

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infusioonilahus

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 0,75 mg eptifibatiidi.

Üks viaal 100 ml infusioonilahusega sisaldab 75 mg eptifibatiidi.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

100 ml viaali kohta sisaldab 161 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Infusioonilahus

Selge, värvitu lahus

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

INTEGRILIN on ette nähtud kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappe ja fraktsioneerimata hepariiniga.

INTEGRILIN on näidustatud varase müokardi infarkti vältimiseks täiskasvanutel, kellel esineb ebastabiilne stenokardia või Q-sakita (*non-Q-wave*) müokardi infarkt, kui viimane rindkerevalu episood esines 24 tunni jooksul ja esinevad muutused elektrokardiogrammis (EKG) ja/või tõusnud kardiaalsete ensüümide aktiivsus.

INTEGRILIN-ravist saavad enam kasu patsiendid, kellel esineb müokardi infarkti tekkimise kõrge risk esimese 3...4 päeva jooksul pärast ägedate stenokardia sümptomite tekkimist, sh näiteks need patsiendid, kellele tõenäoliselt teostatakse varane PTKA (perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) (vt lõik 5.1).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Käesolev preparaat on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks. Seda peavad manustama spetsialistid, kellel on varasemaid kogemusi ägedate koronaarsündroomide ravis.

INTEGRILIN'i infusioonilahust tuleb kasutada koos INTEGRILIN'i süstelahusega.

Soovitav on hepariini samaaegne manustamine, välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud põhjustel, nagu näiteks hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenia esinemine anamneesis (vt „Hepariini manustamine“, lõik 4.4). INTEGRILIN on ette nähtud ka kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappega, sest see on osa ägedate koronaarsündroomide standardravist, välja arvatud juhul, kui atsetüülsalitsüülhape on vastunäidustatud.

### Annustamine

*Täiskasvanud ( $\geq 18$ -aastased), kellel esineb ebastabiilne stenokardia (UA) või Q-sakita müokardi infarkt (NQMI)*

Soovitav annus on intravenoosne boolus 180 mikrogrammi/kg, mida manustatakse võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist. Sellele järgneb pidev infusioon 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul koronaararteri šunteerimise (CABG – *coronary artery bypass graft*) või haiglast väljakirjutamiseni (kumb toimub varem). Kui eptifibatiidravi ajal tehakse perkutaanne koronaarne protseduur (PCI – *percutaneous coronary intervention*), jätkake infusiooni 20...24 tundi pärast PCI-d maksimaalse 96-tunnise ravi kestvuseni.

*Erakorraline või pool-plaaniline operatsioon*

Kui patsient vajab ravi ajal eptifibatiidiga erakorralist või kiiret südameoperatsiooni, lõpetage infusioon kohe. Kui patsient vajab pool-plaanilist operatsiooni, lõpetage eptifibatiidi infusioon sobival ajal, et anda aega trombotsüütide funktsiooni normaliseerumiseks.

*Maksakahjustus*

Kasutamise kogemused maksakahjustusega patsientidel on väga piiratud. Manustage ravimit ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidele, kellel võivad esineda koagulatsioonihäired (vt lõik 4.3, protrombiini aeg). Ravim on vastunäidustatud kliiniliselt väljendunud maksakahjustusega patsientidel.

*Neerukahjustus*

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens = 30...< 50 ml/min) patsientidele tuleb manustada intravenoosne boolusannus 180 mikrogrammi/kg, millele järgneb püsiinfusioon annuses 1,0 mikrogrammi/kg/min ülejäänud ravi kestel. See soovitus põhineb farmakodünaamilistel ja farmakokineetilistel andmetel. Kuid saadaolevad kliinilised kogemused ei kinnita, et see annuse modifitseerimine tooks kaasa ravist saadava kasu säilimise (vt lõik 5.1). Kasutamine raskema neerukahjustusega patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Lapsed*

Ravimit ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

### **4.3 Vastunäidustused**

INTEGRILIN'i ei tohi kasutada patsientide ravimiseks, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes
- anamneesis gastrointestinaalne, suur urogenitaalne või mingi muu aktiivne ebanormaalne verejooks viimase 30 ravipäeva jooksul
- anamneesis insult viimase 30 päeva jooksul või hemorraagiline insult ükskõik millal
- anamneesis teadaolev koljusisene haigus (kasvaja, arteriovenoosne malformatsioon, aneurüsm)
- suurem operatsioon või raske trauma viimase 6 nädala jooksul
- anamneesis hemorraagiline diatees
- trombotsütopeenia ( $< 100\ 000$  rakku/mm<sup>3</sup>)
- protrombiini aeg  $> 1,2$  korra kontrollajast suurem või INR = 2,0
- raske hüpertensioon (antihüpertensiivse raviga süstoolne vererõhk  $> 200$  mm Hg või diastoolne vererõhk  $> 110$  mm Hg)
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min) või sõltuvus neerudialüüsist
- kliiniliselt oluline maksakahjustus
- kaasnev või planeeritav muu parenteraalse glükoproteiin (GP) IIb/IIIa inhibiitori manustamine

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Verejooks

INTEGRILIN on antitrombootiline aine, mis toimib trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivalt; seetõttu tuleb patsienti ravi ajal hoolikalt verejooksu nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8). Naisssoost, eakatel ja väikese kehakaalu või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 30...< 50 ml/min) patsientidel võib esineda suurem verejooksu risk. Jälgige neid patsiente verejooksu suhtes hoolikalt.

Nagu näidati Early ACS uuringus, võib suurem verejooksu risk esineda ka neil patsientidel, kes saavad varakult INTEGRILIN'i (nt juba diagnoosimisel), võrreldes nendega, kes saavad seda vahetult enne PCI-d.

Erinevalt heakskiidetud näidustustest Euroopa Liidus, manustati kõikidele selles uuringus osalejatele enne infusiooni kahekordne boolusannus (vt lõik 5.1)

Verejooks on kõige tavalisem arteriaalse juurdepääsutee kohas patsientidel, kellele tehakse perkutaanseid arteriaalseid protseduure. Kõiki potentsiaalseid verejooksu kohti tuleb hoolikalt jälgida (nt kateetri paigalduskohti; arteriaalseid ja venoosseid punktsiooni- või süstekohti; gastrointestinaal- ja urogenitaaltrakti). Samuti tuleb mõelda teistele potentsiaalsetele verejooksu kohtadele nagu tsentraalne ja perifeerne närvisüsteem ning retroperitoneaalruum.

Kuna INTEGRILIN inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, tuleb olla ettevaatlik ravimi kasutamisel koos teiste ravimitega, mis mõjutavad hemostaasi, sh tiklopidiin, klopidogreel, trombolüütikumid, suukaudsed antikoagulandid, dekstraani lahused, adenosiin, sulfiinpirasoon, prostatsükliin, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või dipüridamool (vt lõik 4.5).

Puudub kogemus INTEGRILIN'i ja madalmolekulaarsete hepariinide kooskasutamise osas.

INTEGRILIN'i kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle jaoks trombolüütiline ravi on üldiselt näidustatud (nt äge transmuraalne müokardi infarkt uute patoloogiliste Q-sakkidega või ST-segmendi elevatsiooniga või Hisi kimbu vasaku sääre blokaadiga EKG-s) on piiratud. Seetõttu ei soovitata nende seisundite korral INTEGRILIN'i kasutada (vt lõik 4.5).

INTEGRILIN'i infusioon tuleb lõpetada koheselt, kui tekivad trombolüütilist ravi nõudvad asjaolud, kui patsiendile tuleb teha erakorraline koronaaršunteerimise operatsioon või patsient vajab intraaortaalselt balloonpumpa.

Kui tekib tõsine verejooks, mis ei ole surumise abil peatatav, tuleb otsekohe lõpetada INTEGRILIN'i ja samal ajal manustatava fraktsioneerimata hepariini infusioon.

