

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

INTEGRILIN 0,75 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos infúzió 0,75 mg eptifibatidet tartalmaz milliliterenként.

Egy 100 ml-es injekciós üveg oldatos infúzió 75 mg eptifibatidet tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az INTEGRILIN acetilszalicilsavval és frakcionálatlan heparinnal történő alkalmazásra készült.

Az INTEGRILIN a korai myocardialis infarctus megelőzésére szolgál instabil anginában vagy non-Q infarktusban szenvedő felnőtteknél, ha az utolsó mellkasi fájdalom 24 órán belül jelentkezett és elektrokardiogram (EKG) eltéréssel és/vagy szívenzim emelkedéssel járt.

Az INTEGRILIN-kezelés azon betegek számára a legelőnyösebb, akik esetében jelentős a myocardialis infarctus kialakulásának veszélye a heveny anginás panaszok jelentkezését követő 3-4 napos időszakban, beleértve a korai PTCA-ra (percutan transluminális coronaria angioplasticára) szoruló betegeket is (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a készítmény csak kórházi felhasználásra szolgál. Az akut coronaria-szindrómák kezelésében jártas szakorvos alkalmazhatja.

Az INTEGRILIN oldatos infúziót az INTEGRILIN oldatos injekcióval együtt kell alkalmazni.

Heparin egyidejű adása javasolt, amennyiben az nem ellenjavallt valamilyen okból, például az anamnézisben szereplő, a heparin alkalmazásával összefüggő thrombocytopenia miatt (lásd „Heparin adás”, 4.4 pont). Az INTEGRILIN acetilszalicilsavval történő együttadásra is alkalmas, tekintve, hogy az az akut coronaria szindrómában szenvedő betegek standard kezelésének része, amennyiben adása nem ellenjavallt.

Adagolás

Felnőttek (≥ 18 év felett) instabil anginával (UA) vagy non-Q myocardialis infarctussal (NQMI)
A diagnózis felállítása után a javasolt adag 180 mikrogramm/ttkg/perc intravénás bólusban amilyen hamar csak lehet, amit legfeljebb 72 óráig tartó folyamatos infúzió követ 2 mikrogramm/ttkg/perc adagban a koszorúér bypass graft műtét (CABG) elkezdéséig, vagy a kórházból történő elbocsátásig (amelyik először bekövetkezik). Ha az eptifibatid alkalmazásának ideje alatt perkután koszorúér

intervenciót (PCI) végeznek, az infúziót a PCI-t követően 20-24 óráig folytatni kell, a kezelés teljes időtartama 96 óra lehet.

Sürgősségi vagy szemi-elektív műtétek

Ha a betegnek sürgősségi ellátásra vagy sürgős szívsebészeti beavatkozásra van szüksége az eptifibatid kezelés folyamán, az infúziót azonnal le kell állítani. Ha a beteg szemi-elektív műtetre kerül, az eptifibatid infúziót úgy kell leállítani, hogy a thrombocytá funkció visszatérhessen a normáltartományba.

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegre vonatkozó tapasztalat nagyon korlátozott. Azoknak a májkárosodásban szenvedő betegeknek, akiknek a véralvadása érintett lehet, csak elővigyázatossággal adható (lásd 4.3 pont, prothrombin idő). Klinikailag jelentős májkárosodásban szenvedő betegek esetében ellenjavallt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin-clearance ≥ 30 - < 50 ml/perc) 180 mikrogramm/ttkg adása javasolt intravénás bolusban, melyet 1,0 mikrogramm/ttkg/perc adagú folyamatos infúzió követ a kezelés egész időtartama alatt. Ez az ajánlás farmakodinámiás és farmakokinetikai adatokon alapul. Ugyanakkor a rendelkezésre álló klinikai evidenciák nem alkalmasak annak megerősítésére, hogy ez a dózismódosítás változatlan terápiás hasznot eredményez (lásd 5.1 pont). Súlyosabb vesekárosodásban szenvedő betegek esetében alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek

Nem javasolt 18 életév alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható INTEGRILIN-kezelés a következő esetekben:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt, bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- nyilvánvaló tápcsatornavérzés, jelentős húgy-ivarszervi vérzés, illetve egyéb kóros vérzés a kezelést megelőző 30 napban
- a kórelőzményben szereplő, a kezelést megelőző 30 napon belül kialakult stroke vagy bármilyen vérzéses stroke az anamnézisben
- a kórelőzményben szereplő ismert intracranialis betegség (daganat, arteriovenosus malformáció, aneurysma)
- a kezelést megelőző 6 hetes időszakban elvégzett jelentős műtét vagy elszenvedett súlyos trauma
- a kórelőzményben szereplő vérzéses diathesis
- thrombocytopenia ($< 100\,000$ sejt/mm³)
- prothrombin idő hosszabb, mint a kontroll 1,2-szerese vagy a Nemzetközi Normalizált Arány (INR) $\geq 2,0$
- súlyos hypertonia (szisztolés vérnyomás > 200 Hgmm, vagy a diasztolés vérnyomás > 110 Hgmm antihypertenzív kezelés mellett)
- súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), vagy ha a beteg dialízisre szorul
- klinikailag jelentős májkárosodás
- egyéb parenterális glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor egyidejű alkalmazása, vagy ha ezt tervezik

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés

Az INTEGRILIN antithrombotikus gyógyszer, amely a thrombocytá aggregáció gátlásán keresztül hat, ezért a betegknél a kezelés ideje alatt a vérzés jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont). A nőknél,

időseknél, alacsony testtömegű vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance > 30 - < 50 ml/perc) betegeknél fokozott lehet a vérzésveszély. Ezeket a betegeket a vérzés szempontjából gondosan monitorozni kell.

Fokozott vérzésveszély is megfigyelhető azoknál a betegeknél, akiknél korán (pl. mindjárt a diagnózis felállítása után) elkezdik az INTEGRILIN adását, azokhoz képest, akik közvetlenül a PCI előtt kapják, amint az az EARLY ACS vizsgálatban látható. Az EU-ban jóváhagyott adagolástól eltérően, ebben a vizsgálatban minden beteg kétszeri bolust kapott az infúzió előtt (lásd 5.1 pont),

Perkután artéria beavatkozásokra kerülő betegeknél a vérzés leggyakrabban az artériaszűrés helyén jelentkezik. Minden lehetséges vérzésforrást (pl. a katéterek bevezetési helyeit, az artériás-, vénás- vagy tűszűrési pontokat, sebeket, a tápcsatornát és a húgy-ivarszerveket) gondosan figyelni kell. Egyéb lehetséges vérzésforrásokra, mint a központi és perifériás idegrendszer és a retroperitoneum, szintén gondolni kell.

Mivel az INTEGRILIN a thrombocytá aggregációt gátolja, elővigyázatosság szükséges, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek befolyásolják a véralvadást, ilyenek például a tiklopidin, a klopidozrel, a thrombolitikus gyógyszerek, az orális antikoagulánsok, a dextrán oldatok, az adenzin, a szulfonpirazon, a prosztaciklin, a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek vagy a dipiridamol (lásd 4.5 pont).

Az INTEGRILIN és az alacsony molekulatömegű heparinok együttes alkalmazására vonatkozóan nincs tapasztalat.

Csak korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre az INTEGRILIN-nel olyan betegeknél, akiknél a thrombolitikus kezelés általában javallt (pl. akut transzmurális myocardialis infarktus új kóros Q-hullámmal, vagy elevált ST-szakasz vagy bal Tawara-szárblokk az EKG-n). Ezért az INTEGRILIN alkalmazása ilyen körülmények között nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Azonnal le kell állítani az INTEGRILIN infúziót, ha thrombolitikus kezelést szükségessé tevő körülmény merül fel, vagy a betegnek CABG műtétre kell kerülnie, vagy intraaortikus ballonpumpára van szüksége.

Ha súlyos, nyomással nem szüntethető vérzés jelentkezik, azonnal le kell állítani az INTEGRILIN infúziót és az egyidejűleg adott nem frakcionált heparint is.

Artériás beavatkozások

Az eptifibatid kezelés alatt jelentősen megnő a vérzések száma, különösen a femorális artéria környékén, ahol a katéter hüvelyét bevezetik. Vigyázni kell, hogy csak az artéria elülső falát szúrják meg. Az artériás hüvelyt akkor lehet eltávolítani, ha az alvadás visszatért a normál értékre (pl. az aktivált alvadási idő [ACT] kevesebb, mint 180 másodperc (rendszerint 2 - 6 órával a heparin kezelés leállítását után). A bevezető hüvely eltávolítását követően gondos vérzéscsillapítást kell biztosítani szoros megfigyelés mellett.

Thrombocytopenia és a GP IIb/IIIa inhibitorokkal összefüggő immunogenitás

Az INTEGRILIN gátolja a thrombocytá aggregációt, de úgy tűnik, hogy a thrombocyták életképességét nem befolyásolja. Ahogy a klinikai vizsgálatokban kimutatták, a thrombocytopenia gyakorisága alacsony, és az eptifibatiddal vagy placebóval kezelt betegeknél hasonló. Thrombocytopeniát - beleértve az akut, súlyos thrombocytopeniát - figyeltek meg az eptifibatid forgalomba hozatalt követő alkalmazása során (lásd 4.8 pont).

A mechanizmus (legyen akár immun- és/vagy nem immunmediált), melynek révén az eptifibatid kiválthatja a thrombocytopeniát, nem teljesen ismert. Mindazonáltal, az eptifibatid-kezelés olyan antitestek előfordulásával járt együtt, melyek felismerik az eptifibatid által elfoglalt GP IIb/IIIa-t, ez pedig immunmediált mechanizmusra utal. A GP IIb/IIIa inhibitor első beadását követően előforduló thrombocytopenia magyarázható lehet azzal a ténnyel, hogy az antitestek egyes egészséges személyekben természetes módon jelen vannak.

Mivel akár valamely GP IIb/IIIa ligand-mimetikus szer (mint az abciximab vagy az eptifibatid) ismételt alkalmazásához, akár egy GP IIb/IIIa inhibitor első beadásához társulhatnak immunmediált thrombocytopeniás reakciók, rendszeres ellenőrzés szükséges, azaz a vérlemezkeszámot a kezelés előtt, majd a beadást követően 6 órán belül, továbbá ezután naponta legalább egyszer ellenőrizni kell a kezelés során, valamint váratlan vérzési hajlam klinikai jeleinek megjelenése esetén azonnal.

Ha a thrombocytaszám igazoltan $100\ 000/\text{mm}^3$ alá csökken, vagy akut, súlyos thrombocytopeniát figyelnek meg, mérlegelni kell minden, ismertén vagy gyaníthatóan thrombocytopeniás hatással rendelkező gyógyszer (pl. eptifibatid, heparin és klopidozgrél) alkalmazásának azonnali felfüggesztését. Vérlemezke transzfúzió adásának olyan klinikai döntésen kell alapulnia, amely egyéni elbírálást vesz figyelembe.

Azoknál a betegeknél, akik korábban más parenterális GP IIb/IIIa inhibitorok adására immunmediált thrombocytopeniával reagáltak, nincs adat az INTEGRILIN alkalmazásával. Ezért nem ajánlott eptifibatidet adni olyan betegeknek, akiknél korábban GP IIb/IIIa inhibitorokkal, köztük eptifibatiddal kapcsolatban immunmediált thrombocytopeniát tapasztaltak.

Heparin adás

A heparin adása javasolt, ha ellenjavallatok (pl. a heparin alkalmazásával összefüggésben kialakult thrombocytopenia az anamnézisben) nem állnak fenn.

UA/NQMI: ≥ 70 kg-os betegeknél 5000 egység bólus adása javasolt, amit folyamatos intravénás infúzió követ 1000 egység/órával. Ha a beteg testsúlya kevesebb 70 kg-nál, 60 egység/ttkg bólus javasolt, amit 12 egység/ttkg/óra infúzió követ. Az aktivált parciális tromboplastin időt (aPTT) kell monitorozni, és 50 és 70 másodperc között kell tartani; 70 másodperc felett a vérzés kockázata fokozódhat.

Ha UA/NQMI esetén PCI-t végeznek, az aktivált alvadási időt (ACT) kell monitorozni és az értékét 300-350 másodperc között tartani. Le kell állítani a heparin adását, ha az ACT meghaladja a 300 másodpercet; nem adható addig, míg az ACT 300 másodperc alá nem csökken.

