνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν με την επιπιμπατίδη περιλαμβάνουν μελέτες με εφάπαξ και με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους, μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, *in vitro* και *in vivo* μελέτες γενετικής τοξικότητας και μελέτες ερεθισμού, υπερευαισθησίας και αντιγονικότητας. Δεν παρατηρήθηκε καμία μη αναμενόμενη τοξική δράση για φάρμακο αυτού του φαρμακολογικού προφίλ και τα ευρήματα ήταν προγνωστικά της κλινικής εμπειρίας, με τα αιμορραγικά συμβάματα ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεν παρατηρήθηκαν γοναδοτοξικές αντιδράσεις με την επιπιμπατίδη.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τερατογένεσης με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση επιπιμπατίδης σε εγκύους αρουραίους με συνολικές ημερήσιες δόσεις μέχρι 72 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές τη συνιστώμενη μέγιστη δόση για τον άνθρωπο βάσει του εμβαδού επιφανείας σώματος) και σε έγκυα κουνέλια σε συνολικές ημερήσιες δόσεις μέχρι 36 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές την συνιστώμενη μέγιστη δόση για τον άνθρωπο βάσει του εμβαδού επιφανείας σώματος). Αυτές οι μελέτες δεν αποκάλυψαν ένδειξη επιβαρυνμένης γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο λόγω της επιπιμπατίδης. Μελέτες αναπαραγωγής σε είδη πειραματοζώων, όπου η επιπιμπατίδη δείχνει μία παρόμοια φαρμακολογική δραστηριότητα όπως στους ανθρώπους, δεν υπάρχουν. Συμπερασματικά αυτές οι μελέτες δεν είναι κατάλληλες για να αξιολογηθεί η τοξικότητα της επιπιμπατίδης στην αναπαραγωγική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η δυνατότητα καρκινογένεσης με την επιπιμπατίδη δεν έχει διερευνηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ένυδρο κιτρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Το INTEGRILIN δεν είναι συμβατό με φουροσεμίδη.

Ελλείπει μελετών σχετικά με την ασυμβατότητα, το INTEGRILIN δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα φιαλίδιο των 10 ml από γυαλί Τύπου I, κλεισμένο με βουτυλ-ελαστικό πώμα και σφραγισμένο με εφαρμοσμένο πώμα αλουμινίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η εξέταση της φυσικής και χημικής συμβατότητας δείχνει ότι το INTEGRILIN μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας γραμμής με θειική ατροπίνη, ντομπουταμίνη, ηπαρίνη λιδοκαΐνη, μεπεριδίνη, μετοπρολόλη, μιδαζολάμη, μορφίνη, νιτρογλυκερίνη, ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, ή βεραμαπίλη. Το INTEGRILIN είναι συμβατό με 0,9 % ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και με δεξτρώζη 5 % σε Normosol R με ή χωρίς χλωριούχο κάλιο. Παρακαλείσθε να αναφερθείτε στην **Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Normosol R** για λεπτομέρειες σχετικά με την σύσταση του.

Πριν τη χρήση εξετάσατε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν εμφανίζονται σωματίδια ή αποχρωματισμός. Η προστασία του διαλύματος INTEGRILIN από το φως δεν είναι απαραίτητη κατά τη χορήγηση.

Μετά το άνοιγμα πετάζτε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/109/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01.07.1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09.07.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ).

Glaxo Operations UK Ltd.
(Δραστηριοποιείται ως Glaxo Wellcome Operations),
Harmire Road,
Barnard Castle,
Co. Durham,
DL12 8DT,
Ηνωμένο Βασίλειο

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INTEGRILIN 0,75 mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση
επτιφιμπατίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 0,75 mg επτιφιμπατίδης.

Ένα φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 75 mg επτιφιμπατίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ένυδρο κιτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

1 φιαλίδιο των 100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Ελέγξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν εμφανίζονται σωματίδια ή αποχρωματισμός.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Πετάξτε κάθε μη χρησιμοποιημένο υλικό μετά το άνοιγμα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/109/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

INTEGRILIN 0,75 mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση
Επτιφιμπατίδη

Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 φιαλίδιο των 100 ml

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INTEGRILIN 2 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
επιφιμπατίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg επιφιμπατίδης.
Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 20 mg επιφιμπατίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ένυδρο κιτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο των 10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Ελέγξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν εμφανίζονται σωματίδια ή αποχρωματισμός.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Πετάξτε κάθε μη χρησιμοποιημένο υλικό μετά το άνοιγμα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/109/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

INTEGRILIN 2 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
Επτιφιμπατίδη

Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 φιαλίδιο των 10 ml

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Integrilin 0,75 mg/ml διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση επιφιμπρατίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Integrilin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Integrilin
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Integrilin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Integrilin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Integrilin και ποια είναι η χρήση του