### *Arteriaalsed protseduurid*

Ravi ajal eptifibatiidiga tõuseb oluliselt verejooksude sagedus, eriti reiearteri piirkonnas, kust viiakse sisse kateeter. Kontrollige, et punkteeritaks ainult reiearteri eesmine sein. Arteriaalse kanüüli võib eemaldada siis, kui vere hüübimine on muutunud normaalseks (nt kui aktiveeritud hüübivusaeg on alla 180 sekundi (tavaliselt 2...6 tundi pärast hepariini manustamise lõpetamist)). Pärast kanüüli eemaldamist tuleb läbi viia hemostaas ja seda hoolikalt jälgida.

### *Trombotsütopeenia ja GP IIb/IIIa inhibiitoritega seotud immunogeensus*

INTEGRILIN inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, kuid tõenäoliselt ei mõjuta trombotsüütide eluvõimelisust. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et trombotsütopeenia esinemissagedus oli madal ja sarnane eptifibatiidi ja platseeboga ravitud patsientidel. Turustamisjärgselt on eptifibatiidi manustamisel täheldatud trombotsütopeenia, sh akuutse sügava trombotsütopeenia esinemist (vt lõik 4.8).

Mehhanism, mille kaudu eptifibatiid võib tekitada kas immuun- ja/või mitte-immuunvahendatud trombotsütopeeniat, ei ole täielikult selge. Immuun-vahendatud mehhanismi poolt viitas eptifibatiid-ravi seostamine antikehade tekkega, mis tunnevad ära eptifibatiidi poolt haaratud GPIIb/IIIa retseptori. Trombotsütopeenia ilmnemist pärast esmast kokkupuudet GPIIb/IIIa inhibiitoriga võib seletada asjaoluga, et mõnedel inimestel ongi need anti kehad organismis algselt olemas.

Kuna nii korduv kokkupuude mistahes GP IIb/IIIa ligandi-mimeetilise ainega (nt abtsiksimab või eptifibatiid) kui ka GP IIb/IIIa inhibiitori esmakordne manustamine võib olla seotud immuun-vahendatud trombotsütopeenilise vastureaktsiooniga, on vajalik patsiendi jälgimine, st trombotsüütide arvu tuleb määrata enne ravi algust, 6 tunni jooksul pärast manustamist ja seejärel ravi ajal vähemalt kord päevas ning viivitamata ootamatu verejooksu kliiniliste tunnuste ilmnemisel.

Kui täheldatakse trombotsüütide arvu kroonilist vähenemist kuni  $< 100,000/\text{mm}^3$  või ägeda väljendunud trombotsütopeenia esinemist, tuleb koheselt lõpetada mistahes ravimi manustamine, millele teadaolevalt on või võiks olla trombotsütopeeniline toime, sh eptifibatiid, hepariin ja klopidooreel. Trombotsüütide ülekande vajadus tuleb igal üksikjuhul otsustada vastavalt kliinilise seisundi hinnangule.

INTEGRILIN'i kohta puuduvad andmed kasutamisest patsientidel, kellel on varem tekkinud immuun-vahendatud trombotsütopeenia teistest parenteraalsetest GP IIb/IIIa inhibiitoritest. Seetõttu ei soovitata eptifibatiidi manustada patsientidele, kellel on varem esinenud immuun-vahendatud trombotsütopeeniat GP IIb/IIIa inhibiitorite, sh eptifibatiidi, tõttu.

#### *Hepariini manustamine*

Hepariini manustamist soovitatakse juhul, kui ei ole vastunäidustusi (nt anamneesis hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenia).

UA/NQMI: Patsiendi jaoks, kes kaalub = 70 kg, soovitatakse 5000-ühikulist boolust, millele järgneb pidev intravenoosne infusioon 1000 ühikut/tunnis. Kui patsient kaalub  $< 70$  kg, soovitatakse boolust annuses 60 ühikut/kg, millele järgneb infusioon 12 ühikut/kg/tunnis. Aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT) tuleb jälgida, et hoida seda vahemikus 50 kuni 70 sekundit; aeg üle 70 sekundi võib tekitada suurenenud verejooksude riski.

Kui UA/NQMI korral tahetakse teha PCI-d, jälgige aktiveeritud hüübivusaega, hoides seda vahemikus 300...350 sekundit. Lõpetage hepariini manustamine, kui aktiveeritud hüübivusaeg ületab 300 sekundit; ärge manustage hepariini enne, kui see langeb alla 300 sekundi.

#### *Laboratoorse tegevuse jälgimine*

Enne INTEGRILIN'i infusiooni soovitatakse hemostaasi häirete kindlakstegemiseks teha järgmised laboratoorsed testid: protrombiini aeg (PT) ja aPTT, seerumi kreatiniini kontsentratsioon, trombotsüütide arv, hemoglobiini kontsentratsioon ja hematokrit. Hemoglobiini kontsentratsiooni, hematokriti ja trombotsüütide arvu tuleb samuti jälgida ravi esimese 6 tunni jooksul ja seejärel vähemalt kord päevas ravi ajal (või sagedamini, kui esineb oluline langus). Kui trombotsüütide arv langeb alla  $100\,000/\text{mm}^3$ , on vaja teha lisaanalüüse, et välistada pseudotrombotsütopeeniat. Lõpetage fraktsioneerimata hepariini manustamine. PCI patsientidel mõõtke ka aktiveeritud hüübivusaega.

#### *Naatrium*

See ravim sisaldab 100 ml viaali kohta 161 mg naatriumi, mis vastab 8,1% WHO poolt soovitatud maksimaalsest päevasest 2 g naatriumi kogusest täiskasvanule.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### *Varfariin ja dipüridamool*

INTEGRILIN ei suurendanud samaaegse varfariini ja dipüridamooli kasutamisega seotud suuremate ja väiksemate verejooksude riski. INTEGRILIN'iga ravitud patsientidel, kelle protrombiini aeg (PT) oli > 14,5 sekundit ja kes said samaaegselt varfariini, ei esinenud suuremat verejooksude riski.

##### *INTEGRILIN ja trombolüütilised ained*

Trombolüütilisi vahendeid saavatel patsientidel on andmed INTEGRILIN'i kasutamise kohta piiratud. Nii PCI kui ka ägeda müokardi infarkti uuringutes puudusid olulised tõendid selle kohta, et eptifibatiid oleks suurendanud koe plasminogeeni aktivaatoriga seotud suurte või väikeste verejooksude riski. Eptifibatiid suurendas verejooksu riski manustamisel koos streptokinaasiga ühes ägeda müokardi infarkti uuringus. ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti uuringus suurenes vähendatud annuses tenekteplaasi ja eptifibatiidi koosmanustamisel oluliselt nii suuremate kui ka väiksemate verejooksude risk võrreldes platseebo ja eptifibatiidi kasutamisega.

181 patsienti hõlmanud ägeda müokardi infarkti uuringus manustati eptifibatiidi (režiimiga boolussüst kuni 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes infusioon kuni 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul) samaaegselt streptokinaasiga (1,5 miljonit ühikut 60 minuti jooksul). Kõige kõrgemate uuritud infusioonikiiruste juures (1,3 mikrogrammi/kg/min ja 2,0 mikrogrammi/kg/min) esines eptifibatiidi manustades verejookse sagedamini, kui ainult streptokinaasi manustamisel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Eptifibatiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. INTEGRILIN'i ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

##### Imetamine

Eptifibatiidi eritumine rinnapiima ei ole teada. Raviperioodil on soovitatav imetamine katkestada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Pole asjakohane, sest INTEGRILIN on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Enamik eptifibatiidiga ravitud patsientidel esinevatest kõrvaltoimetest olid üldiselt seotud verejooksude või kardiovaskulaarsete komplikatsioonidega, mis esinevad selles patsientide populatsioonis sageli.

##### Kliinilised uuringud

Andmed kõrvaltoimete esinemissageduse kohta saadi kahest III faasi kliinilisest uuringust (PURSUIT ja ESPRIT). Neid uuringuid on lühidalt kirjeldatud allpool.