A laboratóriumi értékek monitorozása

Az INTEGRILIN infúzió alkalmazása előtt a következő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése javasolt a fennálló véralvadási zavarok kimutatására: prothrombin idő (PT) és aPTT, szérum kreatinin, thrombocytaszám, hemoglobin és hematokrit érték. A hemoglobin, a hematokrit értéket és thrombocytaszámot monitorozni kell a kezelés kezdetét követően 6 órával, és a kezelés ideje alatt legalább naponta egyszer (vagy gyakrabban, ha jelentős csökkenés van). Ha a thrombocytaszám $100\ 000/\text{mm}^3$ alá csökken, további thrombocytaszám meghatározások szükségesek a pseudothrombocytopenia kizárására. Állítsa le a nem frakcionált heparin adását. PCI-re kerülő betegeknél az ACT-is mérni kell.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Warfarin és dipiridamol

Az INTEGRILIN valószínűleg nem növeli a warfarin és a dipiridamol egyidejű adásával összefüggő nagyobb vagy kisebb vérzés veszélyét. Azoknál az INTEGRILIN-nel kezelt betegeknél, akiknek a prothrombin ideje (PT) $> 14,5$ másodperc volt, és egyidejűleg warfarint kaptak, nem észlelték a vérzésveszély fokozódását.

INTEGRILIN és thrombolyticus szerek

Thrombolyticus kezelésben részesülő betegek esetében kevés a tapasztalat az INTEGRILIN alkalmazásával kapcsolatban. Egy PCI-val kezelt, ill. egy másik, akut myocardialis infarctust elszenvedett betegeken elvégzett vizsgálat eredményei alapján nincs konzekvens bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a plasminogén aktivátorral egyidejűleg adott eptifibatid fokozná az enyhe vagy a súlyos vérzés kockázatát. Egy akut myocardialis infarctusos betegek körében végzett vizsgálat tapasztalatai szerint sztreptokinázzal együttadva az eptifibatid fokozhatja a vérzés veszélyét. Egy akut ST-elevációs myocardialis infarctusos betegek körében végzett vizsgálatban a csökkentett adagban

eptifibatiddel együtt adott tenektepláz a placebo és az eptifibatid egyidejű adásához képest jelentős mértékben növelte mind a nagy, mind a kis vérzések kockázatát.

181 akut myocardialis infarktusban szenvedő beteg vizsgálata során az eptifibatidet (180 mikrogramm/ttkg bólust követően 72 órán át 2 mikrogramm/ttg/perc infúzió) sztreptokinázzal (1,5 millió egység 60 perc alatt) adták együtt. A leggyorsabb ütemben infundált (1,3 és 2,0 µg/ttkg/perc) eptifibatiddel kezelt csoportokban nagyobb volt a vérzés gyakorisága és a transfúziós szükséglet, mint a monoterápiaként adott sztreptokinázzal kezelt csoportban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az eptifibatid tekintetében.

Az állatokon végzett kísérletek nem kielégítőek a terhesség, embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pontban). Emberben a potenciális veszély nem ismert. INTEGRILIN-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eptifibatid kiválasztódik-e az anyatejbe. A kezelés idejére javasolt a szoptatás megszakítása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető, mivel az INTEGRILIN csak kórházi körülmények között lévő betegeknek adható.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az eptifibatiddel kezelt betegek által észlelt mellékhatások többsége általában vérzéssel vagy olyan cardiovascularis eseményekkel volt kapcsolatos, amelyek ebben a betegcsoportban gyakran előfordulnak.

Klinikai vizsgálatok

Két fázis-III klinikai vizsgálat (PURSUIT és ESPRIT) szerepelt a mellékhatások gyakoriságának meghatározására használt adatforrások között. A vizsgálatok rövid leírása alább található.

PURSUIT: Ez egy randomizált, kettős-vak vizsgálat volt, az Integrilin biztonságosságának és hatásosságának értékelésére placebóval összehasonlítva, a mortalitás és a myocardialis (re)infarctusok csökkentése szempontjából, instabil anginában vagy non-Q myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél.

ESPRIT: Ez egy kettős-vak, multicentrikus, randomizált, parallel csoportos, placebo-kontrollos vizsgálat volt, az eptifibatid terápia biztonságosságának és hatásosságának értékelésére stent-beültetéssel végzett, nem sürgős percutan coronaria intervencióra (PCI) váró betegeken.

A PURSUIT-vizsgálatban a kórházból való távozás és a 30. napi kontroll között eltelt időben bekövetkezett vérzések és nem vérzések eseményeket gyűjtötték össze. Az ESPRIT-vizsgálatban a vérzések eseményeket 48 óra után, a nem vérzések eseményeket a 30. napon jelentették. Jóllehet mind a PURSUIT-, mind az ESPRIT-vizsgálatban a súlyos és enyhe vérzések gyakoriságát a Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI vérzési kritériumok alapján kategorizálták, a PURSUIT adatokat 30 napon belül gyűjtötték össze, míg az ESPRIT adatok a 48 órán belül vagy a kórházból való távozásig bekövetkezett eseményekre korlátozódtak, attól függően, hogy melyik volt előbb.

A nemkívánatos hatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Ezek abszolút bejelentési gyakoriságok, a placebo arányok figyelembe vétele nélkül. Egy adott mellékhatásnál, ha a mind a PURSUIT-, mind az ESPRIT-vizsgálatból voltak adatok, a mellékhatás gyakoriságának meghatározásához a legmagasabb jelentett előfordulási gyakoriságot használták fel.

Megjegyzendő, hogy nem minden mellékhatás esetében állapították meg az okozati összefüggést.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Vérzés (súlyos és enyhe vérzések, köztük az arteria femoralison történt behatolás helyével, CABG-vel összefüggő, gyomor- és bélrendszeri, húgy-ivarszervi, retroperitonealis, intracranialis, haematemesis, haematuria, szájüregi/oropharyngealis, haemoglobin/haematocrit csökkenés és egyéb).
Nem gyakori	Thrombocytopenia.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Agyi ischaemia.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szívmegeállás, kamrafibrilláció, kamrai tachycardia, pangásos szívelégtelenség, atrioventricularis blokk, pitvarfibrilláció.
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Shock, hypotonia, phlebitis.

A szívmegeállás, a pangásos szívelégtelenség, a pitvarfibrilláció, a hypotonia és a shock, melyek a PURSUIT-vizsgálatban gyakran jelentett események voltak, az alapbetegséggel összefüggő események voltak.

Az eptifibatid adásával összefüggésben nőtt a TIMI vizsgálati csoport kritériumai alapján definiált súlyos és enyhe vérzések gyakorisága. A javasolt terápiás adagokban, ahogy azt a közel 11 000 beteget vizsgáló PURSUIT-vizsgálatban alkalmazták, a vérzés volt a leggyakrabban észlelt szövődmény az eptifibatid-kezelés alatt. A leggyakoribb vérzékes szövődmények az invazív kardiológiai beavatkozásokkal voltak kapcsolatosak (koszorúér bypass graft műtéttel [CABG] kapcsolatban vagy az arteria femoralis katéterezés helyén jelentkeztek).

Enyhe vérzésnek minősült a PURSUIT-vizsgálatban a spontán macroscopos haematuria, a spontán haematemesis, a több mint 3 g/dl hemoglobinszint-csökkenéssel járó látható vérvesztés vagy a több mint 4 g/dl-es hemoglobinszint-csökkenés, látható vérzésforrás nélkül. Ebben a vizsgálatban az Integrilin-kezelés nagyon gyakori szövődménye volt az enyhe fokú vérzés ($>1/10$ vagy 13,1% az Integrilin- vs. 7,6% a placebo-csoportban). A vérzékes események gyakoribbak voltak a PCI alatt egyidejűleg heparint is kapó betegeknél, ha az ACT meghaladta a 350 másodpercet (lásd 4.4 pont, Heparin adása).

A PURSUIT-vizsgálatban az intracranialis vérzést vagy a hemoglobin-koncentráció 5 g/dl-nél nagyobb arányú csökkenését minősítették súlyos vérzésnek. A súlyos vérzés szintén nagyon gyakori volt a PURSUIT-vizsgálatban, és gyakrabban tapasztalták az Integrilin-nel, mint a placebóval kezelt betegeknél ($\geq 1/10$ vagy 10,8% versus 9,3%), viszont ritán fordult elő a vizsgálat elkezdését követő 30 napon belül CABG-re nem kerülő betegek túlnyomó többségénél. A CABG-n áteső betegek esetében az Integrilin nem növelte a vérzés gyakoriságát a placebo-t kapó betegekhöz képest. A PCI-ben részesülő betegek alcsoportjában gyakran figyeltek meg súlyos vérzést, az Integrilin-nel kezelt betegek 9,7%-ánál, szemben a placebót kapott betegek 4,6%-ával.

A súlyos vagy életveszélyes vérzékes események gyakorisága az Integrilin-csoportban 1,9% volt, összehasonlítva a placebo-csoportban észlelt 1,1%-kal. Az Integrilin-kezelés következtében mérsékelten növekedett a transzfúzió iránti igény (11,8% versus 9,3% a placebo-csoportban).

Az eptifibatid-kezelés alatt észlelt változások az ismert farmakológiai hatás, azaz a vérlemezke aggregáció gátlásának eredményei. Ezért a vérzéssel összefüggő laboratóriumi paraméterek (pl. a vérzési idő) változásai gyakoriak és várhatóak. A májfunkciós értékekben (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalikus foszfatáz) és a vesefunkciós értékekben (szérum kreatinin, vér karbamid nitrogén) nem észleltek látható különbséget az eptifibatiddal és a placebóval kezelt betegek között.

Forgalomba kerülés utáni tapasztalatok

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Fatális kiementelű vérzés (többségük központi és perifériás idegrendszeri betegségekkel volt kapcsolatban: cerebrális vagy intracranialis vérzések); tüdővérzés, akut, súlyos thrombocytopenia, haematoma.
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Anaphylaxiás reakciók.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon ritka	Bőrkiütés, az alkalmazás helyén jelentkező rendellenességek, például urticaria.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az eptifibatid túladagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok rendkívül korlátozottak. A véletlen nagy bólus adagokkal, túladagolásként jelentett gyors infúzióval vagy nagy kumulatív dózissal összefüggő súlyos mellékhatásokra utaló jelek nem voltak. A PURSUIT vizsgálatban 9 olyan beteg volt, akik az ajánlott adagnál több mint kétszer nagyobb bólus és/vagy infúzió adagot kaptak, vagy akiknél a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy túladagolást szenvedtek. Ezeknél a betegnél nem jelentkezett túlzott mértékű vérzés, bár egy, CABG műtéten átesett beteg esetében mérsékelt vérzést jelentettek. Egyetlen betegnél sem alakult ki intracranialis vérzés.

Elméletileg az eptifibatid túladagolása vérzést eredményezhet. Mivel a felezési ideje rövid és a clearance-e gyors, az eptifibatid hatása leállítható az infúzió leállításával. Így, bár az eptifibatid dializálható, a dialysis szükségessége nem valószínű.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek (thrombocytá-aggregációgátlók, kivéve heparin), ATC kód: B01A C16

Hatásmechanizmus

Az eptifibatid egy hat aminosavat, köztük egy cisztein-amidot és egy merkaptopropionil (dezamino-ciszteinil) gyököt tartalmazó szintetikus heptapeptid, a thrombocytá aggregáció gátlója és az RGD (arginin-glicin-aszpartát)-mimetikumok csoportjába tartozik.

Az eptifibatid a fibrinogén, a von Willebrand faktor és egyéb adhéziós ligandok glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptorokhoz történő kötődésének megakadályozásával reverzibilisen gátolja a thrombocytá aggregációt.

Farmakodinámiai hatások

Az eptifibatid a thrombocytá aggregációt dózis- és koncentrációfüggő módon gátolja, ahogy azt *ex vivo* thrombocytá aggregációval adenosin-difoszfát (ADP) és egyéb, thrombocytá aggregációt indukáló agonisták segítségével kimutatták. Az eptifibatid hatása a 180 mikrogramm/ttkg-os bólus adása után azonnal megfigyelhető. Ha ezt követően 2,0 mikrogramm/ttkg/perc-es folyamatos infúziót adtak, fiziológias kalcium koncentráció mellett a betegek több mint 80%-ánál > 80%-ban gátolta az ADP-vel kiváltott *ex vivo* thrombocytá aggregációt.

A thrombocytá gátlás gyorsan megszűnt, és a thrombocytá-funkció visszatért a kiindulási értékhez (> 50%-os thrombocytá aggregáció) a 2,0 mikrogramm/ttkg/perc-es folyamatos infúzió leállítását követően 4 órával. Instabil anginában és non-Q myocardialis infarktusban szenvedő betegeknél fiziológias kalcium koncentrációknál (D-fenilalanin-L-propil-L-arginin klórmetil keton antikoaguláns) mért, ADP-vel indukált *ex vivo* thrombocytá aggregáció koncentrációfüggő gátlást mutatott, ahol az IC₅₀ (50%-os gátló-koncentráció) körülbelül 550 ng/ml, az IC₈₀ (80%-os gátló-koncentráció) pedig 1100 ng/ml volt.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a thrombocytá gátlásra vonatkozóan. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) a 2 mikrogramm/ttkg/perc dózis alkalmazását követő 24. órában 100%-os gátlást értek el. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), akik 1 mikrogramm/ttkg/perc dózist kaptak, a 24. órában 80%-os gátlást értek el a betegek több, mint 80%-ánál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

PURSUIT-vizsgálat

Az instabil anginával (UA)/non-Q myocardialis infarktussal (NQMI) kapcsolatos pivotális vizsgálat volt a PURSUIT. A vizsgálatot 726 centrumban, 27 országban végezték, kettős vak, randomizált, placebo kontrollos volt és 10.948 UA-ban vagy NQMI-ban szenvedő beteget vontak be. A betegeket csak akkor lehetett bevonni, ha ≥ 10 perces nyugalmi szívizom ischémiájuk volt az elmúlt 24 óra során, és:

- ST-szakasz eltérésük volt: 30 percnél rövidebb ideig észlelhető ST depresszió > 0,5 mm, vagy perzisztáló, 0,5 mm-nél nagyobb ST eleváció, ami reperfüziós kezelést vagy thrombolitikus kezelést nem tett szükségessé, T hullám inverzió (> 1 mm),
- vagy emelkedett volt a CK-MB.