Το Integrilin είναι ένας αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Αυτό σημαίνει ότι βοηθά στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβων.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες με εκδήλωση σοβαρής στεφανιαίας ανεπάρκειας που καθορίζεται σαν αυτόματα εμφανιζόμενος και πρόσφατος θωρακικός πόνος με ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες ή βιολογικές μεταβολές. Συνήθως χορηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Integrilin

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Integrilin:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην επιφιμπρατίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6)
- σε περίπτωση που είχατε πρόσφατη εσωτερική αιμορραγία από το στομάχι σας, τα έντερα, την ουροδόχο κύστη ή άλλα όργανα, για παράδειγμα εάν παρατηρήσατε μη φυσιολογική ύπαρξη αίματος στα κόπρανά σας ή στα ούρα (εξαιρουμένου του καταμήνιου κύκλου) τις τελευταίες 30 ημέρες
- σε περίπτωση που είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 30 ημερών ή οποιοδήποτε αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (επίσης εάν είχατε ποτέ υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, βεβαιωθείτε ότι ο θεράπων ιατρός σας το γνωρίζει)
- σε περίπτωση που είχατε έναν όγκο του εγκεφάλου ή μία κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία γύρω από τον εγκέφαλο
- σε περίπτωση που είχατε σημαντική χειρουργική επέμβαση ή σοβαρό τραυματισμό εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε αιμορραγικά προβλήματα
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε διαταραχή της πήξης του αίματος ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε σοβαρή υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα

- σε περίπτωση που είχατε υποβληθεί σε θεραπεία με άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας με το Integrilin

Παρακαλούμε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε κάποια από αυτές τις καταστάσεις. Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

Προσέξτε ιδιαίτερος με το Integrilin:

- Το Integrilin συνιστάται για χρήση μόνο σε ενήλικες νοσοκομειακούς ασθενείς σε μονάδες νοσηλείας της στεφανιαίας νόσου.
- Το Integrilin δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.
- Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Integrilin, σαν μέτρο ασφάλειας θα ληφθούν και θα εξεταστούν δείγματα από το αίμα σας έτσι ώστε να περιοριστούν οι πιθανότητες για κάποια μη αναμενόμενη αιμορραγία.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Integrilin, θα εξετασθείτε προσεκτικά για οποιοδήποτε σημείο ασυνήθους ή μη αναμενόμενης αιμορραγίας.

Άλλα φάρμακα και Integrilin

Για να αποφύγετε την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, παρακαλείσθε να ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Ειδικότερα:

- αντιπηκτικά αίματος (από του στόματος αντιπηκτικά) ή
- φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τη δημιουργία θρόμβων, περιλαμβανομένης της βαρφαρίνης, διπυριδαμόλης, τικλοπιδίνης, ακετυλοσαλικυλικού οξέος (εκτός από αυτά που μπορεί να σας έχουν δοθεί σαν μέρος της θεραπείας με Integrilin).

Κύηση και θηλασμός

Το Integrilin συνήθως δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, εικάζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα ζυγίσει το όφελος προς εσάς ως προς τον κίνδυνο για το μωρό σας εάν χρησιμοποιήσετε το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν θηλάζετε το μωρό σας, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την περίοδο της θεραπείας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Integrilin

Το Integrilin χορηγείται εντός της φλέβας με απ'ευθείας ένεση η οποία ακολουθείται από έγχυση (στάγδην διάλυμα). Η χορηγούμενη δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος σας. Η συνιστώμενη δόση είναι 180 microgram/kg χορηγούμενη σε bolus χορήγηση (ταχεία ενδοφλέβια ένεση), η οποία ακολουθείται από έγχυση (στάγδην διάλυμα) των 2,0 microgram/kg/λεπτό για έως και 72 ώρες. Εάν έχετε νεφρική νόσο η εγχυόμενη δόση μπορεί να μειωθεί σε 1,0 microgram/kg/λεπτό.

Εάν πραγματοποιείται Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Integrilin, η ενδοφλέβια έγχυση του διαλύματος μπορεί να συνεχιστεί για έως και 96 ώρες.