PURSUIT: See oli randomiseeritud topeltpimeuuring, mille käigus võrreldi Integrilin'i ja platseebo efektiivsust ja ohutust suuremuse ja müokardi (re)infarkti vähendamisel ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsientidel.

ESPRIT: See oli topeltpime, mitmekeskuseline, randomiseeritud, paralleelsete rühmadega platseebokontrollitud uuring, mille käigus hinnati eptifibatidravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellele plaaniti teha mitte-erakorraline perkutaanne koronaarne protseduur (PCI) koos stendi paigaldamisega.

Uuringus PURSUIT koguti andmeid verejooksudega seotud ja mitteseotud komplikatsioonide kohta alates haiglast väljakirjutamisest kuni 30. päeva visiidini. Uuringus ESPRIT kirjeldati verejooksu 48 tunni möödudes ja verejooksudega mitteseotud komplikatsioonide 30 päeva möödudes. Kuigi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringus kasutati suurte ja väikeste verejooksude klassifitseerimisel TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) verejooksu kriteeriume, koguti PURSUIT andmed 30 päeva jooksul, samal ajal kui ESPRIT andmed piirdusid komplikatsioonidega 48 tunni jooksul või haiglast väljakirjutamiseni, ükskõik kumb saabus enne.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage (= 1/10); sage (= 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (= 1/1000 kuni < 1/100); harv (= 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000). Need on absoluutsed teatamissagedused, mille puhul ei ole arvesse võetud platseebo puhul teatatud sagedusi. Iga kindla kõrvaltoime puhul, kui andmed saadi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringust, kasutati kõrvaltoime esinemissageduse määramisel suurimat kirjeldatud esinemissagedust.

Teadke, et kõikide kõrvaltoimete puhul ei ole kindlaks tehtud põhjuslikku seost.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga sage:* verejooks (suured ja väikesed verejooksud, sh reiearteri juurdepääsu, koronaararterite šunteerimisega [CABG-*coronary artery bypass grafting*] seotud, seedetrakti, urogenitaaltrakti, retroperitoneaalne, intrakraniaalne, hematomees, hematuuria, suuõõne/orofarüingeaalne, hemoglobiini/hematokriti langus ja muud).

*Aeg-ajalt:* trombotsütopeenia.

#### Närvisüsteemi häired

*Aeg-ajalt:* ajuisheemia.

#### Südame häired

*Sage:* südameseiskus, vatsakeste virvendus, ventrikulaarne tahhükardia, kongestiivne südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus.

#### Vaskulaarsed häired

*Sage:* hüpotensioon, šokk, flebiit.

Südameseiskus, kongestiivne südamepuudulikkus, kodade virvendus, hüpotensioon ja šokk, mida kirjeldati sageli uuringus PURSUIT, olid põhihaigusega seotud kõrvaltoimed.

Eptifibatidi manustamine on seotud TIMI uuringugrupi kriteeriumide järgi klassifitseeritud suurte ja väikeste verejooksude esinemissageduse suurenemisega. Soovitatud terapeutilise annuse kasutamisel, mida manustati PURSUIT uuringus peaaegu 11000 patsiendile, oli verejooks kõige sagedasem eptifibatidravi ajal täheldatud komplikatsioon. Kõige sagedasemad verejooksud olid seotud südame invasiivsete protseduuridega (koronaararteri šunteerimise [*coronary artery bypass grafting*, CABG] või reiearteri juurdepääsuga).

Väikest verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui spontaanset makrohematuuariat, spontaanset hematomeesi, nähtavat verekaotust hemoglobiini langusega üle 3 g/dl või hemoglobiini langust üle 4 g/dl nähtava veritsuskoha puudumisel. Selles uuringus oli väike verejooks Integrilin-ravi väga sage komplikatsioon (>1/10 ehk 13,1% Integrilin'i versus 7,6% platseebo puhul). Verejooks tekkis sagedamini patsientidel, kes said samaaegselt hepariini, kui neile tehti PCI ja aktiveeritud hüübimisaeg (ACT) ületas 350 sekundit (vt lõik 4.4, hepariini kasutamine).

Suurt verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui intrakraniaalset hemorraagiat või hemoglobiini kontsentratsiooni langust üle 5 g/dl. Suurt verejooksu esines PURSUIT uuringus samuti väga sageli ja seda kirjeldati sagedamini Integrilin'i kui platseebo kasutamisel ( $\geq 1/10$  ehk 10,8% versus 9,3%), kuid seda esines harva suurel enamusel patsientidest, kellele ei tehtud koronaararteri šunteerimist 30 päeva jooksul pärast uuringuga liitumist. Koronaararteri šunteerimise läbi teinud patsientidel ei suurenenud verejooksu esinemissagedus Integrilin'i toimet platseebot saanud patsientidega võrreldes. PCI läbi teinud patsientide alagrupis täheldati suurt verejooksu sageli, 9,7% Integrilin'iga ravitud vs. 4,6% platseebot saanud patsientidest.

Tõsiste või eluohtlike verejooksude esinemissagedus oli Integrilin'i puhul 1,9% ja platseebo puhul 1,1%. Vereülekannete vajadus suurenes Integrilin-ravi tõttu mõõdukalt (11,8% versus 9,3% platseebo puhul).

Eptifibatiidravi ajal tekkinud muutused on tingitud ravimi teadaolevast farmakoloogilisest toimest, st trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimisest. Seega on verejooksuga seotud laboratoorsete näitajate (nt veritsusaeg) muutused sagedased ja oodatavad. Maksafunktsiooni (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubiini, alkaalse fosfataasi) või neerufunktsiooni näitajate (seerumi kreatiniini- ja vere ureaalämmastiku sisaldus) osas ei täheldatud ilmseid erinevusi eptifibatiidiga ravitud ja platseebot saanud patsientide vahel.

#### Müügiloa saamise järgne kogemus

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga harv:* surmaga lõppenud verejooks (enamik hõlmas kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häireid: aju- või intrakraniaalseid hemorraagiaid); kopsuveřejooks, äge väljendunud trombotsütoopenia, hematoom.

##### Immuunsüsteemi häired

*Väga harv:* anafülaktilised reaktsioonid.

##### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Väga harv:* lööve, manustamiskoha häired nagu urtikaaria.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest **riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),\*** kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kogemused eptifibatiidi üleannustamise kohta inimestel on äärmiselt piiratud. Juhuslike suurte booluste manustamise, üleannustamisena teatatud kiire infundeerimise või suurte kumulatiivsete annuste manustamisel ei tekkinud raskeid kõrvaltoimeid. PURSUIT uuringus oli 9 patsienti, kes said booluse ja/või infusiooni soovitatud annusest vähemalt kaks korda suuremas annuses või kes identifitseeriti uurija poolt kui üleannuse saanud patsient. Ühelgi



neist patsientidest ei esinenud rasket verejooksu, kuigi ühe patsiendi puhul, kellele tehti koronaararterite šunteerimine, teatati mõõdukast verejooksust. Ühelgi patsiendil ei esinenud koljusisest verejooksu.

Potentsiaalselt võib eptifibatiidi üleannustamine viia verejooksu tekkimisele. Lühikese poolväärtusaja ja kiire kliirensi tõttu saab eptifibatiidi aktiivsust kohe tõkestada infusiooni peatamisega. Seetõttu ei ole dialüüsi vajadus tõenäoline, kuigi eptifibatiid on dialüüsitav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained (trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin), ATC kood: B01AC16.

#### Toimemehhanism

Eptifibatiid on sünteetiline tsüklik heptapeptiid, mis sisaldab kuus aminohapet, sh üks tsüsteinamiidi ja üks merkaptopropionüüli (desaminotsüsteinüül) jääk. Ravim on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor ja kuulub RGD (arginiin-glütsiin-aspartaat)-mimeetikumide klassi.