A betegek randomszerűen placebót, vagy eptifibatidet kaptak, az eptifibatid adagja 180 mikrogramm/ttkg bólust követően 2,0 mikrogramm/ttkg/perc infúzióban (180/2,0), vagy 180 mikrogramm/ttkg bólust követően 1,3 mikrogramm/ttkg/perc infúzió (180/1,3) volt.

Az infúzió adását a kórházból történő elbocsátásig, a koszorúér artériás bypass graft műtéti (CABG) vagy akár 72 óráig adták, attól függően, hogy melyik következett be előbb. Ha PCI-t végeztek, az eptifibatid infúziót folytatták a beavatkozás után 24 órán át, és így az infúzió maximális időtartama 96 óra lehetett.

A 180/1,3 vizsgálati kart a protokollban előírt időközi elemzés után megszüntették, ugyanis kiderült, hogy a két aktív szerrel kezelt betegcsoportban nagyjából azonos a vérzés gyakorisága.

A betegeket a vizsgálati központban szokványos klinikai előírásoknak megfelelően kezelték, ennek megfelelően központonként és országonként különbözött az angiographia, a PCI és a CABG gyakorisága. A PURSUIT résztvevőinek 13%-át kezelték PCI-vel az eptifibatid infúzió ideje alatt; e betegek mintegy felének koszorúereibe stenteket helyeztek be, 87%-uk gyógyszeres kezelésben részesült (nem végeztek PCI-t az eptifibatid infúzió ideje alatt).

A betegek túlnyomó többsége (naponta egyszer 75-325 mg) acetilszalicilsavat is kapott.

A kezelőorvos belátása szerint frakcionálatlan heparint is alkalmaztak, rendszerint 5000 E intravénás bolusban, majd 1000 E/óra folyamatos infúzióban. A heparin kezeléssel 50-70 másodperc közé igyekeztek beállítani az aktivált parciális thromboplastin időt. A randomizálást követő 72 órán belül összesen 1250 betegnél végeztek PCI-t, és ezekben az esetekben az intravénás frakcionálatlan heparinnal az aktivált alvadási időt (ACT) 300-350 másodperc között tartották.

A vizsgálat elsődleges végpontja a bármilyen okból vagy újabb myocardialis infarktusból (MI) származó halál volt a randomizálást követő 30 napon belül (az értékelést egy Klinikai Esemény Bizottság [Clinical Events Committee; CEC] végezte, amely előtt a beteg besorolása nem volt ismert). A MI komponensnek a meghatározás szerint tünetmentesnek kellett lennie, és CK-MB enzim emelkedéssel vagy új Q hullám megjelenésével kellett járnia.

A placebóval összehasonlítva a 180/2,0 adagban adott eptifibatid szignifikánsan csökkentette az elsődleges végponti események gyakoriságát (1. táblázat): ez 1000 kezelt beteg esetében 15 esemény megelőzését jelenti.

1. táblázat Halálozási incidenciá/CEC által MI-nak ítélt esemény incidenciája („randomizáció szerint kezelt” populáció)			
Idő	Placebo	Eptifibatid	p-érték
30 nap	743/4,697 (15,8%)	667/4,680 (14,3%)	0,034 ^a
a: placebo és eptifibatid közötti különbség Pearson-féle khi-négyzet tesztje.			

Az elsődleges végpontra vonatkozó eredmények elsősorban a myocardialis infarctus előfordulásának tulajdoníthatók. A végponti események gyakoriságának csökkenése az eptifibatidet kapó betegeknek már a kezelés elején (az első 72 - 96 órában) észlelhető volt és ez a csökkenés 6 hónapon át fennmaradt, a mortalitásra kifejtett bármilyen jelentős hatás nélkül.

Az eptifibatid kezelés azon betegek számára a legelőnyösebb, akik esetében a heveny anginás panaszok jelentkezését követő 3 - 4 napos időszakban jelentős a myocardialis infarctus kialakulásának veszélye.

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a következő kockázati tényezők fennállása esetén nagyobb a cardiovascularis szövödmények gyakorisága:

- életkor
- tachycardia vagy hypertonia
- perzisztáló vagy ismétlődő angina pectoris
- kifejezett EKG-eltérések (különösen az ST-szakasz rendellenességei)
- a myocardialis enzimek és markerek (pl. CK-MB, troponinok, stb.) aktivitásának fokozódása, valamint
- szívelégtelenség.

A PURSUIT-vizsgálatot olyan időszakban végezték, amikor az akut coronaria-szindrómák standard kezelése a thrombocytá ADP-receptor (P2Y₁₂) antagonisták alkalmazását és a coronaria stentek rutinszerű használatát illetően eltért a jelenlegitől.

ESPRIT-vizsgálat

Az ESPRIT (a thrombocytá IIb/IIIa receptor fokozott szupressziója eptifibatid kezeléssel) egy kettős vak, randomizált, placebo kontrollos vizsgálat volt (n = 2064) intracoronariás stenteléssel végzett nem sürgős PCI-re kerülő betegek körében.

Minden beteg a rutin standard kezelést kapta, valamint randomszerűen vagy placebót vagy eptifibatidet (2 bólus adag 180 mikrogramm/ttkg-mal és folyamatos infúzió a kórházból történő távozásig vagy maximum 18 - 24 óráig).

Az első bólust és az infúziót szimultán kezdték el, közvetlenül a PCI beavatkozás előtt, és a második bólus 10 perccel az első után következett. Az infúzió sebessége 2,0 mikrogramm/ttkg/perc volt azoknál a betegeknél, akiknek a szérum kreatininszintje ≤ 175 mikromol/l volt, és 1,0 mikrogramm/ttkg/perc azoknál, akiknek a szérum kreatininértéke 175 mikromol/l és 350 mikromol/l között volt.

A vizsgálat eptifibatid szárnyában gyakorlatilag az összes beteg kapott acetilszalicilsavat (99,7%), és 98,1%-uk kapott valamilyen tienopiridint (95,4%-ban klopidogrel, és 2,7%-ban tiklopidin) A PCI napján, a katéterezés előtt a betegek 53,2%-a kapott valamilyen tienopiridint (klopidogrel 52,7% tiklopidin 0,5%) – általában telítő dózisként (300 mg-ot vagy többet). A placebo szárny ezzel összehasonlítható volt (acetilszalicilsav 99,7%, klopidogrel 95,9%, tiklopidin 2,6%).

Az ESPRIT-vizsgálatban a heparint a PCI alatt egyszerűsített módszerrel adták, ami egy 60 egység/ttkg kezdő bólusból állt, és a cél ACT 200 - 300 másodperc volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a halál (H), MI, sürgős stentelt ér revascularisatio (UTVR) és a GP IIb/IIIa inhibitorral végzett életmentő akut antithrombotikus kezelés (RT) volt a besorolást követő 48 órán belül.

A MI meghatározása a CK-MB központi laboratóriumi kritériumai alapján történt. Ehhez a diagnózishoz a PCI beavatkozást követő 24 órán belül a CK-MB értékeknek legalább kétszer kellett meghaladniuk a normál felső határának háromszorosát, így a CEC jóváhagyása nem volt szükséges. A MI-t a vizsgálati jelentés CEC általi jóváhagyását követően is lehetett jelenteni.

Az elsődleges végpontelemzés [a halál, MI, a sürgős stentelt ér revascularisatio (UTVR) és a thrombolitikus segítség (TBO) négyes összetétele 48 óránál] az eptifibatid csoportban 37%-os relatív és 3,9%-os abszolút csökkenést mutatott (6,6% esemény szemben a 10,5%-kal, $p = 0,0015$). Az elsődleges végpontra vonatkozó eredmények főként az enzimatis - a PCI után a szívenzimek korai emelkedésével meghatározott - MI előfordulásában észlelt csökkenésnek tulajdoníthatók (a 92 MI-ból 80 a placebo csoportban, az 56 MI-ból pedig 47 az eptifibatid csoportban). Az ilyen enzimatis MI klinikai jelentősége még ellentmondásos.

Hasonló eredményeket kaptak a 30. napon értékelt másodlagos végpontokon; a halál, az MI és az UTVR hármassal, valamint a halál és az MI még jelentősebb kombinációja.

A végponti események gyakoriságának csökkenése az eptifibatidet kapó betegeknél a kezelés korai szakaszában jelentkezett. Ezt követően további javulás 1 évig nem volt.

A vérzési idő megnyúlása

Az eptifibatid intravénás bólusban és infúzióban történő adás a vérzési idő 5-szörös megnyúlását okozza. A megnyúlás gyorsan normalizálódik az infúzió leállítását követően, és a vérzési idő körülbelül 6 (2-8) óra alatt tér vissza a kiindulási értékre. Ha monoterápiaként adják, az eptifibatidnek nincs mérhető hatása a prothrombin időre (PT) vagy az aktivált parciális thromboplastin időre (aPPT).

EARLY ACS vizsgálat

Az EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome [korai glikoprotein IIb/IIIa gátlás nem-ST elevációs akut coronaria szindrómában]) vizsgálat az eptifibatid korai, rutinszerű alkalmazását hasonlította össze placebóval (eptifibatid késleltetett, átmeneti alkalmazásával kísérve a szívkatéteres laborban), antithrombotikus kezeléssel (acetilszalicilsav, nem frakcionált heparin, bivalirudin, fondaparinux vagy alacsony molekulatömegű heparin) kombinálva, nagy kockázatú NSTEMI ACS betegeknél. A vizsgálati gyógyszer 12-96 órás alkalmazását követően invazív stratégiát terveztek további kezelés céljából. A betegek végül kaphattak konzervatív gyógyszeres kezelést, kerülhettek koszorúér bypass graft műtétre (CABG) vagy percután coronaria intervencióra (PCI). Az EU-ban jóváhagyott adagolástól eltérően, a vizsgálatban a vizsgálati gyógyszert kétszeri bólusban alkalmazták (10 perces időeltéréssel) az infúzió előtt.

Ezen nagy kockázatú, optimálisan kezelt NSTE ACS populációban, akiket invazív stratégia szerint kezeltek, a korai rutinszerű eptifibatid-kezelés nem eredményezte 96 órán belül a halálozási arányból, myocardialis infarctusból (MI), sürgős revaszkularizációt igénylő visszatérő ischaemiából (RI-UR) és a thrombolitikus segítségből (TBO - thrombolytic bail-out) álló elsődleges kompozit végpont statisztikailag szignifikáns csökkenését, összevetve a késleltetett, átmeneti eptifibatid adagolással (9,3% a korai eptifibatid-csoportban vs 10,0% a késleltetett, átmeneti eptifibatid adagolás mellett; esélyhányados = 0,920; 95%-os CI = 0,802-1,055; $p = 0,234$). A GUSTO-skála szerinti súlyos/életet veszélyeztető vérzés nem volt gyakori, és hasonló volt mindkét kezelési csoportban (0,8%). A GUSTO-skála szerinti közepesen súlyos vagy súlyos/életveszélyes vérzés szignifikánsan gyakrabban fordult elő korai rutin eptifibatid alkalmazás esetén (7,4% vs 5,0% a késleltetett, átmeneti eptifibatid adagolás mellett; $p < 0,001$). Hasonló különbséget figyeltek meg a TIMI-skála szerinti súlyos vérzés vonatkozásában (118 [2,5%] korai rutinszerű kezelés vs 83 [1,8%] a késleltetett, átmeneti alkalmazás esetén; $p = 0,016$).

Az eptifibatid korai rutinszerű alkalmazása nem mutatott statisztikailag szignifikáns előnyt sem a konzervatív gyógyszeres kezelésben részesülő betegek alcsoportjában, sem a PCI-re vagy CABG-re kerülő betegek invazív beavatkozás előtti gyógyszeres kezelési periódusa alatt.