Πρέπει επίσης να σας χορηγηθούν δόσεις ασπιρίνης και ηπαρίνης (εάν δεν αντενδείκνυνται στην περίπτωσή σας).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μικρή ή μεγάλη αιμορραγία (για παράδειγμα αίμα στα ούρα, αίμα στα κόπρανα, έμετος με αίμα, ή αιμορραγία κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αναιμία (μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή μιας φλέβας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος απαραίτητα για την πήξη του αίματος).
- μείωση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα

- σοβαρή αιμορραγία (για παράδειγμα, εσωτερική αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα, στον εγκέφαλο και στους πνεύμονες).
- θανατηφόρος αιμορραγία.
- σοβαρή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος απαραίτητα για την πήξη του αίματος).
- δερματικό εξάνθημα (όπως κνίδωση).
- αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Εάν παρατηρήσετε κάποια σημάδια από αιμορραγία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Πολύ σπάνια, η αιμορραγία έχει αποδειχθεί σοβαρή ακόμη και μοιραία. Τα μέτρα ασφάλειας που πρέπει να ληφθούν προς αποφυγή του γεγονότος είναι εξετάσεις αίματος και προσεκτική εξέταση από το γιατρό που σας παρακολουθεί.

Εάν αναπτύξετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή κνίδωση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Άλλα συμβάματα τα οποία μπορεί να συμβούν σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ανάγκη θεραπείας αυτού του τύπου περιλαμβάνουν εκείνα τα οποία σχετίζονται με την κατάσταση για την οποία κάνετε θεραπεία, όπως ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, χαμηλή πίεση του αίματος, καταπληξία ή καρδιακή ανακοπή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Integrilin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στη συσκευασία και στο φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Παρ' όλα αυτά, η προστασία του διαλύματος Integrilin από το φως δεν είναι απαραίτητη κατά τη χορήγηση.

Πριν το χρησιμοποιήσετε, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ελέγχεται.

Μη χρησιμοποιείτε το Integrilin εάν παρατηρήσετε ότι εμφανίζονται σωματίδια ή αποχρωματισμός.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο μετά το άνοιγμα πρέπει να πετιέται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Integrilin

- Η δραστική ουσία είναι η επιφιμπατίδη. Κάθε ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 0,75 mg επιφιμπατίδης. Ένα φιαλίδιο των 100 ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 75 mg επιφιμπατίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ένυδρο κιτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του Integrilin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Integrilin διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση: φιαλίδιο των 100 ml, συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Το διαυγές, άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο των 100 ml, το οποίο είναι κλεισμένο με ένα ελαστικό πάμα βουτυλίου και σφραγισμένο με κάψα αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Glaxo Operations UK Ltd., (Δραστηριοποιείται ως Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham, DL12 8DT, Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Integrilin 2 mg/ml ενέσιμο διάλυμα επιφιμπρατίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Integrilin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Integrilin
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Integrilin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Integrilin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Integrilin και ποια είναι η χρήση του

Το Integrilin είναι ένας αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Αυτό σημαίνει ότι βοηθά στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβων.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες με εκδήλωση σοβαρής στεφανιαίας ανεπάρκειας που καθορίζεται σαν αυτόματα εμφανιζόμενος και πρόσφατος θωρακικός πόνος με ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες ή βιολογικές μεταβολές. Συνήθως χορηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Integrilin

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Integrilin:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην επιφιμπρατίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στο τμήμα 6)
- σε περίπτωση που είχατε πρόσφατη εσωτερική αιμορραγία από το στομάχι σας, τα έντερα, την ουροδόχο κύστη ή άλλα όργανα, για παράδειγμα εάν παρατηρήσατε μη φυσιολογική ύπαρξη αίματος στα κόπρανά σας ή στα ούρα (εξαιρουμένου του καταμήνιου κύκλου) τις τελευταίες 30 ημέρες
- σε περίπτωση που είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 30 ημερών ή οποιοδήποτε αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (επίσης εάν είχατε ποτέ υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, βεβαιωθείτε ότι ο θεράπων ιατρός σας το γνωρίζει)
- σε περίπτωση που είχατε έναν όγκο του εγκεφάλου ή μία κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία γύρω από τον εγκέφαλο
- σε περίπτωση που είχατε σημαντική χειρουργική επέμβαση ή σοβαρό τραυματισμό εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε αιμορραγικά προβλήματα
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε διαταραχή της πήξης του αίματος ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε σοβαρή υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα

- σε περίπτωση που είχατε υποβληθεί σε θεραπεία με άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας με το Integrilin

Παρακαλούμε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είχατε κάποια από αυτές τις καταστάσεις. Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις ρωτήστε το γιατρό σας ή το νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

Προσέξτε ιδιαίτερος με το Integrilin:

- Το Integrilin συνιστάται για χρήση μόνο σε ενήλικες νοσοκομειακούς ασθενείς σε μονάδες νοσηλείας της στεφανιαίας νόσου.
- Το Integrilin δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους μικρότερης ηλικίας των 18 ετών.
- Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Integrilin, σαν μέτρο ασφάλειας θα ληφθούν και θα εξεταστούν δείγματα από το αίμα σας έτσι ώστε να περιοριστούν οι πιθανότητες για κάποια μη αναμενόμενη αιμορραγία.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Integrilin, θα εξετασθείτε προσεκτικά για οποιοδήποτε σημείο ασυνήθους ή μη αναμενόμενης αιμορραγίας.