Eptifibatiid inhibeerib pöörduvalt trombotsüütide agregatsiooni, vältides fibrinogeeni, von Willebrandi faktori ja teiste adhesiivsete ligandide seostumist glükoproteiini (GP)IIb/IIIa retseptoritega.

#### Farmakodünaamilised toimed

Eptifibatiid inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni annusest ja kontsentratsioonist sõltuvalt, nagu on näidatud *ex vivo* trombotsüütide agregatsioonil, kasutades trombotsüütide agregatsiooni indutseerimiseks adenosiidifosfaati (ADP) ja teisi agoniste. Eptifibatiidi toime tekib kohe pärast 180 mikrogrammi/kg intravenoosse boluse manustamist. Kui sellele järgneb 2,0 mikrogrammi/kg/min pidev infusioon, tekitab see režiim rohkem kui 80%-l patsientidest > 80%-lise ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures.

Trombotsüütide agregatsioon oli kergesti pöörduv ning trombotsüütide funktsioon taastus algele tasemele (> 50% trombotsüütide agregatsioonist) 4 tunni jooksul pärast 2,0 mikrogrammi/kg/min pideva infusiooni lõpetamist. ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni mõõtmised kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures (D-fenüülalanüül-L-prolüül-L-arginiinklorometüülketoon antikoagulant) patsientidel, kellel esines ebastabiilne stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkt, näitasid kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerimist, mille puhul IC<sub>50</sub> (50% inhibeeriv kontsentratsioon) oli umbes 550 ng/ml ja IC<sub>80</sub> (80% inhibeeriv kontsentratsioon) oli umbes 1100 ng/ml.

Neerupuudulikkusega patsientidel on trombotsüütide agregatsiooni pärssimise kohta andmeid piiratud hulgal. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) saavutati 2 mikrogrammi/kg/min manustamise järgselt 24 tunniks 100% inhibeerimine. Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30ml/min), kellele manustati 1 mikrogrammi/kg/min, saavutati 24 tunniks 80% inhibeerimine enam kui 80% patsientidest.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### PURSUIT uuring

Ebastabiilse stenokardia (UA)/Q-sakita müokardi infarkti (NQMI) peamine uuring oli PURSUIT. Selles topeltpimedas, randomiseeritud ja platseebokontrollitud uuringus osales 726 keskust 27 riigist ja see hõlmas 10 948 ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsienti. Patsiendid kaasati uuringusse ainult siis, kui neil oli viimase 24 tunni jooksul esinenud puhkeolekus stenokardia (= 10 minuti) ja neil esines:

- kas ST-segmendi muutused: ST depressioon > 0,5 mm alla 30 minuti või püsiv ST tõus > 0,5 mm, mis ei vajanud reperfusioonravi ega trombolüütilisi aineid; T-saki inversioon (> 1 mm),
- või CK-MB aktiivsuse tõus.

Patsiendid randomiseeriti kas platseebot, eptifibatiidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 2,0 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/2,0) või eptifibatiidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 1,3 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/1,3) saavatesse rühmadesse.

Infusiooni jätkati kas haiglast väljakirjutamiseni, koronaararterite šunteerimiseni (CABG) või kuni 72 tunni jooksul olenevalt sellest, milline sündmus toimus esimesena. PCI teostamisel jätkati eptifibatiidi infusiooni 24 tunni jooksul pärast protseduuri ja sel juhul võis infusiooni kestus ulatuda 96 tunnini.

Vastavalt protokollile lõpetati uuring 180/1,3 rühmas pärast vaheanalüüsi, kui selgus, et mõlemas aktiivse ravi rühmas esines sama verejooksude sagedus.

Patsiente raviti vastavalt uurimiskeskuse tavalistele standarditele. Seetõttu erinesid angiograafia, PCI ja CABG sagedused keskuste ja riikide vahel küllaltki palju. PURSUIT uuringus osalenud patsientidest tehti 13%-l eptifibatiidi infusiooni ajal PCI, kellest umbes 50%-le paigaldati intrakoronaarsed stendid; 87% raviti medikamentooselt (ilma PCI-ta eptifibatiidi infusiooni ajal).

Suur enamus patsientidest sai atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord päevas). Fraktsioneerimata hepariini manustati intravenooselt või subkutaanselt vastavalt arsti korraldusele, kõige sagedamini intravenoosse 5000-ühikulise boolusena, millele järgnes pidev infusioon 1000 ühikut/h. Soovitav eesmärk oli saavutada aPPT 50...70 sekundit. Kokku 1250 patsiendil sooritati PCI 72 tunni jooksul pärast randomiseerimist ning sel juhul said nad fraktsioneerimata hepariini, et hoida aktiveeritud hüübivusaeg vahemikus 300...350 sekundit.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm ükskõik millisel põhjusel või uus müokardi infarkt (MI) (hinnatud pimesüsteemil vastava komitee poolt) 30 päeva jooksul alates randomiseerimisest. MI esinemist võis defineerida kui asümptomaatilist, mida näitas CK-MB aktiivsuse tõus või uue Q-saki ilmnemine.

Eptifibatiid, manustatuna annuses 180/2,0, vähendas platseeboga võrreldes oluliselt esmase tulemusnäitaja esinemissagedust (tabel 1): 1000 ravitud patsiendi kohta umbes 15 ärahoitud juhtu:

<b>Tabel 1</b>			
<b>Surmajuhude / komitee poolt hinnatud MI esinemissagedus («Vastavalt randomiseerimisele ravitud» populatsioon)</b>			
Aeg	Platseebo	Eptifibatiid	p-väärtus
30 päeva	743/4697 (15,8%)	667/4680 (14,3%)	0,034 <sup>a</sup>
a: Platseebo ja eptifibatiidi erinevuse Pearsoni hii-ruut test.			

Esmane tulemusnäitaja oli enamasti seotud müokardi infarktiga. Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel ravi varases järgus (esimese 72...96 tunni jooksul) ja vähenemine püsis 6 kuu jooksul ilma oluliselt suremust mõjutamata.

Eptifibatiidist saavad kõige rohkem kasu need patsiendid, kellel esineb kõrge risk müokardi infarkti tekkimiseks esimese 3...4 päeva jooksul pärast ebastabiilse stenokardia algust. Vastavalt epidemioloogilistele leidudele on kardiovaskulaarsete tüsistuste suurem esinemissagedus seotud teatud näitajatega, näiteks:

- vanus,
- tõusnud pulsagedus või vererõhk,
- püsiv või korduv isheemiline kardiaalne valu,
- väljendunud muutused EKG-s (eriti ST-segmendi muutused),
- tõusnud südame ensüümide aktiivsus või markerid (nt CK-MB, troponiinid) ja
- südamepuudulikkus.

PURSUIT-uuring viidi läbi sellel ajal, kui ägeda koronaarsündroomi standardravi erines praegusest, kus ravi põhineb trombotsüütide ADP retseptorite (P2Y12) antagonistide kasutamisel ning rutiinsel koronaarisestentide paigaldamisel.

### ESPRIT uuring

ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy* – trombotsüütide IIB/IIIa retseptori supressiooni tugevdamine eptifibatiidi raviga) oli intrakoronaarse stentimisega plaanilise PCI puhune topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuring (n=2064).

Kõik patsiendid said rutiinset standardravi ja nad randomiseeriti kas platseebot või eptifibatiidi (2 boolust 180 mikrogrammi/kg ja pidev infusioon kuni haiglast välja kirjutamiseni või maksimaalselt 18...24 tunni jooksul) saavatesse rühmadesse.

Esimest boolust ja infusiooni alustati samaaegselt, kohe pärast PCI protseduuri ning sellele järgnes teine boolus 10 minutit pärast esimest. Infusiooni kiirus oli 2,0 mikrogrammi/kg/min patsientidel, kelle seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli = 175 mikromooli/l või 1,0 mikrogrammi/kg/min kui seerumi kreatiniin oli > 175 kuni 350 mikromooli/l.