Az EARLY ACS vizsgálat egy post hoc analízisében a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazott dóziscsökkentés haszon/kockázat aránya nem egyértelmű. Az elsődleges végpont eseményrátája 11,9% volt azoknál a betegeknél, akik csökkentett dózist (1 mikrogramm/ttkg/perc) kaptak, szemben azoknál a betegeknél megfigyelt 11,2%-kal, akik a szokásos dózist (2 mikrogramm/ttkg/perc) kapták, miközben az eptifibatid a korai rutinszerű módon alkalmazták ($p = 0,81$). Késleltetett átmeneti eptifibatid adagolás mellett az eseményráta 10% volt azoknál a betegeknél, akik csökkentett dózist kaptak, szemben a szokásos dózisban részesült betegeknél észlelt 11,5%-kal ($p = 0,61$). TIMI-skála szerinti súlyos vérzés a csökkentett dózist (1 mikrogramm/ttkg/perc) kapó betegek 2,7%-ánál fordult elő, szemben a standard dózist (2 mikrogramm/ttkg/perc) kapó betegeknél megfigyelt 4,2%-kal, miközben az eptifibatid a korai rutinszerű módon alkalmazták ($p = 0,36$). Az eptifibatid késleltetett átmeneti alkalmazás esetén a TIMI-skála szerinti súlyos események gyakorisága 1,4% vs 2,0% volt a csökkentett, illetve a szokásos dózist kapó betegeknél ($p = 0,54$). Nem figyeltek meg érdemi eltéréseket a súlyos vérzéses események előfordulásában a GUSTO skála alkalmazása esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az eptifibatid farmakokinetikája lineáris és a dózissal arányos a 90-250 mikrogramm/ttkg bólus adagok, és 0,5-3,0 mikrogramm/ttkg/perc infúziós sebesség esetén. 2,0 mikrogramm/ttkg/perc infúzió esetén az egyensúlyi plazma eptifibatid koncentrációk 1,5-2,2 mikrogramm/ml között vannak coronaria betegeknél. Ezek a plazma koncentrációk gyorsan kialakulnak, ha az infúziót 180 mikrogramm/ttkg-os bólus előzi meg. Az eptifibatid 25%-ban kötődik az emberi fehérjékhez. Ugyanebben a populációban a plazma felezési ideje körülbelül 2,5 óra, a plazma clearance 55-80 ml/ttkg/óra és a megoszlási térfogat körülbelül 185-260 ml/ttkg.

Egészséges önkéntesekben a teljes clearance 50%-áért a renális kiválasztás felelt, és a beadott mennyiség körülbelül 50%-a ürült ki változatlan formában. Közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) az eptifibatid-clearance kb. 50%-kal csökken, és az egyensúlyi plazmaszintek mintegy megkétszereződnek.

Szabályszerű farmakokinetikai interakciós vizsgálatot nem végeztek. Azonban egy populációs farmakokinetikai vizsgálatokban nem találtak arra utaló bizonyítékot, hogy farmakokinetikai kölcsönhatás lenne az eptifibatid és a következő, egyidejűleg adott gyógyszerek között: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, kefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furoszemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrátok, nifedipin, és warfarin.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az eptifibatiddal végzett toxikológiai vizsgálatok során a következő vizsgálatokat végezték: egyszeri és ismételt dózisú vizsgálatok patkányokon, nyulakon és majmokon, reprodukciós vizsgálatok patkányokon és nyulakon, *in vitro* és *in vivo* genetikai toxicitási vizsgálatok, irritációs, túlérzékenységi és antigenitási vizsgálatok. Az ilyen farmakológiai profillal rendelkező gyógyszerek esetében váratlan toxikus hatást nem észleltek, és az eredmények előre mutatták azt a klinikai tapasztalatot, hogy a legfontosabb mellékhatás a vérzés. Az eptifibatid esetében genotoxikus hatást nem figyeltek meg.

A fejlődési rendellenességek vizsgálatára az eptifibatidet folyamatos infúzióban adták vemhes patkányoknak napi 72 mg/ttkg/nap-ig terjedő összdózisban (ez körülbelül négyszerese az ajánlott, testfelszínre számított maximális emberi napi dózisnak), és vemhes nyulaknak napi 36 mg/ttkg/nap-ig terjedő összdózisban (ez körülbelül négyszerese az ajánlott, testfelszínre számított maximális emberi napi dózisnak). Ezek a vizsgálatok az eptifibatid termékenységet vagy a magzatot károsító hatását nem mutatták ki. Olyan állatfajokban végzett reprodukciós vizsgálatok, amelyekben az eptifibatid farmakokinetikája az emberéhez hasonló, nem állnak rendelkezésre. Ezért ezek a vizsgálatok nem alkalmasak arra, hogy az eptifibatid reprodukív funkciókra kifejtett toxicitását értékeljék (lásd 4.6 pont).

Az eptifibatid rákkeltő hatását hosszú időtartamú vizsgálatokban nem értékelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát
Nátrium-hidroxid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az INTEGRILIN inkompatibilis furoszemiddel.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 db. 100 ml-es, I. típusú üvegből készült injekciós üveg, butil-gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A fizikai és kémiai kompatibilitási vizsgálatok azt mutatják, hogy az INTEGRILIN közös infúziós szereléken keresztül adható atropin szulfáttal, dobutaminnal, heparinnal, lidokainnal, meperidinnel, metoprolollal, midazolammal, morfinnal, nitroglicerinnel, szöveti plazminogén aktivátorral, vagy

verapamillal. Az INTEGRILIN kompatibilis 0,9%-os nátrium-klorid infúzióval és 5%-os glükózzal Normosol R-ben, kálium-kloriddal vagy anélkül. Összetételének részleteit illetően kérjük, olvassa el a Normosol R alkalmazási előírását.

Felhasználás előtt az injekciós üveg tartalmát ellenőrizni kell. Nem használható fel, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződött. Az alkalmazás alatt az INTEGRILIN oldatot nem kell fénytől védeni.

A felbontás után a fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/99/109/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. július. 01.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. július. 09.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

INTEGRILIN 2 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció 2 mg eptifibatidet tartalmaz milliliterenként.

Egy 10 ml-es injekciós üveg oldatos injekció 20 mg eptifibatidet tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az INTEGRILIN acetilszalicilsavval és frakcionálatlan heparinnal történő alkalmazásra készült.

Az INTEGRILIN a korai myocardialis infarctus megelőzésére szolgál instabil anginában vagy non-Q infarktusból szenvedő felnőtteknél, ha az utolsó mellkasi fájdalom 24 órán belül jelentkezett és elektrokardiogram (EKG) eltéréssel és/vagy szívenzim emelkedéssel járt.

Az INTEGRILIN kezelés azon betegek számára a legelőnyösebb, akik esetében jelentős a myocardialis infarctus kialakulásának veszélye a heveny anginás panaszok jelentkezését követő 3-4 napos időszakban, beleértve a korai PTCA-ra (percutan transluminális coronaria angioplasticára) szoruló betegeket is (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A készítményt csak kórházi felhasználásra szolgál. Az akut coronaria-szindrómák kezelésében jártas szakorvos alkalmazhatja.

Az INTEGRILIN oldatos injekciót az INTEGRILIN oldatos infúzióval együtt kell alkalmazni.

Heparin egyidejű adása javasolt, amennyiben az nem ellenjavallt valamilyen okból, például az anamnézisben szereplő, a heparin alkalmazásával összefüggő thrombocytopenia miatt (lásd „Heparin adás”, 4.4 pont). Az INTEGRILIN acetilszalicilsavval történő együttadásra is alkalmas, tekintve, hogy az az akut coronaria szindrómában szenvedő betegek standard kezelésének része, amennyiben adása nem ellenjavallt.

Adagolás

Felnőttek (≥ 18 év felett) instabil angináva (UA)l vagy non-Q myocardialis infarctussal (NQMI)

A diagnózis felállítása után a javasolt adag 180 mikrogramm/ttkg/perc intravénás bólusban amilyen hamar csak lehet, amit legfeljebb 72 óráig tartó folyamatos infúzió követ 2,0 mikrogramm/ttkg/perc adagban a koszorúér bypass műtét (CABG) elkezdéséig, vagy a kórházból történő elbocsátásig (amelyik először bekövetkezik). Ha az eptifibatid alkalmazásának ideje alatt percután koszorúér

intervenciót (PCI) végeznek, az infúziót a PCI-t követően 20-24 óráig folytatni kell, a kezelés teljes időtartama 96 óra lehet.

Sürgősségi vagy szemi-elektív műtétek

Ha a betegnek sürgősségi ellátásra vagy sürgős szívsebészeti beavatkozásra van szüksége az eptifibatid kezelés folyamán, az infúziót azonnal le kell állítani. Ha a beteg szemi-elektív műtetre kerül, az eptifibatid infúziót úgy kell leállítani, hogy a thrombocyta funkció visszatérhessen a normáltartományba.

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegre vonatkozó tapasztalat nagyon korlátozott. Azoknak a májkárosodásban szenvedő betegeknek, akiknek a véralvadása érintett lehet, csak elővigyázatossággal adható (lásd 4.3 pont, prothrombin idő). Klinikailag jelentős májkárosodásban szenvedő betegek esetében ellenjavallt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin clearance ≥ 30 - < 50 ml/perc) 180 mikrogramm/ttkg adása javasolt intravénás bolusban, melyet 1,0 mikrogramm/ttkg/perc adagú folyamatos infúzió követ a kezelés egész időtartama alatt. Ez az ajánlás farmakodinámiás és farmakokinetikai adatokon alapul. Ugyanakkor a rendelkezésre álló klinikai evidenciák nem alkalmasak annak megerősítésére, hogy ez a dózismódosítás változatlan terápiás hasznot eredményez (lásd 5.1 pont). Súlyosabb vesekárosodásban szenvedő betegek esetében alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek

Nem javasolt 18 életév alatti gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható INTEGRILIN-kezelés a következő esetekben:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt, bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- nyilvánvaló tápcsatornavérzés, jelentős húgy-ivarszervi vérzés, illetve egyéb kóros vérzés a kezelést megelőző 30 napban
- a kórelőzményben szereplő, a kezelést megelőző 30 napon belül kialakult stroke vagy bármilyen vérzéses stroke az anamnézisben
- a kórelőzményben szereplő ismert intracranialis betegség (daganat, arteriovenosus malformáció, aneurysma)
- a kezelést megelőző 6 hetes időszakban elvégzett jelentős műtét vagy elszenvedett súlyos trauma
- a kórelőzményben szereplő vérzéses diathesis
- thrombocytopenia ($< 100\,000$ sejt/mm³)
- prothrombin idő hosszabb, mint a kontroll 1,2-szerese vagy a Nemzetközi Normalizált Arány (INR) $\geq 2,0$
- súlyos hypertonia (szisztolés vérnyomás > 200 Hgmm, vagy a diasztolés vérnyomás > 110 Hgmm antihypertenzív kezelés mellett)
- súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance < 30 ml/perc), vagy ha a beteg dialízisre szorul
- klinikailag jelentős májkárosodás
- egyéb parenterális glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor egyidejű alkalmazása, vagy ha ezt tervezik

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzés

Az INTEGRILIN antithrombotikus gyógyszer, amely a thrombocyta aggregáció gátlásán keresztül hat, ezért a betegknél a kezelés ideje alatt a vérzés jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont). A nőknél,

időseknél, alacsony testtömegű vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance > 30 - < 50 ml/perc) betegeknél fokozott lehet a vérzésveszély. Ezeket a betegeket a vérzés szempontjából gondosan monitorozni kell.

Fokozott vérzésveszély is megfigyelhető meg azoknál a betegeknél, akiknél korán (pl. mindjárt a diagnózis felállítása után) elkezdik az INTEGRILIN adását, azokhoz képest, akik közvetlenül a PCI előtt kapják, amint az az EARLY ACS vizsgálatban látható. Az EU-ban jóváhagyott adagolástól eltérően, ebben a vizsgálatban minden beteg kétszeri bolust kapott az infúzió előtt (lásd 5.1 pont),

Perkután artéria beavatkozásokra kerülő betegeknél a vérzés leggyakrabban az artériaszűrés helyén jelentkezik. Minden lehetséges vérzésforrást (pl. a katéterek bevezetési helyeit, az artériás-, vénás- vagy tűszűrési pontokat, sebeket, a tápcsatornát és a húgy-ivarszerveket) gondosan figyelni kell. Egyéb lehetséges vérzésforrásokra, mint a központi és perifériás idegrendszer és a retroperitoneum, szintén gondolni kell.

Mivel az INTEGRILIN a thrombocytá aggregációt gátolja, elővigyázatosság szükséges, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek befolyásolják a véralvadást, ilyenek például a tiklopidin, a klopidoogrel, a thrombolitikus gyógyszerek, az orális antikoagulánsok, a dextrán oldatok, az adenozin, a szulfipirazon, a proztaciklin, a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek vagy a dipiridamol (lásd 4.5 pont).

Az INTEGRILIN és az alacsony molekulatömegű heparinok együttes alkalmazására vonatkozóan nincs tapasztalat.

Csak korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre az INTEGRILIN-nel olyan betegeknél, akiknél a thrombolitikus kezelés általában javallt (pl. akut transzmurális myocardialis infarktus új kóros Q-hullámmal, vagy elevált ST-szakasz vagy bal Tawara-szárblokk az EKG-n). Ezért az INTEGRILIN alkalmazása ilyen körülmények között nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Azonnal le kell állítani az INTEGRILIN infúziót, ha thrombolitikus kezelést szükségessé tevő körülmény merül fel, vagy a betegnek CABG műtétre kell kerülnie, vagy intraaortikus ballonpumpára van szüksége.