Άλλα φάρμακα και Integrilin

Για να αποφύγετε την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, παρακαλείσθε να ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Ειδικότερα:

- αντιπηκτικά αίματος (από του στόματος αντιπηκτικά) ή
- φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τη δημιουργία θρόμβων, περιλαμβανομένης της βαρφαρίνης, διπυριδαμόλης, τικλοπιδίνης, ακετυλοσαλικυλικού οξέος (εκτός από αυτά που μπορεί να σας έχουν δοθεί σαν μέρος της θεραπείας με Integrilin).

Κύηση και θηλασμός

Το Integrilin συνήθως δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, εικάζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα ζυγίσει το όφελος προς εσάς ως προς τον κίνδυνο για το μωρό σας εάν χρησιμοποιήσετε το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν θηλάζετε το μωρό σας, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την περίοδο της θεραπείας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Integrilin

Το Integrilin χορηγείται εντός της φλέβας με απ'ευθείας ένεση η οποία ακολουθείται από έγχυση (στάγδην διάλυμα). Η χορηγούμενη δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος σας. Η συνιστώμενη δόση είναι 180 microgram/kg χορηγούμενη σε bolus χορήγηση (ταχεία ενδοφλέβια ένεση), η οποία ακολουθείται από έγχυση (στάγδην διάλυμα) των 2,0 microgram/kg/λεπτό για έως και 72 ώρες. Εάν έχετε νεφρική νόσο η εγχυόμενη δόση μπορεί να μειωθεί σε 1,0 microgram/kg/λεπτό.

Εάν πραγματοποιείται Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Integrilin, η ενδοφλέβια έγχυση του διαλύματος μπορεί να συνεχιστεί για έως και 96 ώρες.

Πρέπει επίσης να σας χορηγηθούν δόσεις ασπιρίνης και ηπαρίνης (εάν δεν αντενδείκνυνται στην περίπτωσή σας).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό σας ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μικρή ή μεγάλη αιμορραγία (για παράδειγμα αίμα στα ούρα, αίμα στα κόπρανα, έμετος με αίμα, ή αιμορραγία κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων).
- αναιμία (μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή μιας φλέβας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος απαραίτητα για την πήξη του αίματος).
- μείωση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα

- σοβαρή αιμορραγία (για παράδειγμα, εσωτερική αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα, στον εγκέφαλο και στους πνεύμονες).
- θανατηφόρος αιμορραγία.
- σοβαρή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος απαραίτητα για την πήξη του αίματος).
- δερματικό εξάνθημα (όπως κνίδωση).
- αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Εάν παρατηρήσετε κάποια σημάδια από αιμορραγία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Πολύ σπάνια, η αιμορραγία έχει αποδειχθεί σοβαρή ακόμη και μοιραία. Τα μέτρα ασφάλειας που πρέπει να ληφθούν προς αποφυγή του γεγονότος είναι εξετάσεις αίματος και προσεκτική εξέταση από το γιατρό που σας παρακολουθεί.

Εάν αναπτύξετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή κνίδωση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Άλλα συμβάματα τα οποία μπορεί να συμβούν σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ανάγκη θεραπείας αυτού του τύπου περιλαμβάνουν εκείνα τα οποία σχετίζονται με την κατάσταση για την οποία κάνετε θεραπεία, όπως ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, χαμηλή πίεση του αίματος, καταπληξία ή καρδιακή ανακοπή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το νοσοκομειακό φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Integrilin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στη συσκευασία και στο φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Παρ' όλα αυτά, η προστασία του διαλύματος Integrilin από το φως δεν είναι απαραίτητη κατά τη χορήγηση.

Πριν το χρησιμοποιήσετε, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ελέγχεται.

Μη χρησιμοποιείτε το Integrilin εάν παρατηρήσετε ότι εμφανίζονται σωματίδια ή αποχρωματισμός.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο μετά το άνοιγμα πρέπει να πετιέται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον νοσοκομειακό φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Integrilin

- Η δραστική ουσία είναι η επιφιμπατίδη. Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg επιφιμπατίδης. Ένα φιαλίδιο των 10 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg επιφιμπατίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ένυδρο κιτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του Integrilin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Integrilin ενέσιμο διάλυμα: φιαλίδιο των 10 ml, συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Το διανέγες, άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml, το οποίο είναι κλεισμένο με ένα ελαστικό πώμα βουτυλίου και σφραγισμένο με κάψα αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Glaxo Operations UK Ltd., (Δραστηριοποιείται ως Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham, DL12 8DT, Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>