Uuringu eptifibatiidi rühmas said peaaegu kõik patsiendid aspiriini (99,7 %) ning 98,1 % said tienopüridiini (klopidogreeli 95,4 % ja tiklopidiini 2,7 %). PCI päeval enne kateteriseerimist said 53,2 % tienopüridiini (klopidogreeli 52,7 %; tiklopidiini 0,5 %), seda peamiselt küllastusannusena (300 mg või rohkem). Platseebo rühm oli võrreldav (aspiriin 99,7 %, klopidogreel 95,9 %, tiklopidiin 2,6 %).

ESPRIT uuring kasutas PCI ajal hepariini manustamise lihtsustatud režiimi, mis koosnes algsest boolusest 60 ühikut/kg, eesmärgiga saavutada aktiveeritud hüübivusaeg 200...300 sekundit. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm (D), MI, kiire südamelihase revaskulariseerimine (UTVR - *urgent target vessel revascularisation*) ja akuutne antitrombootiline ravi GP IIB/IIIa inhibiitoriga (RT - *rescue therapy*) 48 tunni jooksul alates randomiseerimisest.

MI identifitseeriti laboratoorsete CK-MB põhikriteeriumite alusel. Selle diagnoosi jaoks pidi pärast PCI protseduuri esinema 24 tunni jooksul vähemalt kaks CK-MB väärtust, mis olid = 3 korda üle normi ülemise piiri. Seetõttu polnud diagnoosi kinnitamine komitee poolt tarvilik. MI võidi ka arvesse võtta pärast komitee otsuse langetamist uurija raporti kohta.

Esmase tulemusnäitaja [surm, MI, UTVR või trombolüütiline ravi 48 tunni jooksul] analüüs näitas 37 % suhtelist ja 3,9 % absoluutset vähenemist eptifibatiidirühmas (6,6 % episoode *versus* 10,5 %, p = 0,0015). Esmase tulemusnäitaja sagedus oli seotud peamiselt

ensümaatilise MI esinemise, mis identifitseeriti PCI järgse südameensüümide aktiivsuse varase tõusuga, vähenemisega (80 MI-d 92-st platseeborühmas vs 47 MI-d 56-st eptifibatiidirühmas). Ensümaatilise MI kliiniline olulisus on senini vastuoluline.

Sarnased tulemused saadi ka kahe sekundaarse tulemusnäitaja puhul, mida hinnati 30 päeva pärast: kolmest komponendist - surm, MI ja UTVR – koosnev tulemusnäitaja või surma ja MI kombinatsioon.

Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel üsna ravi alul. Hilisemat lisanduvat kasu ei täheldatud kuni 1 aasta jooksul.

#### *Veritsusaja pikenedamine*

Eptifibatiidi manustamine intravenoosse booluse ja infusioonina pikendab veritsusaega umbes 5 korda. See pikenedamine on pöörduv infusiooni lõpetamisel, kusjuures veritsusajad saavutavad enam-vähem baasväärtuse umbes 6 (2...8) tunni jooksul. Üksinda manustatuna ei avaldanud eptifibatiid mõõdetavat toimet protrombiini ajale (PT) või aktiveeritud osalisele trombolüüsi ajale (aPTT).

#### EARLY-ACS uuring

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – glükoproteiin IIb/IIIa varane inhibeerimine mitte-ST-segmenti elevatsiooniga koronaarsündroomi korral) uuringus võrreldi NSTEMI ACS kõrge riskiga patsientidel eptifibatiidi varast rutiinset manustamist platseebo manustamisega (koos eptifibatiidi hilisema provisoorse kasutamisega kateteriseerimise laboris), mida kasutati kombinatsioonis antitrombootilise raviga (ASA, UFH, bivalirudiin, fondapariinuks või madalmolekulaarne hepariin). 12...96 tundi pärast uuringuravimi manustamist pidid patsiendid edasise ravina läbima invasiivse protseduuri. Patsiendid võisid saada medikamentooset ravi, läbima koronaararteri šunteerimise (CABG) või perkutaanse koronaarinterventsiooni (PCI). Erinevalt Euroopa Liidus heaks kiidetud annustamise skeemist manustati uuringus enne infusiooni uuringuravimit kaks korda boolusena (10 minutilise vahetega).

Eptifibatiidi varane rutiinne kasutamine invasiivset ravi saanud kõrge riskiga NSTEMI-ACS optimaalselt ravitud populatsioonil ei andnud statistiliselt olulist vähenemist liidetud esmaste tulemusnäitajate osas nagu surm, MI, RI-UR ja TBO 96 tunni jooksul võrreldes hilisema provisoorse eptifibatiidi ravirežiimiga (9,3% varase eptifibatiidi patsientidel versus 10,0% patsientidel, kes said hilisema provisoorse eptifibatiidi; riskide suhe OR=0,920; 95% CI=0,802-1,055; p=0,234). GUSTO tõsist/eluohulikku verejooksu esines harva ja see oli võrreldav mõlemas ravirühmas (0,8%). GUSTO mõõdukat või tõsist/eluohulikku verejooksu esines märkimisväärselt sagedamini varase rutiinse eptifibatiidi grupis (7,4% versus 5,0% hilisema provisoorse eptifibatiidi grupis; p <0,001). Sarnaseid erinevusi täheldati TIMI suure verejooksu osas (118 [2,5%] varane rutiinne kasutamine vs. 83 [1,8%] hilisem provisoorne kasutamine; p=0,016).

Varase rutiinse eptifibatiidi ravist saadavat statistiliselt olulist kasu ei demonstreeritud patsientide alagrupis, keda raviti medikamentooselt või medikamentoosse ravi ajal enne PCI või CABG läbiviimist.

EARLY ACS uuringu *post hoc* analüüsis oli mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel annuse vähendamise saadava kasu riski suhe ebaveenev. Esmase tulemusnäitaja juhtumite esinemus oli 11,9 % nendel patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) versus 11,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel (p=0,81). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli juhtumite esinemus 10% versus 11,5% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust (p=0,61). TIMI suur verejooks esines 2,7 % patsientidel, kes said vähendatud

annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 4,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel (p=0.36). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli TIMI suurte verejooksude esinemus 1,4% *versus* 2,0% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust (p=0,54). GUSTO tõsise verejooksu esinemuses märkimisväärset erinevust ei olnud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Eptifibatiidi farmakokineetika on lineaarne ja annusega proportsionaalne booluse annuste 90 kuni 250 mikrogrammi/kg ja infusioonikiiruste 0,5 kuni 3,0 mikrogrammi/kg/min puhul. 2,0 mikrogrammi/kg/min infusiooni puhul on keskmine eptifibatiidi plasma tasakaalukontsentratsioon südame isheemiatõvega patsientidel 1,5 kuni 2,2 mikrogrammi/ml. Need plasmakontsentratsioonid saavutatakse kiiresti, kui infusioonile eelneb 180 mikrogrammi/kg boolus. Eptifibatiidi sidumise tase inimese plasma proteiinidega on umbes 25 %. Samas populatsioonis on plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 2,5 tundi, plasma kliirens 55 kuni 80 ml/kg/tunnis ja jaotusruumala umbes 185 kuni 260 ml/kg.

Tervetel isikutel moodustas renaalne ekskretsioon umbes 50 % kogu keha kliirensist; umbes 50 % eritub muutumatul kujul. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel vähenes eptifibatiidi kliirens ligikaudu 50% ja püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon ligikaudu kahekordistus.