Ha súlyos, nyomással nem szüntethető vérzés jelentkezik, azonnal le kell állítani az INTEGRILIN infúziót és az egyidejűleg adott nem frakcionált heparint is.

Artériás beavatkozások

Az eptifibatid kezelés alatt jelentősen megnő a vérzések száma, különösen a femorális artéria környékén, ahol a katéter hüvelyét bevezetik. Vigyázni kell, hogy csak az artéria elülső falát szúrják meg. Az artériás hüvelyt akkor lehet eltávolítani, ha az alvadás visszatért a normál értékre (pl. az aktivált alvadási idő [ACT] kevesebb, mint 180 másodperc (rendszerint 2 - 6 órával a heparin kezelés leállítását után). A bevezető hüvely eltávolítását követően gondos vérzéscsillapítást kell biztosítani szoros megfigyelés mellett.

Thrombocytopenia és a GP IIb/IIIa inhibitorokkal összefüggő immunogenitás

Az INTEGRILIN gátolja a thrombocytá aggregációt, de úgy tűnik, hogy a thrombocyták életképességét nem befolyásolja. Ahogy a klinikai vizsgálatokban kimutatták, a thrombocytopenia gyakorisága alacsony, és az eptifibatiddal vagy placebóval kezelt betegeknél hasonló. Thrombocytopeniát - beleértve az akut, súlyos thrombocytopeniát - figyeltek meg az eptifibatid forgalomba hozatalt követő alkalmazása során (lásd 4.8 pont).

A mechanizmus (legyen akár immun- és/vagy nem immunmediált), melynek révén az eptifibatid kiválthatja a thrombocytopeniát, nem teljesen ismert. Mindazonáltal, az eptifibatid-kezelés olyan antitestek előfordulásával járt együtt, melyek felismerik az eptifibatid által elfoglalt GP IIb/IIIa-t, ez pedig immunmediált mechanizmusra utal. A GP IIb/IIIa inhibitor első beadását követően előforduló thrombocytopenia magyarázható lehet azzal a ténnyel, hogy az antitestek egyes egészséges személyekben természetes módon jelen vannak.

Mivel akár valamely GP IIb/IIIa ligand-mimetikus szer (mint az abciximab vagy az eptifibatid) ismételt alkalmazásához, akár egy GP IIb/IIIa inhibitor első beadásához társulhatnak immunmediált thrombocytopeniás reakciók, rendszeres ellenőrzés szükséges, azaz a vérlemezkeszámot a kezelés előtt, majd a beadást követően 6 órán belül, továbbá ezután naponta legalább egyszer ellenőrizni kell a kezelés során, valamint váratlan vérzési hajlam klinikai jeleinek megjelenése esetén azonnal.

Ha a thrombocytaszám igazoltan $100\ 000/\text{mm}^3$ alá csökken, vagy akut, súlyos thrombocytopeniát figyelnek meg, mérlegelni kell minden, ismertén vagy gyaníthatóan thrombocytopeniás hatással rendelkező gyógyszer (pl. eptifibatid, heparin és klopidozgrél) alkalmazásának azonnali felfüggesztését. Vérlemezke transzfúzió adásának olyan klinikai döntésen kell alapulnia, amely egyéni elbírálást vesz figyelembe.

Azoknál a betegeknél, akik korábban más parenterális GP IIb/IIIa inhibitorok adására immunmediált thrombocytopeniával reagáltak, nincs adat az INTEGRILIN alkalmazásával. Ezért nem ajánlott eptifibatidet adni olyan betegeknek, akiknél korábban GP IIb/IIIa inhibitorokkal, köztük eptifibatiddal kapcsolatban immunmediált thrombocytopeniát tapasztaltak.

Heparin adás

A heparin adása javasolt, ha ellenjavallatok (pl. a heparin alkalmazásával összefüggésben kialakult thrombocytopenia az anamnézisben) nem állnak fenn.

UA/NQMI: ≥ 70 kg-os betegeknél 5000 egység bólus adása javasolt, amit folyamatos intravénás infúzió követ 1000 egység/órával. Ha a beteg testsúlya kevesebb 70 kg-nál, 60 egység/ttkg bólus javasolt, amit 12 egység/ttkg/óra infúzió követ. Az aktivált parciális tromboplastin időt (aPTT) kell monitorozni, és 50 és 70 másodperc között kell tartani; 70 másodperc felett a vérzés kockázata fokozódhat.

Ha UA/NQMI esetén PCI-t végeznek, az aktivált alvadási időt (ACT) kell monitorozni és az értékét 300-350 másodperc között tartani. Le kell állítani a heparin adását, ha az ACT meghaladja a 300 másodpercet; nem adható addig, míg az ACT 300 másodperc alá nem csökken.

A laboratóriumi értékek monitorozása

Az INTEGRILIN infúzió alkalmazása előtt a következő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése javasolt a fennálló véralvadási zavarok kimutatására: prothrombin idő (PT) és aPTT, szérum kreatinin, thrombocytaszám, hemoglobin és hematokrit érték. A hemoglobin, a hematokrit értéket és thrombocytaszámot monitorozni kell a kezelés kezdetét követően 6 órával, és a kezelés ideje alatt legalább naponta egyszer (vagy gyakrabban, ha jelentős csökkenés van). Ha a thrombocytaszám $100\ 000/\text{mm}^3$ alá csökken, további thrombocytaszám meghatározások szükségesek a pseudothrombocytopenia kizárására. Állítsa le a nem frakcionált heparin adását. PCI-re kerülő betegeknél az ACT-is mérni kell.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Warfarin és dipiridamol

Az INTEGRILIN valószínűleg nem növeli a warfarin és a dipiridamol egyidejű adásával összefüggő nagyobb vagy kisebb vérzés veszélyét. Azoknál az INTEGRILIN-nel kezelt betegeknél, akiknek a prothrombin ideje (PT) $> 14,5$ másodperc volt, és egyidejűleg warfarint kaptak, nem észlelték a vérzésveszély fokozódását.

INTEGRILIN és thrombolyticus szerek

Thrombolyticus kezelésben részesülő betegek esetében kevés a tapasztalat az INTEGRILIN alkalmazásával kapcsolatban. Egy PCI-val kezelt, ill. egy másik, akut myocardialis infarctust elszenvedett betegeken elvégzett vizsgálat eredményei alapján nincs konzekvens bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a plasminogén aktivátorral egyidejűleg adott eptifibatid fokozná az enyhe vagy a súlyos vérzés kockázatát. Egy akut myocardialis infarctusos beteg körében végzett vizsgálat tapasztalatai szerint sztreptokinázzal együttadva az eptifibatid fokozhatja a vérzés veszélyét. Egy akut ST-elevációs myocardialis infarctusos betegek körében végzett vizsgálatban a csökkentett adagban

eptifibatiddal adott tenektepláz a placebo és az eptifibatid egyidejű adásához képest jelentős mértékben növelte mind a nagy, mind a kis vérzések kockázatát.

181 akut myocardialis infarktusban szenvedő beteg vizsgálata során az eptifibatid (180 mikrogramm/ttkg bólust követően 72 órán át 2 mikrogramm/ttg/perc infúzió) streptokinázzal (1,5 millió egység 60 perc alatt) adták együtt. A leggyorsabb ütemben infundált (1,3 és 2,0 µg/ttkg/perc) eptifibatiddal kezelt csoportokban nagyobb volt a vérzés gyakorisága és a transfúziós szükséglet, mint a monoterápiaként adott sztreptokinázzal kezelt csoportban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az eptifibatid tekintetében.

Az állatokon végzett kísérletek nem kielégítőek a terhesség, embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pontban). Emberben a potenciális veszély nem ismert. INTEGRILIN-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eptifibatid kiválasztódik-e az anyatejbe. A kezelés idejére javasolt a szoptatás megszakítása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető, mivel az INTEGRILIN csak kórházi körülmények között lévő betegeknek adható.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az eptifibatiddal kezelt betegek által észlelt mellékhatások többsége általában vérzéssel vagy olyan cardiovascularis eseményekkel volt kapcsolatos, amelyek ebben a betegcsoportban gyakran előfordulnak.

Klinikai vizsgálatok

Két fázis-III klinikai vizsgálat (PURSUIT és ESPRIT) szerepelt a mellékhatások gyakoriságának meghatározására használt adatforrások között. A vizsgálatok rövid leírása alább található.

PURSUIT: Ez egy randomizált, kettős-vak vizsgálat volt, az Integrilin biztonságosságának és hatásosságának értékelésére placebóval összehasonlítva, a mortalitás és a myocardialis (re)infarctusok csökkentése szempontjából, instabil anginában vagy non-Q myocardialis infarctusban szenvedő betegeknél.

ESPRIT: Ez egy kettős-vak, multicentrikus, randomizált, parallel csoportos, placebo-kontrollos vizsgálat volt, az eptifibatid terápia biztonságosságának és hatásosságának értékelésére stent-beültetéssel végzett, nem sürgős percutan coronaria intervencióra (PCI) váró betegeken.

A PURSUIT-vizsgálatban a kórházból való távozás és a 30. napi kontroll között eltelt időben bekövetkezett vérzések és nem vérzések eseményeket gyűjtötték össze. Az ESPRIT-vizsgálatban a vérzések eseményeket 48 óra után, a nem vérzések eseményeket a 30. napon jelentették. Jóllehet mind a PURSUIT-, mind az ESPRIT-vizsgálatban a súlyos és enyhe vérzések gyakoriságát a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) vérzési kritériumok alapján kategorizálták, a PURSUIT adatokat 30 napon belül gyűjtötték össze, míg az ESPRIT adatokat a 48 órán belül vagy a kórházból való távozásig bekövetkezett eseményekre korlátozták, attól függően, hogy melyik volt előbb.

A nemkívánatos hatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Ezek abszolút bejelentési gyakoriságok, a placebo arányok figyelembe vétele nélkül. Egy adott mellékhatásnál, ha mind a PURSUIT-, mind az ESPRIT-vizsgálatból voltak adatok, a mellékhatás gyakoriságának meghatározásához a legmagasabb jelentett előfordulási gyakoriságot használták fel.

Megjegyzendő, hogy nem minden mellékhatás esetében állapították meg az okozati összefüggést.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Vérzés (súlyos és enyhe vérzések, köztük az arteria femoralison történt behatolás helyével, CABG-vel összefüggő, gyomor- és bélrendszeri, húgy-ivarszervi, retroperitonealis, intracranialis, haematemesis, haematuria, szájüregi/oropharyngealis, haemoglobin/haematocrit csökkenés és egyéb).
Nem gyakori	Thrombocytopenia.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Agyi ischaemia.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Szívmegeállás, kamrafibrilláció, kamrai tachycardia, pangásos szívelégtelenség, atrioventricularis blokk, pitvarfibrilláció.
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Shock, hypotonia, phlebitis.

A szívmegeállás, a pangásos szívelégtelenség, a pitvarfibrilláció, a hypotonia és a shock, melyek a PURSUIT-vizsgálatban gyakran jelentett események voltak, az alapbetegséggel összefüggő események voltak.

Az eptifibatid adásával összefüggésben nőtt a TIMI vizsgálati csoport kritériumai alapján definiált súlyos és enyhe vérzések gyakorisága. A javasolt terápiás adagokban, ahogy azt a közel 11 000 beteget vizsgáló PURSUIT-vizsgálatban alkalmazták, a vérzés volt a leggyakrabban észlelt szövődmény az eptifibatid-kezelés alatt. A leggyakoribb vérzéses szövődmények az invazív kardiológiai beavatkozásokkal voltak kapcsolatosak (koszorúér bypass graft műtéttel [CABG] kapcsolatban vagy az arteria femoralis katéterezés helyén jelentkeztek).

Enyhe vérzésnek minősült a PURSUIT-vizsgálatban a spontán macroscopos haematuria, a spontán haematemesis, a több mint 3 g/dl hemoglobinszint-csökkenéssel járó látható vérvesztés vagy a több mint 4 g/dl-es hemoglobinszint-csökkenés, látható vérzésforrás nélkül. Ebben a vizsgálatban az Integrilin-kezelés nagyon gyakori szövődménye volt az enyhe fokú vérzés ($> 1/10$ vagy 13,1% az Integrilin- vs. 7,6% a placebo-csoportban). A vérzéses események gyakoribbak voltak a PCI alatt egyidejűleg heparint is kapó betegeknél, ha az ACT meghaladta a 350 másodpercet (lásd 4.4 pont, Heparin adása).