Formaalseid farmakokineetilisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus ei leitud eptifibatiidil koostoimeid järgmiste ravimitega: amlodipiin, atenolool, atropiin, kaptopriil, tsefasoliin, diasepaam, digoksiin, diltiaseem, difenhüdramiin, enalapriil, fentanüül, furosemiid, hepariin, lidokaiin, lisiinopriil, metoprolool, midasolaam, morfiin, nitraadid, nifedipiin ja varfariin.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eptifibatiidi toksikoloogiliste uuringute hulka kuuluvad ühekordsete ja korduvate annuste uuringud rottidel, küülikutel ja ahvidel, reproduktsiooniuringud rottidel ja küülikutel, *in vitro* ja *in vivo* geneetilised toksilisuse uuringud ning ärrituse, ülitundlikkuse ja antigeensuse uuringud. Sellise farmakoloogilise profiiliga ainel ei leitud mingeid ootamatuid toksilisi toimeid ja tulemused kinnitasid hilisema kliinilise kogemuse alusel. Peamiseks kõrvaltoimeks olid verejooksud. Eptifibatiidil ei leitud genotoksilist toimet.

Teratoloogilised uuringud on läbi viidud eptifibatiidi pideva intravenoosse infusiooniga tiinetele rottidele päevastes koguannustes kuni 72 mg/kg/päevas (umbes 4 korda keha pindala alusel inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest suurem) ning tiinetele küülikutele päevastes koguannustes kuni 36 mg/kg/päevas (umbes 4 korda keha pindala alusel inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest suurem). Neis uuringutes ei leitud viiteid sigivushäiretele või loote kahjustustele eptifibatiidi tõttu. Reproduktsiooniuringud loomaliikidel, kellel eptifibatiid on samasuguse farmakoloogilise aktiivsusega kui inimesel, ei ole kättesaadaval. Seetõttu ei saa nende alusel hinnata eptifibatiidi toksilisust reproduktiivsele funktsioonile (vt lõik 4.6).

Eptifibatiidi kantserogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat  
Naatriumhüdrosiid

Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

INTEGRILIN ei sobi kokku furosemiidiga.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi INTEGRILIN'i segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks 100 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud butüülkummist korgiga ja kinnitatud kroogitud alumiiniumist ümbrisega.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Füüsikalised ja keemilised sobivuse testid näitavad, et INTEGRILIN'i võib manustada intravenoosselt koos atropiinsulfaadi, dobutamiini, hepariini, lidokaiini, meperidiini, metoprololi, midasolaami, morfiini, nitroglütseriini, koeplasminogeeni aktivaatori või verapamiiliga. INTEGRILIN sobib 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahusega ja 5% glükoosiga Normosol R-is nii kaaliumkloriidiga kui ilma. Täpsem informatsioon Normosol R-i koostise kohta vt ravimi omaduste kokkuvõte.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist. Sademe esinemise või värvuse muutuse korral mitte kasutada. Manustamise ajal ei ole vajalik INTEGRILIN'i lahust valguse eest kaitsta.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/99/109/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloo väljastamise kuupäev: 01.07.1999

Müügiloa uuendamise kuupäev: 09.07.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INTEGRILIN 2 mg/ml, süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 2 mg eptifibatiidi.

Üks viaal 10 ml süstelahusega sisaldab 20 mg eptifibatiidi.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

10 ml viaali kohta sisaldab 13.8 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu lahus

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

INTEGRILIN on ette nähtud kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappe ja fraktsioneerimata hepariiniga.

INTEGRILIN on näidustatud varase müokardi infarkti vältimiseks täiskasvanutel, kellel esineb ebastabiilne stenokardia või Q-sakita (*non-Q-wave*) müokardi infarkt, kui viimane rindkerevalu episood esines 24 tunni jooksul ja esinevad muutused elektrokardiogrammis (EKG) ja/või tõusnud kardiaalsete ensüümide aktiivsus.

INTEGRILIN-ravist saavad enam kasu patsiendid, kellel esineb müokardi infarkti tekkimise kõrge risk esimese 3...4 päeva jooksul pärast ägedate stenokardia sümptomite tekkimist, sh näiteks need patsiendid, kellele tõenäoliselt teostatakse varane PTKA (perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Käesolev preparaat on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks. Seda peavad manustama spetsialistid, kellel on varasemaid kogemusi ägedate koronaarsündroomide ravis.

INTEGRILIN'i infusioonilahust tuleb kasutada koos INTEGRILIN'i süstelahusega.

Soovitav on hepariini samaaegne manustamine, välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud põhjustel, nagu näiteks hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenia esinemine anamneesis (vt „Hepariini manustamine“, lõik 4.4). INTEGRILIN on ette nähtud ka kasutamiseks koos atsetüülsalitsüülhappega, sest see on osa ägedate koronaarsündroomide standardravist, välja arvatud juhul, kui atsetüülsalitsüülhape on vastunäidustatud.

### Annustamine



*Täiskasvanud (= 18-aastased), kellel esineb ebastabiilne stenokardia (UA) või Q-sakita müokardi infarkt (NQMI)*

Soovitav annus on intravenoosne boolus 180 mikrogrammi/kg, mida manustatakse võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist. Sellele järgneb pidev infusioon 2,0 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul koronaararteri šunteerimise (CABG – *coronary artery bypass graft*) või haiglast väljakirjutamiseni (kumb toimub varem). Kui eptifibatiidravi ajal tehakse perkutaanne koronaarne protseduur (PCI – *percutaneous coronary intervention*), jätkake infusiooni 20...24 tundi pärast PCI-d maksimaalse 96-tunnise ravi kestvuseni.

*Erakorraline või pool-plaaniline operatsioon*

Kui patsient vajab ravi ajal eptifibatiidiga erakorralist või kiiret südameoperatsiooni, lõpetage infusioon kohe. Kui patsient vajab pool-plaanilist operatsiooni, lõpetage eptifibatiidi infusioon sobival ajal, et anda aega trombotsüütide funktsiooni normaliseerumiseks.

*Maksakahjustus*

Kasutamise kogemused maksakahjustusega patsientidel on väga piiratud. Manustage ravimit ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidele, kellel võivad esineda koagulatsioonihäired (vt lõik 4.3, protrombiini aeg). Ravim on vastunäidustatud kliiniliselt väljendunud maksakahjustusega patsientidel.

*Neerukahjustus*

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens = 30...< 50 ml/min) patsientidele tuleb manustada intravenoosne boolusannus 180 mikrogrammi/kg, millele järgneb püsiinfusioon annuses 1,0 mikrogrammi/kg/min ülejäänud ravi kestel. See soovitus põhineb farmakodünaamilistel ja farmakokineetilistel andmetel. Kuid saadaolevad kliinilised kogemused ei kinnita, et see annuse modifitseerimine tooks kaasa ravist saadava kasu säilimise (vt lõik 5.1). Kasutamine raskema neerukahjustusega patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Lapsed*

Ravimit ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

### **4.3 Vastunäidustused**

INTEGRILIN'i ei tohi kasutada patsientide ravimiseks, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes
- anamneesis gastrointestinaalne, suur urogenitaalne või mingi muu aktiivne ebanormaalne verejooks viimase 30 ravipäeva jooksul
- anamneesis insult viimase 30 päeva jooksul või hemorraagiline insult ükskõik millal
- anamneesis teadaolev koljusisene haigus (kasvaja, arteriovenoosne malformatsioon, aneurüsm)
- suurem operatsioon või raske trauma viimase 6 nädala jooksul
- anamneesis hemorraagiline diatees
- trombotsütopeenia (< 100 000 rakku/mm<sup>3</sup>)
- protrombiini aeg > 1,2 korra kontrollajast suurem või INR = 2,0
- raske hüpertensioon (antihüpertensiivse raviga süstoolne vererõhk > 200 mm Hg või diastoolne vererõhk > 110 mm Hg)
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või sõltuvus neerudialüüsist
- kliiniliselt oluline maksakahjustus
- kaasnev või planeeritav muu parenteraalse glükoproteiin (GP) IIb/IIIa inhibiitori manustamine

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Verejooks*

INTEGRILIN on antitrombootiline aine, mis toimib trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivalt; seetõttu tuleb patsienti ravi ajal hoolikalt verejooksu nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8). Naissoost, eakatel ja väikese kehakaalu või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 30...< 50 ml/min) patsientidel võib esineda suurem verejooksu risk. Jälgige neid patsiente verejooksu suhtes hoolikalt.