A PURSUIT-vizsgálatban az intracranialis vérzést vagy a hemoglobin-koncentráció 5 g/dl-nél nagyobb arányú csökkenését minősítették súlyos vérzésnek. A súlyos vérzés szintén nagyon gyakori volt a PURSUIT-vizsgálatban, és gyakrabban tapasztalták az Integrilin-nel, mint a placebóval kezelt betegeknél ($\geq 1/10$ vagy 10,8% versus 9,3%), viszont ritkán fordult elő a vizsgálat elkezdését követő 30 napon belül CABG-re nem kerülő betegek túlnyomó többségénél. A CABG-n áteső betegek esetében az Integrilin nem növelte a vérzés gyakoriságát a placebo-t kapó betegekhez képest. A PCI-ben részesülő betegek alcsoportjában gyakran figyeltek meg súlyos vérzést, az Integrilin-nel kezelt betegek 9,7%-ánál, szemben a placebót kapott betegek 4,6%-ával.

A súlyos vagy életveszélyes vérzéses események gyakorisága az Integrilin-csoportban 1,9% volt, összehasonlítva a placebo-csoportban észlelt 1,1%-kal. Az Integrilin-kezelés következtében mérsékelten növekedett a transzfúzió iránti igény (11,8% versus 9,3% a placebo-csoportban).

Az eptifibatid-kezelés alatt észlelt változások az ismert farmakológiai hatás, azaz a vérlemezke aggregáció gátlásának eredményei. Ezért a vérzéssel összefüggő laboratóriumi paraméterek (pl. a vérzési idő) változásai gyakoriak és várhatóak. A májfunkciós értékekben (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalikus foszfatáz) és a vesefunkciós értékekben (szérum kreatinin, vér karbamid nitrogén) nem észleltek látható különbséget az eptifibatiddal és a placebóval kezelt betegek között.

Forgalomba kerülés utáni tapasztalatok

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Fatális kiementelű vérzés (többségük központi és perifériás idegrendszeri betegségekkel volt kapcsolatban: cerebrális vagy intracranialis vérzések); tüdővérzés, akut, súlyos thrombocytopenia, haematoma.
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Anaphylaxiás reakciók.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon ritka	Bőrkiütés, az alkalmazás helyén jelentkező rendellenességek, például urticaria.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az eptifibatid túladagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok rendkívül korlátozottak. A véletlen nagy bólus adagokkal, túladagolásként jelentett gyors infúzióval vagy nagy kumulatív dózissal összefüggő súlyos mellékhatásokra utaló jelek nem voltak. A PURSUIT vizsgálatban 9 olyan beteg volt, akik az ajánlott adagnál több mint kétszer nagyobb bólus és/vagy infúzió adagot kaptak, vagy akiknél a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy túladagolást szenvedtek. Ezeknél a betegnél nem jelentkezett túlzott mértékű vérzés, bár egy, CABG műtéten átesett beteg esetében mérsékelt vérzést jelentettek. Egyetlen betegnél sem alakult ki intracranialis vérzés.

Elméletileg az eptifibatid túladagolása vérzést eredményezhet. Mivel a felezési ideje rövid és a clearance-e gyors, az eptifibatid hatása leállítható az infúzió leállításával. Így, bár az eptifibatid dializálható, a dialysis szükségessége nem valószínű.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek (thrombocytá-aggregációgátlók, kivéve heparin), ATC kód: B01A C16

Hatásmechanizmus

Az eptifibatid egy hat aminosavat, köztük egy cisztein-amidot és egy merkaptopropionil (dezamino-ciszteinil) gyököt tartalmazó szintetikus heptapeptid, a thrombocytá aggregáció gátlója és az RGD (arginin-glicin-aszpartát)-mimetikumok csoportjába tartozik.

Az eptifibatid a fibrinogén, a von Willebrand faktor és egyéb adhéziós ligandok glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptorokhoz történő kötődésének megakadályozásával reverzibilisen gátolja a thrombocytá aggregációt.

Farmakodinámiás hatások

Az eptifibatid a thrombocytá aggregációt dózis- és koncentráció-függő módon gátolja, ahogy azt *ex vivo* thrombocytá aggregációval adenozin-difoszfát (ADP) és egyéb, thrombocytá aggregációt indukáló agonisták segítségével kimutatták. Az eptifibatid hatása a 180 mikrogramm/ttkg-os bólus adása után azonnal megfigyelhető. Ha ezt követően 2,0 mikrogramm/ttkg/perc-es folyamatos infúziót adtak, fiziológiás kalcium koncentráció mellett a betegek több mint 80%-ánál > 80%-ban gátolta az ADP-vel kiváltott *ex vivo* thrombocytá aggregációt.

A thrombocytá gátlás gyorsan megszűnt, és a thrombocytáfunkció visszatért a kiindulási értékhez (> 50%-os thrombocytá aggregáció) a 2,0 mikrogramm/ttkg/perc-es folyamatos infúzió leállítását követően 4 órával. Instabil anginában és non-Q myocardialis infarktusban szenvedő betegeknél fiziológiás kalcium koncentrációknál (D-fenilalanin-L-propil-L-arginin klórmetil keton antikoaguláns) mért, ADP-vel indukált *ex vivo* thrombocytá aggregáció koncentráció-függő gátlást mutatott, ahol az IC₅₀ (50%-os gátlókoncentráció) körülbelül 550 ng/ml, az IC₈₀ (80%-os gátlókoncentráció) pedig 1100 ng/ml volt.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a thrombocytá gátlásra vonatkozóan. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) a 2 mikrogramm/ttkg/perc dózis alkalmazását követő 24. órában 100%-os gátlást értek el. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), akik 1 mikrogramm/ttkg/perc dózist kaptak, a 24. órában 80%-os gátlást értek el a betegek több, mint 80%-ánál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

PURSUIT-vizsgálat

Az instabil anginával (UA)/non-Q myocardialis infarktussal (NQMI) kapcsolatos pivotális vizsgálat volt a PURSUIT. A vizsgálatot 726 centrumban, 27 országban végezték, kettős vak, randomizált, placebo kontrollos volt és 10.948 UA-ban vagy NQMI-ban szenvedő beteget vontak be. A betegeket csak akkor lehetett bevonni, ha ≥10 perces nyugalmi szívizom ischémiájuk volt az elmúlt 24 óra során és:

- ST-szakasz eltérésük volt: 30 percnél rövidebb ideig észlelhető ST depresszió > 0,5 mm, vagy perzisztáló, 0,5 mm-nél nagyobb ST eleváció, ami reperfüziós kezelést vagy thrombolitikus kezelést nem tett szükségessé, T hullám inverzió (> 1 mm),
- vagy emelkedett volt a CK-MB.

A betegek randomszerűen placebót, vagy eptifibatidet kaptak, az eptifibatid adagja 180 mikrogramm/ttkg bólust követően 2,0 mikrogramm/ttkg/perc infúzióban (180/2,0), vagy 180 mikrogramm/ttkg bólust követően 1,3 mikrogramm/ttkg/perc infúzió (180/1,3) volt. Az infúzió adását a kórházból történő elbocsátásig, a koszorúér artériás bypass graft műtéti (CABG) vagy akár 72 óráig adták, attól függően, hogy melyik következett be előbb. Ha PCI-t végeztek, az eptifibatid infúziót folytatták a beavatkozás után 24 órán át, és így az infúzió maximális időtartama 96 óra lehetett.

A 180/1,3 vizsgálati kart a protokollban előírt időközi elemzés után megszüntették, ugyanis kiderült, hogy a két aktív szerrel kezelt betegcsoportban nagyjából azonos a vérzés gyakorisága.

A betegeket a vizsgálati központban szokványos klinikai előírásoknak megfelelően kezelték, ennek megfelelően központonként és országonként különbözött az angiographia, a PCI és a CABG gyakorisága. A PURSUIT résztvevőinek 13%-át kezelték PCI-vel az eptifibatid infúzió ideje alatt; e betegek mintegy felének koszorúereibe stenteket helyeztek be, 87%-uk gyógyszeres kezelésben részesült (nem végeztek PCI-t az eptifibatid infúzió ideje alatt).

A betegek túlnyomó többsége (naponta egyszer 75-325 mg) acetilszalicilsavat is kapott. A kezelőorvos belátása szerint frakcionálatlan heparint is alkalmaztak, rendszerint 5000 E intravénás bolusban, majd 1000 E/óra folyamatos infúzióban. A heparin kezeléssel 50-70 másodperc közé

igyekeztek beállítani az aktivált parciális thromboplastin időt. A randomizálást követő 72 órán belül összesen 1250 betegnél végeztek PCI-t, és ezekben az esetekben az intravénás frakcionálatlan heparinnal az aktivált alvadási időt (ACT) 300-350 másodperc között tartották.

A vizsgálat elsődleges végpontja a bármilyen okból vagy újabb myocardialis infarktusból (MI) származó halál volt a randomizálást követő 30 napon belül (az értékelést egy Klinikai Esemény Bizottság [Clinical Events Committee; CEC] végezte, amely előtt a beteg besorolása nem volt ismert). A MI komponensnek a meghatározás szerint tünetmentesnek kellett lennie, és CK-MB enzim emelkedéssel vagy új Q hullám megjelenésével kellett járnia.

A placebóval összehasonlítva a 180/2,0 adagban adott eptifibatid szignifikánsan csökkentette az elsődleges végponti események gyakoriságát (1. táblázat): ez 1000 kezelt beteg esetében 15 esemény megelőzését jelenti.

1. táblázat Halálozási incidenciá/CEC által MI-nak ítélt esemény incidenciája („randomizáció szerint kezelt” populáció)			
Idő	Placebo	Eptifibatid	p-érték
30 nap	743/4,697 (15,8%)	667/4,680 (14,3%)	0,034 ^a
a: placebo és eptifibatid közötti különbség Pearson-féle khi-négyzet tesztje.			

Az elsődleges végpontra vonatkozó eredmények elsősorban a myocardialis infarctus előfordulásának tulajdoníthatók. A végponti események gyakoriságának csökkenése az eptifibatidet kapó betegeknél már a kezelés elején (az első 72 - 96 órában) észlelhető volt és ez a csökkenés 6 hónapon át fennmaradt, a mortalitásra kifejtett bármilyen jelentős hatás nélkül.

Az eptifibatid kezelés azon betegek számára a legelőnyösebb, akik esetében a heveny anginás panaszok jelentkezését követő 3 - 4 napos időszakban jelentős a myocardialis infarctus kialakulásának veszélye.

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a következő kockázati tényezőfennállása esetén nagyobb a cardiovascularis szövődmények gyakorisága:

- életkor
- tachycardia vagy hypertonia
- perzisztáló vagy ismétlődő angina pectoris
- kifejezett EKG-elváltozások (különösen az ST-szakasz rendellenességei)
- a myocardialis enzimek és markerek (pl. CK-MB, troponinok, stb.) aktivitásának fokozódása, valamint
- szívelégtelenség.

A PURSUIT-vizsgálatot olyan időszakban végezték, amikor az akut coronaria-szindrómák standard kezelése a thrombocytá ADP-receptor (P2Y₁₂) antagonisták alkalmazását és a coronaria stentek rutinszerű használatát illetően eltért a jelenlegitől.

ESPRIT-vizsgálat

Az ESPRIT (a thrombocytá IIb/IIIa receptor fokozott szupressziója eptifibatid kezeléssel) egy kettős vak, randomizált, placebo kontrollos vizsgálat volt (n = 2064) intracoronariás stenteléssel végzett nem sürgős PCI-re kerülő betegek körében.

Minden beteg a rutin standard kezelést kapta, valamint randomszerűen vagy placebót vagy eptifibatidet (2 bólus adag 180 mikrogramm/ttkg-mal és folyamatos infúzió a kórházból történő távozásig vagy maximum 18 - 24 óráig).

Az első bólust és az infúziót szimultán kezdték el, közvetlenül a PCI beavatkozás előtt, és a második bólus 10 perccel az első után következett. Az infúzió sebessége 2,0 mikrogramm/ttkg/perc volt azoknál a betegeknek, akiknek a szérum kreatininszintje ≤ 175 mikromol/l volt, és 1,0 mikrogramm/ttkg/perc azoknál, akiknek a szérum kreatininértéke 175 mikromol/l és 350 mikromol/l között volt.

A vizsgálat eptifibatid szárnyában gyakorlatilag az összes beteg kapott acetilszalicilsavat (99,7%), és 98,1%-uk kapott valamilyen tienopiridint (95,4%-ban klopidoogrel, és 2,7%-ban tiklopidin) A PCI napján, a katéterezés előtt a betegek 53,2%-a kapott valamilyen tienopiridint (klopidoogrel 52,7% tiklopidin 0,5%) – általában telítő dózisként (300 mg-ot vagy többet). A placebo szárny ezzel összehasonlítható volt (acetilszalicilsav 99,7%, klopidoogrel 95,9%, tiklopidin 2,6%).

Az ESPRIT-vizsgálatban a heparint a PCI alatt egyszerűsített módszerrel adták, ami egy 60 egység/ttkg kezdő bólusból állt, és a cél ACT 200 -300 másodperc volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a halál (H), MI, sürgős stentelt ér revascularisatio (UTVR) és a GP IIb/IIIa inhibitorral végzett életmentő akut antithrombotikus kezelés (RT) volt a besorolást követő 48 órán belül.