Nagu näidati Early ACS uuringus, võib suurem verejooksu risk esineda ka neil patsientidel, kes saavad varakult INTEGRILIN'i (nt juba diagnoosimisel), võrreldes nendega, kes saavad seda vahetult enne PCI-d.

Erinevalt heakskiidetud näidustustest Euroopa Liidus, manustati kõikidele selles uuringus osalejatele enne infusiooni kahekordne boolusannus (vt lõik 5.1)

Verejooks on kõige tavalisem arteriaalse juurdepääsutee kohas patsientidel, kellele tehakse perkutaanseid arteriaalseid protseduure. Kõiki potentsiaalseid verejooksu kohti tuleb hoolikalt jälgida, nt kateetri paigalduskohti; arteriaalseid ja venoosseid punktsiooni- või süstekohti; gastrointestinaal- ja urogenitaaltrakti. Samuti tuleb mõelda teistele potentsiaalsetele verejooksu kohtadele nagu tsentraalne ja perifeerne närvisüsteem ning retroperitoneaalruum.

Kuna INTEGRILIN inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, tuleb olla ettevaatlik ravimi kasutamisel koos teiste ravimitega, mis mõjutavad hemostaasi, sh tiklopidiin, klopidogreel, trombolüütikumid, suukaudsed antikoagulandid, dekstraani lahused, adenosiin, sulfiinpirasoon, prostatsükliin, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või dipüridamool (vt lõik 4.5).

Puudub kogemus INTEGRILIN'i ja madalmolekulaarsete hepariinide kooskasutamise osas.

INTEGRILIN'i kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kelle jaoks trombolüütiline ravi on üldiselt näidustatud (nt äge transmuraalne müokardi infarkt uute patoloogiliste Q-sakkidega või ST-segmendi elevatsiooniga või Hisi kimbu vasaku sääre blokaadiga EKG-s) on piiratud. Seetõttu ei soovitata nende seisundite korral INTEGRILIN'i kasutada (vt lõik 4.5).

INTEGRILIN'i infusioon tuleb lõpetada koheselt, kui tekivad trombolüütilist ravi nõudvad asjaolud, kui patsiendile tuleb teha erakorraline koronaaršunteerimise operatsioon või patsient vajab intraaortaalselt balloompumpa.

Kui tekib tõsine verejooks, mis ei ole surumise abil peatatav, tuleb otsekohe lõpetada INTEGRILIN'i ja samal ajal manustatava fraktsioneerimata hepariini infusioon.

##### *Arteriaalsed protseduurid*

Ravi ajal eptifibatidiga tõuseb oluliselt verejooksude sagedus, eriti reiearteri piirkonnas, kust viiakse sisse kateeter. Kontrollige, et punkteeritaks ainult reiearteri eesmine sein. Arteriaalse kanüüli võib eemaldada siis, kui vere hüübimine on muutunud normaalseks (nt kui aktiveeritud hüübivusaeg on alla 180 sekundi (tavaliselt 2...6 tundi pärast hepariini manustamise lõpetamist)). Pärast kanüüli eemaldamist tuleb läbi viia hemostaas ja seda hoolikalt jälgida.

##### *Trombotsütopeenia ja GP IIb/IIIa inhibiitoritega seotud immunogeensus*

INTEGRILIN inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, kuid tõenäoliselt ei mõjuta trombotsüütide eluvõimelisust. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et trombotsütopeenia esinemissagedus oli madal ja sarnane eptifibatidi ja platseeboga ravitud patsientidel.

Turustamisjärgselt on eptifibatiidi manustamisel täheldatud trombotsütopeenia, sh akuutse sügava trombotsütopeenia esinemist (vt lõik 4.8).

Mehhanism, mille kaudu eptifibatiid võib tekitada kas immuun- ja/või mitte-immuunvahendatud trombotsütopeeniat, ei ole täielikult selge. Immuun-vahendatud mehhanismi poolt viitas eptifibatiid-ravi seostamine antikehade tekkega, mis tunnevad ära eptifibatiidi poolt haaratud GPIIb/IIIa retseptori. Trombotsütopeenia ilmnemist pärast esmast kokkupuudet GPIIb/IIIa inhibiitoriga võib seletada asjaoluga, et mõnedel inimestel ongi need anti kehad organismis algselt olemas.

Kuna nii korduv kokkupuude mistahes GP IIB/IIIa ligandi-mimeetilise ainega (nt abtsiksimab või eptifibatiid) kui ka GP IIB/IIIa inhibiitori esmakordne manustamine võib olla seotud immuun-vahendatud trombotsütopeenilise vastureaktsiooniga, on vajalik patsiendi jälgimine, st trombotsüütide arvu tuleb määrata enne ravi algust, 6 tunni jooksul pärast manustamist ja seejärel ravi ajal vähemalt kord päevas ning viivitamata ootamatu verejooksu kliiniliste tunnuste ilmnemisel.

Kui täheldatakse trombotsüütide arvu kroonilist vähenemist kuni  $< 100,000/\text{mm}^3$  või ägeda väljendunud trombotsütopeenia esinemist, tuleb koheselt lõpetada mistahes ravimi manustamine, millele teadaolevalt on või võiks olla trombotsütopeeniline toime, sh eptifibatiid, hepariin ja klopidoogreel. Trombotsüütide ülekande vajadus tuleb igal üksikjuhul otsustada vastavalt kliinilise seisundi hinnangule. INTEGRILIN'i kohta puuduvad andmed kasutamisest patsientidel, kellel on varem tekkinud immuun-vahendatud trombotsütopeenia teistest parenteraalsetest GP IIB/IIIa inhibiitoritest. Seetõttu ei soovitata eptifibatiidi manustada patsientidele, kellel on varem esinenud immuun-vahendatud trombotsütopeeniat GP IIB/IIIa inhibiitorite, sh eptifibatiidi, tõttu.

#### *Hepariini manustamine*

Hepariini manustamist soovitatakse juhul, kui ei ole vastunäidustusi (nt anamneesis hepariini kasutamisega seotud trombotsütopeenia).

UA/NQMI: Patsiendi jaoks, kes kaalub = 70 kg, soovitatakse 5000-ühikulist boolust, millele järgneb pidev intravenoosne infusioon 1000 ühikut/tunnis. Kui patsient kaalub  $< 70$  kg, soovitatakse boolust annuses 60 ühikut/kg, millele järgneb infusioon 12 ühikut/kg/tunnis. Aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT) tuleb jälgida, et hoida seda vahemikus 50 kuni 70 sekundit; aeg üle 70 sekundi võib tekitada suurenenud verejooksude riski.

Kui UA/NQMI korral tahetakse teha PCI-d, jälgige aktiveeritud hüübivusaega, hoides seda vahemikus 300...350 sekundit. Lõpetage hepariini manustamine, kui aktiveeritud hüübivusaeg ületab 300 sekundit; ärge manustage hepariini enne, kui see langeb alla 300 sekundi.

#### *Laboratoorsete näitude jälgimine*

Enne INTEGRILIN'i infusiooni soovitatakse hemostaasi häirete kindlakstegemiseks teha järgmised laboratoorsed testid: protrombiini aeg (PT) ja aPTT, seerumi kreatiniini kontsentratsioon, trombotsüütide arv, hemoglobiini kontsentratsioon ja hematokrit. Hemoglobiini kontsentratsiooni, hematokriti ja trombotsüütide arvu tuleb samuti jälgida ravi esimese 6 tunni jooksul ja seejärel vähemalt kord päevas ravi ajal (või sagedamini, kui esineb oluline langus). Kui trombotsüütide arv langeb alla  $100\,000/\text{mm}^3$ , on vaja teha lisaanalüüse, et välistada pseudotrombotsütopeeniat. Lõpetage fraktsioneerimata hepariini manustamine. PCI patsientidel mõõtki ka aktiveeritud hüübivusaega.