A MI meghatározása a CK-MB központi laboratóriumi kritériumai alapján történt. Ehhez a diagnózishoz a PCI beavatkozást követő 24 órán belül a CK-MB értékeknek legalább kétszer kellett meghaladniuk a normál felső határának háromszorosát, így a CEC jóváhagyása nem volt szükséges. A MI-t a vizsgálati jelentés CEC általi jóváhagyását követően is lehetett jelenteni.

Az elsődleges végpontelemzés [a halál, MI, a sürgős stentelt ér revascularisatio (UTVR) és a thrombolitikus segítség (TBO) négyes összetétele 48 óránál] az eptifibatid csoportban 37%-os relatív és 3,9%-os abszolút csökkenést mutatott (6,6% esemény szemben a 10,5%-kal, $p = 0,0015$). Az elsődleges végpontra vonatkozó eredmények főként az enzimatis - a PCI után a szívenzimek korai emelkedésével meghatározott - MI előfordulásában észlelt csökkenésnek tulajdoníthatók (a 92 MI-ból 80 a placebo csoportban, az 56 MI-ból pedig 47 az eptifibatid csoportban). Az ilyen enzimatis MI klinikai jelentősége még ellentmondásos.

Hasonló eredményeket kaptak a 30. napon értékelt másodlagos végpontokon; a halál, MI és UTVR hármas összetétele, valamint a halál és az MI még jelentősebb kombinációja.

A végponti események gyakoriságának csökkenése az eptifibatidet kapó betegeknek a kezelés korai szakaszában jelentkezett. Ezt követően további javulás 1 évig nem volt.

A vérzési idő megnyúlása

Az eptifibatid intravénás bólusban és infúzióban történő adás a vérzési idő 5-szörös megnyúlását okozza. A megnyúlás gyorsan normalizálódik az infúzió leállítását követően, és a vérzési idő körülbelül 6 (2-8) óra alatt tér vissza a kiindulási értékre. Ha monoterápiaként adják, az eptifibatidnek nincs mérhető hatása a prothrombin időre (PT) vagy az aktivált parciális thromboplastin időre (aPPT).

EARLY ACS vizsgálat

Az EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome [korai glikoprotein IIb/IIIa gátlás nem-ST elevációs akut coronaria szindrómában]) vizsgálat az eptifibatid korai, rutinszerű alkalmazását hasonlította össze placebóval (eptifibatid késleltetett, átmeneti alkalmazásával kísérve a szívkatéteres laborban), antithrombotikus kezeléssel (acetilszalicilsav, nem frakcionált heparin, bivalirudin, fondaparinux vagy alacsony molekulatömegű heparin) kombinálva, nagy kockázatú NSTEMI ACS betegeknek. A vizsgálati gyógyszer 12-96 órás alkalmazását követően invazív stratégiát terveztek további kezelés céljából. A betegek végül kaphattak konzervatív gyógyszeres kezelést, kerülhettek koszorúér bypass graft műtétre (CABG) vagy percután coronaria intervencióra (PCI). Az EU-ban jóváhagyott adagolástól eltérően, a vizsgálatban a vizsgálati gyógyszert kétszeri bólusban alkalmazták (10 perces időeltéréssel) az infúzió előtt.

Ezen nagy kockázatú, optimálisan kezelt NSTEMI ACS populációban, akiket invazív stratégia szerint kezeltek, a korai rutinszerű eptifibatid-kezelés nem eredményezte 96 órán belül a halálozási arányból,

myocardialis infarctusból (MI), sürgős revaszkularizációt igénylő visszatérő ischaemiából (RI-UR) és a thrombolitikus segítségéből (TBO - thrombolytic bail-out) álló elsődleges kompozit végpont statisztikailag szignifikáns csökkenését, összevetve a késleltetett, átmeneti eptifibatid adagolással (9,3% a korai eptifibatid-csoportban vs 10,0% a késleltetett, átmeneti eptifibatid adagolás mellett; esélyhányados = 0,920; 95%-os CI = 0,802-1,055; p = 0,234). A GUSTO-skála szerinti súlyos/életet veszélyeztető vérzés nem volt gyakori, és hasonló volt mindkét kezelési csoportban (0,8%). A GUSTO-skála szerinti közepesen súlyos vagy súlyos/életveszélyes vérzés szignifikánsan gyakrabban fordult elő korai rutin eptifibatid alkalmazás esetén (7,4% vs 5,0% a késleltetett, átmeneti eptifibatid adagolás mellett; p < 0,001). Hasonló különbséget figyeltek meg a TIMI-skála szerinti súlyos vérzés vonatkozásában (118 [2,5%] korai rutinszerű kezelés vs 83 [1,8%] a késleltetett, átmeneti alkalmazás esetén; p = 0,016).

Az eptifibatid korai rutinszerű alkalmazása nem mutatott statisztikailag szignifikáns előnyt sem a konzervatív gyógyszeres kezelésben részesülő betegek alcsoportjában, sem a PCI-re vagy CABG-re kerülő betegek invazív beavatkozás előtti gyógyszeres kezelési periódusa alatt.

Az EARLY ACS vizsgálat egy post hoc analízisében a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazott dóziscsökkentés haszon/kockázat aránya nem egyértelmű. Az elsődleges végpont eseményráta 11,9% volt azoknál a betegeknél, akik csökkentett dózist (1 mikrogramm/ttkg/perc) kaptak, szemben azoknál a betegeknél megfigyelt 11,2%-kal, akik a szokásos dózist (2 mikrogramm/ttkg/perc) kapták, miközben az eptifibatidet a korai rutinszerű módon alkalmazták (p = 0,81). Késleltetett átmeneti eptifibatid adagolás mellett az eseményráta 10% volt azoknál a betegeknél, akik csökkentett dózist kaptak, szemben a szokásos dózisban részesült betegeknél észlelt 11,5%-kal (p = 0,61). TIMI-skála szerinti súlyos vérzés a csökkentett dózist (1 mikrogramm/ttkg/perc) kapó betegek 2,7%-ánál fordult elő, szemben a standard dózist (2 mikrogramm/ttkg/perc) kapó betegeknél megfigyelt 4,2%-kal, miközben az eptifibatidet a korai rutinszerű módon alkalmazták (p = 0,36). Az eptifibatid késleltetett átmeneti alkalmazás esetén a TIMI-skála szerinti súlyos események gyakorisága 1,4% vs 2,0% volt a csökkentett illetve a szokásos dózist kapó betegeknél (p = 0,54). Nem figyeltek meg érdemi eltéréseket a súlyos vérzéses események előfordulásában a GUSTO skála alkalmazása esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az eptifibatid farmakokinetikája lineáris és a dózissal arányos a 90-250 mikrogramm/ttkg bólus adagok, és 0,5-3,0 mikrogramm/ttkg/perc infúziós sebesség esetén. 2,0 mikrogramm/ttkg/perc infúzió esetén az egyensúlyi plazma eptifibatid koncentrációk 1,5-2,2 mikrogramm/ml között vannak coronaria betegeknél. Ezek a plazma koncentrációk gyorsan kialakulnak, ha az infúziót 180 mikrogramm/ttkg-os bólus előzi meg. Az eptifibatid 25%-ban kötődik az emberi fehérjékhez. Ugyanebben a populációban a plazma felezési ideje körülbelül 2,5 óra, a plazma clearance 55-80 ml/ttkg/óra és a megoszlási térfogat körülbelül 185-260 ml/ttkg.

Egészséges önkéntesekben a teljes clearance 50%-áért a renális kiválasztás felelt, és a beadott mennyiség körülbelül 50%-a ürült ki változatlan formában. Közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) az eptifibatid-clearance kb. 50%-kal csökken, és az egyensúlyi plazmaszintek mintegy megkétszereződnek.

Szabályszerű farmakokinetikai interakciós vizsgálatot nem végeztek. Azonban egy populációs farmakokinetikai vizsgálatokban nem találtak arra utaló bizonyítékot, hogy farmakokinetikai kölcsönhatás lenne az eptifibatid és a következő, egyidejűleg adott gyógyszerek között: amlodipine, atenolol, atropin, kaptopril, kefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furoszemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrátok, nifedipin, és warfarin.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az eptifibatiddal végzett toxikológiai vizsgálatok során a következő vizsgálatokat végezték: egyszeri és ismételt dózissú vizsgálatok patkányokon, nyulakon és majmokon, reprodukciós vizsgálatok

patkányokon és nyulakon, *in vitro* és *in vivo* genetikai toxicitási vizsgálatok, irritációs, túlérzékenységi és antigenitási vizsgálatok. Az ilyen farmakológiai profillal rendelkező gyógyszerek esetében váratlan toxikus hatást nem észleltek, és az eredmények előre mutatták azt a klinikai tapasztalatot, hogy a legfontosabb mellékhatás a vérzés. Az eptifibatid esetében genotoxikus hatást nem figyeltek meg.

A fejlődési rendellenességek vizsgálatára az eptifibatide-t folyamatos infúzióban adták vemhes patkányoknak napi 72 mg/ttkg/nap-ig terjedő összdózisban (ez körülbelül négyszerese az ajánlott, testfelszínre számított maximális emberi napi dózisnak), és vemhes nyulaknak napi 36 mg/ttkg/nap-ig terjedő összdózisban (ez körülbelül négyszerese az ajánlott, testfelszínre számított maximális emberi napi dózisnak). Ezek a vizsgálatok az eptifibatide termékenységet vagy a magzatot károsító hatását nem mutatták ki. Olyan állatfajokban végzett reprodukciós vizsgálatok, amelyekben az eptifibatide farmakokinetikája az emberéhez hasonló, nem állnak rendelkezésre. Ezért ezek a vizsgálatok nem alkalmasak arra, hogy az eptifibatide reprodukciós funkciókra kifejtett toxicitását értékeljék (lásd 4.6 pontban).

Az eptifibatide rákkeltő hatását hosszú időtartamú vizsgálatokban nem értékelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát
Nátrium-hidroxid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az INTEGRILIN inkompatibilis furoszemiddel.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 db. 10 ml-es, I. típusú üvegből készült injekciós üveg, butil- gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A fizikai és kémiai kompatibilitási vizsgálatok azt mutatják, hogy az INTEGRILIN közös infúziós szereléken keresztül adható atropin szulfáttal, dobutaminnal, heparinnal, lidokainnal, meperidinnel, metoprolollal, midazolammal, morfínnal, nitroglicerinnel, szöveti plazminogén aktivátorral, vagy verapamillal. Az INTEGRILIN kompatibilis 0,9%-os nátrium-klorid infúzióval és 5%-os glükózzal Normosol R-ben, kálium-kloriddal vagy anélkül. Összetételének részleteit illetően kérjük, olvassa el a Normosol R alkalmazási előírását.

Felhasználás előtt az injekciós üveg tartalmát ellenőrizni kell. Nem használható fel, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződött. Az alkalmazás alatt az INTEGRILIN oldatot nem kell fénytől védeni.

A felbontás után fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/99/109/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999.július.01.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009.július.09.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>.) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Glaxo Operations UK Ltd.
(Trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham
DL12 8DT
Nagy-Britannia

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**FALTKARTON****1. A GYÓGYSZER NEVE**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml oldatos infúzió
eptifibatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldatos infúzió 0,75 mg eptifibatidet tartalmaz milliliterenként.

Egy 100 ml-es injekciós üveg 75 mg eptifibatidet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsav-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 db 100 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ellenőrizze az injekciós üveg tartalmát. Ne használja fel, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződött.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A felbontás után fel nem használt maradékot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/109/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

INTEGRILIN 0,75 mg/ml oldatos infúzió
eptifibatid

Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 db 100 ml-es injekciós üveg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**FALTKARTON****1. A GYÓGYSZER NEVE**

INTEGRILIN 2 mg/ml oldatos injekció
eptifibatid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldatos injekció 2 mg eptifibatidet tartalmaz milliliterenként.

Egy 10 ml-es injekciós üveg 20 mg eptifibatidet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Citromsav-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db 10 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ellenőrizze az injekciós üveg tartalmát. Ne használja fel, ha részecskék vagy elszíneződés látható.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A felbontás után fel nem használt maradékot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/109/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

INTEGRILIN 2 mg/ml oldatos injekció
eptifibatid

Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 db 10 ml-es injekciós üveg

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Integrilin 0,75 mg/ml oldatos infúzió eptifibatid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a kórházi gyógyszerészhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Integrilin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Integrilin alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Integrilin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Integrilin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Integrilin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Integrilin egy vérlemezkeaggregáció-gátló. Ez azt jelenti, hogy segít megelőzni a véralvadékok kialakulását.

Olyan felnőtteknél alkalmazzák, akiknél súlyos koszorúér-elégtelenség jelentkezik, amit a közelmúltban, spontán kialakult mellkasi fájdalomként határoznak meg, melyhez kóros elektrokardiogram vagy biológiai eltérések társulnak. Rendszerint acetilszalicilsavval és nem frakcionált heparinnal együtt adagolják.

2. Tudnivalók az Integrilin alkalmazása előtt

Nem kaphat Integrilin-t:

- ha allergiás az eptifibatidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a közelmúltban a gyomorból, belekből, hólyagból vagy egyéb szervekből származó vérzése volt, ha például vért látott a székletében vagy vizeletében (a menstruációs vérzést kivéve) az elmúlt 30 napban.
- ha Önnél szélütése volt az elmúlt 30 napban, vagy vérzéssel szelütése volt bármikor (győződjön meg róla, hogy kezelőorvosa tisztában van azzal, hogy Önnél valaha volt szelütése).
- ha Önnél agydaganata volt, vagy olyan betegségben szenved, amely érinti az agy körüli ereket.
- ha Önnél nagyobb műtete vagy súlyos sérülése volt az elmúlt 6 hétben.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban vérzési problémája volt.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban véralvadási zavara vagy alacsony vérlemezke száma volt.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban súlyos hipertóniája (magasvérnyomás-betegsége) volt.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban súlyos vese- vagy májproblémái voltak.
- ha Önt már kezelték olyan típusú gyógyszerrel, mint az Integrilin.

Kérjük, mondja el kezelőorvosának, ha Önnél ezek közül az állapotok közül bármelyik előfordult. Ha bármilyen kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az Integrilin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- Az Integrilin csak felnőtt, kórházban fekvő betegek kezelésére javasolt, kardiológiai intenzív részlegen.
- Az Integrilin nem alkalmazható gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél.
- Az Integrilin-kezelés előtt és alatt az Öntől vett vérmintákat ellenőrizni fogják, mint biztonsági intézkedés a váratlan vérzés lehetőségének korlátozására.
- Az Integrilin alkalmazása idején gondosan ellenőrizni fogják Önt, hogy szokatlan vagy váratlan vérzések jelei tapasztalhatók-e.

Egyéb gyógyszerek és az Integrilin

A más gyógyszerekkel lehetséges kölcsönhatások elkerülése érdekében feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez különösen a következőkre vonatkozik:

- vérhígítók (orális véralvadásgátlók, vagyis antikoagulánsok) vagy
- a vérrögzépződést gátló gyógyszerek, köztük a warfarin, dipiridamol, tiklopidin, acetilszalicilsav (kivéve azokat, amelyeket az Integrilin-kezelés részeként kap).

Terhesség és szoptatás

Az Integrilin alkalmazása terhesség alatt általában nem ajánlott. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a terhesség alatti Integrilin-kezelés Ön számára várható előnyét, összevetve a gyermeke számára várható kockázattal.

Ha Ön gyermeket szoptat, a kezelés időtartamára a szoptatást fel kell függeszteni.

3. Hogyan kell alkalmazni az Integrilin-t?

Az Integrilin-t a vénájába fogja kapni, közvetlen injekció, majd ezt követő (csepp) infúzió formájában. Az Önnel adott adag az Ön testtömegén alapul. A javasolt adag 180 mikrogramm/kg bolusban (gyors intravénás injekcióban), amit 2 mikrogramm/kg/perc sebességű (csepp) infúzió követ legfeljebb 72 órán át. Ha Önnél vesebetegsége van, az infúzió adagját 1 mikrogramm/kg/perc-re csökkenthetik.

Ha Önnél perkután koszorúér-beavatkozást (PCI) végeznek az Integrilin-kezelés alatt, az intravénás oldatot 96 órán át kaphatja.

Önnel acetilszalicilsavat és heparint is kell kapnia (ha az Ön esetében nem ellenjavallottak).

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek 10 betegből több mint 1 esetében jelentkezhetnek

- kisebb vagy nagyobb vérzések (pl. a vizeletben, székletben vagy hányadékban jelentkező vér, vagy sebészeti beavatkozásnál jelentkező vérzés).
- vérszegénység (a vörös vértestek számának csökkenése).

Gyakori mellékhatások

Ezek 10 betegből legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek

- vénagyulladás.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek 100 betegből legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek

- a vérlemezék (a véralváshoz fontos alakos elemek) számának csökkenése.
- az agyi vérkeringés csökkenése.

Nagyon ritka mellékhatások

Ezek 10 000 betegből legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek

- súlyos vérzés (pl. vérzés a hasüregben vagy az agyban és tüdővérzés).
- halált okozó vérzés.
- a vérlemezék (a véralváshoz fontos alakos elemek) számának súlyos mértékű csökkenése.
- bőrkiütés (pl. csalánkiütés).
- hirtelen jelentkező súlyos allergiás reakció.

Ha bármilyen jeleit észleli a vérzésnek, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Nagyon ritkán súlyos és végzetes kimenetelű vérzés alakult ki. Biztonsági intézkedések - beleértve vérenek ellenőrzését és az egészségügyi szakemberek által végzett gondos ellenőrzést - megelőzik ezek előfordulását.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció vagy csalánkiütés jelentkezik, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az ilyen típusú kezelést igénylő betegekben esetlegesen előforduló egyéb események közé tartoznak olyanok, amelyek az alapbetegséggel állnak összefüggésben, mint például a gyors vagy szabálytalan szívverés, az alacsony vérnyomás, a sokk vagy a szívmegállás.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Integrilin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó. Azonban az alkalmazás alatt az Integrilin-t nem kell fénytől védeni.

Felhasználás előtt az injekciós üveg tartalmát ellenőrizni kell.

Az Integrilin nem használható fel, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződött.

A felbontás után fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg a kórházi gyógyszerészt, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Integrilin?

- A hatóanyag az eptifibatid. Az oldatos infúzió 0,75 mg eptifibatidet tartalmaz milliliterenként. Egy 100 ml-es injekciós üveg oldatos infúzió 75 mg eptifibatidet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen az Integrilin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Integrilin oldatos infúzió: 100 ml-es injekciós üveg, csomagonként egy injekciós üveg.

A tiszta, színtelen oldatot 100 ml-es injekciós üveg tartalmazza, amely butil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal van lezárva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Glaxo Operations UK Ltd., (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham, DL12 8DT, Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (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
repcia.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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Integrilin 2 mg/ml oldatos injekció eptifibatid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a kórházi gyógyszerészhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Integrilin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Integrilin alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Integrilin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Integrilin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Integrilin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Integrilin egy vérlemezkeaggregáció-gátló. Ez azt jelenti, hogy segít megelőzni a véralvadékok kialakulását.

Olyan felnőtteknél alkalmazzák, akiknél súlyos koszorúér-elégtelenség jelentkezik, amit a közelmúltban, spontán kialakult mellkasi fájdalomként határoznak meg, melyhez kóros elektrokardiogram vagy biológiai eltérések társulnak. Rendszerint acetilszalicilsavval és nem frakcionált heparinnal együtt adagolják.

2. Tudnivalók az Integrilin alkalmazása előtt

Nem kaphat Integrilin-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) az eptifibatidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a közelmúltban a gyomorból, belekből, hólyagból vagy egyéb szervekből származó vérzése volt, ha például vért látott a székletében vagy vizeletében (a menstruációs vérzést kivéve) az elmúlt 30 napban.
- ha Önnél szélütése volt az elmúlt 30 napban, vagy vérzéssel szélütése volt bármikor (győződjön meg róla, hogy kezelőorvosa tisztában van azzal, hogy Önnél valaha volt szélütése).
- ha Önnél agydaganata volt, vagy olyan betegségben szenved, amely érinti az agy körüli ereket.
- ha Önnél nagyobb műtete vagy súlyos sérülése volt az elmúlt 6 hétben.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban vérzési problémája volt.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban véralvadási zavara vagy alacsony vérlemezke száma volt.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban súlyos hipertóniája (magasvérnyomás-betegsége) volt.
- ha Önnél jelenleg vagy korábban súlyos vese- vagy májproblémái voltak.
- ha Önt már kezelték olyan típusú gyógyszerrel, mint az Integrilin.

Kérjük, mondja el kezelőorvosának, ha Önnél ezek közül az állapotok közül bármelyik előfordult. Ha bármilyen kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az Integrilin fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- Az Integrilin csak felnőtt, kórházban fekvő betegek kezelésére javasolt, kardiológiai intenzív részlegen.
- Az Integrilin nem alkalmazható gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél.
- Az Integrilin-kezelés előtt és alatt az Öntől vett vérmintákat ellenőrizni fogják, mint biztonsági intézkedés a váratlan vérzés lehetőségének korlátozására.
- Az Integrilin alkalmazása idején gondosan ellenőrizni fogják Önt, hogy szokatlan vagy váratlan vérzések jelei tapasztalhatók-e.

Egyéb gyógyszerek és az Integrilin

A más gyógyszerekkel lehetséges kölcsönhatások elkerülése érdekében feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a kórházi gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez különösen a következőkre vonatkozik:

- vérhígítók (orális vérálvadásgátlók, vagyis antikoagulánsok) vagy
- a vérrögképződést gátló gyógyszerek, köztük a warfarin, dipiridamol, tiklopidin, acetilszalicilsav (kivéve azokat, amelyeket az Integrilin-kezelés részeként kap).

Terhesség és szoptatás

Az Integrilin alkalmazása terhesség alatt általában nem ajánlott. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a terhesség alatti Integrilin-kezelés Ön számára várható előnyét, összevetve a gyermeke számára várható kockázattal.

Ha Ön gyermeket szoptat, a kezelés időtartamára a szoptatást fel kell függeszteni.

3. Hogyan kell alkalmazni az Integrilin-t?

Az Integrilin-t a vénájába fogja kapni, közvetlen injekció, majd ezt követő (csepp) infúzió formájában. Az Önnel adott adag az Ön testtömegén alapul. A javasolt adag 180 mikrogramm/kg bolusban (gyors intravénás injekcióban), amit 2 mikrogramm/kg/perc sebességű (csepp) infúzió követ legfeljebb 72 órán át. Ha Önnél vesebetegsége van, az infúzió adagját 1 mikrogramm/kg/percre csökkenthetik.

Ha Önnél perkután koszorúér-beavatkozást (PCI) végeznek az Integrilin-kezelés alatt, az intravénás oldatot 96 órán át kaphatja.

Önnel acetilszalicilsavat és heparint is kell kapnia (ha az Ön esetében nem ellenjavallottak).

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek 10 betegből több mint 1 esetében jelentkezhetnek

- kisebb vagy nagyobb vérzések (pl. a vizeletben, székletben vagy hányadékban jelentkező vér, vagy sebészeti beavatkozásnál jelentkező vérzés).
- vérszegénység (a vörös vértestek számának csökkenése).

Gyakori mellékhatások

Ezek 10 betegből legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek

- vénagyulladás.

Nem gyakori mellékhatások

Ezek 100 betegből legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek

- a vérlemezék (a véralváadáshoz fontos alakos elemek) számának csökkenése.
- az agyi vérkeringés csökkenése.

Nagyon ritka mellékhatások

Ezek 10000 betegből legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek

- súlyos vérzés (pl. vérzés a hasüregben vagy az agyban, és tüdővérzés).
- halált okozó vérzés.
- a vérlemezék (a véralváadáshoz fontos alakos elemek) számának súlyos mértékű csökkenése.
- bőrkiütés (pl. csalánkiütés).
- hirtelen jelentkező súlyos allergiás reakció.

Ha bármilyen jeleit észleli a vérzésnek, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Nagyon ritkán súlyos és végzetes kimenetelű vérzés alakult ki. Biztonsági intézkedések - beleértve vérenek ellenőrzését és az egészségügyi szakemberek által végzett gondos ellenőrzést - megelőzik ezek előfordulását.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció vagy csalánkiütés jelentkezik, azonnal értesítse kezelőorvosát, a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az ilyen típusú kezelést igénylő betegekben esetlegesen előforduló egyéb események közé tartoznak olyanok, amelyek az alapbetegséggel állnak összefüggésben, mint például a gyors vagy szabálytalan szívverés, az alacsony vérnyomás, a sokk vagy a szívmegeállás.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát a kórházi gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Integrilin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti csomagolásban tárolandó. Azonban az alkalmazás alatt az Integrilin-t nem kell fénytől védeni.

Felhasználás előtt az injekciós üveg tartalmát ellenőrizni kell.

Az Integrilin nem használható fel, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződött.

A felbontás után fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg a kórházi gyógyszerészt, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk?

Mit tartalmaz az Integrilin?

- A hatóanyag az eptifibatid. Az oldatos injekció 2 mg eptifibatidet tartalmaz milliliterenként. Egy 10 ml-es injekciós üveg oldatos injekció 20 mg eptifibatidet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

Milyen az Integrilin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Integrilin oldatos injekció: 10 ml-es injekciós üveg, csomagonként egy injekciós üveg.

A tiszta, színtelen oldatot 10 ml-es injekciós üveg tartalmazza, amely butil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal van lezárva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Glaxo Operations UK Ltd., (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham, DL12 8DT, Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.