#### *Naatrium*

See ravim sisaldab 10 ml viaali kohta 13.8 mg naatriumi, mis vastab 0.69% WHO poolt soovitatud maksimaalsest päevasest 2 g naatriumi kogusest täiskasvanule.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### *Varfariin ja dipüridamool*

INTEGRILIN ei suurendanud samaaegse varfariini ja dipüridamooli kasutamisega seotud suuremate ja väiksemate verejooksude riski. INTEGRILIN'iga ravitud patsientidel, kelle protrombiini aeg (PT) oli > 14,5 sekundit ja kes said samaaegselt varfariini, ei esinenud suuremat verejooksude riski.

##### *INTEGRILIN ja trombolüütilised ained*

Trombolüütilisi vahendeid saavatel patsientidel on andmed INTEGRILIN'i kasutamise kohta piiratud. Nii PCI kui ka ägeda müokardi infarkti uuringutes puudusid olulised tõendid selle kohta, et eptifibaatid oleks suurendanud koe plasminogeeni aktivaatoriga seotud suurte või väikeste verejooksude riski. Eptifibaatid suurendas verejooksu riski manustamisel koos streptokinaasiga ühes ägeda müokardi infarkti uuringus. ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti uuringus suurenes vähendatud annuses tenekteplaasi ja eptifibaatidi koosmanustamisel oluliselt nii suuremate kui ka väiksemate verejooksude risk võrreldes platseebo ja eptifibaatidi kasutamisega.

181 patsienti hõlmanud ägeda müokardi infarkti uuringus manustati eptifibaatidi (re, iimiga boolussüst kuni 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes infusioon kuni 2 mikrogrammi/kg/min kuni 72 tunni jooksul) samaaegselt streptokinaasiga (1,5 miljonit ühikut 60 minuti jooksul). Kõige kõrgemate uuritud infusioonikiiruste juures (1,3 mikrogrammi/kg/min ja 2,0 mikrogrammi/kg/min) esines eptifibaatidi manustades verejookse sagedamini, kui ainult streptokinaasi manustamisel.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Eptifibaatidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. INTEGRILIN'i ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

##### Imetamine

Eptifibaatidi eritumine rinnapiima ei ole teada. Raviperioodil on soovitatav imetamine katkestada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane, sest INTEGRILIN on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Enamik eptifibaatidiga ravitud patsientidel esinevatest kõrvaltoimetest olid üldiselt seotud verejooksude või kardiovaskulaarsete komplikatsioonidega, mis esinevad selles patsientide populatsioonis sageli.

##### *Kliinilised uuringud*

Andmed kõrvaltoimete esinemissageduse kohta saadi kahest III faasi kliinilisest uuringust (PURSUIT ja ESPRIT). Neid uuringuid on lühidalt kirjeldatud allpool.

PURSUIT: See oli randomiseeritud topeltpimeuuring, mille käigus võrreldi Integrilin'i ja platseebo efektiivsust ja ohutust suurema ja müokardi (re)infarkti vähendamisel ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsientidel.

ESPRIT: See oli topeltpime, mitmekeskuseline, randomiseeritud, paralleelsete rühmadega platseebokontrollitud uuring, mille käigus hinnati eptifibatidravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellele plaaniti teha mitte-erakorraline perkutaanne koronaarne protseduur (PCI) koos stendi paigaldamisega.

Uuringus PURSUIT koguti andmeid verejooksudega seotud ja mitteseotud komplikatsioonide kohta alates haiglast väljakirjutamisest kuni 30. päeva visiidini. Uuringus ESPRIT kirjeldati verejooksu 48 tunni möödudes ja verejooksudega mitteseotud komplikatsioonide 30 päeva möödudes. Kuigi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringus kasutati suurte ja väikeste verejooksude klassifitseerimisel TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) verejooksu kriteeriume, koguti PURSUIT andmed 30 päeva jooksul, samal ajal kui ESPRIT andmed piirdusid komplikatsioonidega 48 tunni jooksul või haiglast väljakirjutamiseni, ükskõik kumb saabus enne.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage (= 1/10); sage (= 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (= 1/1000 kuni < 1/100); harv (= 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000). Need on absoluutsed teatamissagedused, mille puhul ei ole arvesse võetud platseebo puhul teatatud sagedusi. Iga kindla kõrvaltoime puhul, kui andmed saadi nii PURSUIT kui ESPRIT uuringust, kasutati kõrvaltoime esinemissageduse määramisel suurimat kirjeldatud esinemissagedust.

Teadke, et kõikide kõrvaltoimete puhul ei ole kindlaks tehtud põhjuslikku seost.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga sage:* verejooks (suured ja väikesed verejooksud, sh reiearteri juurdepääsu, koronaararteri šunteerimisega [CABG-*coronary artery bypass grafting*] seotud, seedetrakti, urogenitaaltrakti, retroperitoneaalne, intrakraniaalne, hematomees, hematuuria, suuõõne/orofarüingeaalne, hemoglobiini/hematokriti langus ja muud).

*Aeg-ajalt:* trombotsütopeenia.

#### Närvisüsteemi häired

*Aeg-ajalt:* ajuisheemia.

#### Südame häired

*Sage:* südameseiskus, vatsakeste virvendus, ventrikulaarne tahhükardia, kongestiivne südamepuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad, kodade virvendus.

#### Vaskulaarsed häired

*Sage:* hüpotensioon, šokk, flebiit.

Südameseiskus, kongestiivne südamepuudulikkus, kodade virvendus, hüpotensioon ja šokk, mida kirjeldati sageli uuringus PURSUIT, olid põhihaigusega seotud kõrvaltoimed.

Eptifibatidi manustamine on seotud TIMI uuringugrupi kriteeriumide järgi klassifitseeritud suurte ja väikeste verejooksude esinemissageduse suurenemisega. Soovitatud terapeutilise annuse kasutamisel, mida manustati PURSUIT uuringus peaaegu 11000 patsiendile, oli verejooks kõige sagedasem eptifibatidravi ajal täheldatud komplikatsioon. Kõige sagedasemad verejooksud olid seotud südame invasiivsete protseduuridega (koronaararteri šunteerimisega [*coronary artery bypass grafting*, CABG] või reiearteri juurdepääsuga).

Väikest verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui spontaanset makrohematuuariat, spontaanset hematomeesi, nähtavat verekaotust hemoglobiini langusega üle 3 g/dl või hemoglobiini langust üle 4 g/dl nähtava veritsuskoha puudumisel. Selles uuringus oli väike verejooks Integrilin-ravi väga sage komplikatsioon (>1/10 ehk 13,1% Integrilin'i versus 7,6% platseebo puhul). Verejooks tekkis sagedamini patsientidel, kes said samaaegselt hepariini, kui neile tehti PCI ja aktiveeritud hüübimisaeg (ACT) ületas 350 sekundit (vt lõik 4.4, hepariini kasutamine).

Suurt verejooksu defineeriti PURSUIT uuringus kui intrakraniaalset hemorraagiat või hemoglobiini kontsentratsiooni langust üle 5 g/dl. Suurt verejooksu esines PURSUIT uuringus samuti väga sageli ja seda kirjeldati sagedamini Integrilin'i kui platseebo kasutamisel ( $\geq 1/10$  ehk 10,8% versus 9,3%), kuid seda esines harva suurel enamusel patsientidest, kellele ei tehtud koronaararteri šunteerimist 30 päeva jooksul pärast uuringuga liitumist. Koronaararteri šunteerimise läbi teinud patsientidel ei suurenenud verejooksu esinemissagedus Integrilin'i toimet platseebot saanud patsientidega võrreldes. PCI läbi teinud patsientide alagrupis täheldati suurt verejooksu sageli, 9,7% Integrilin'iga ravitud vs. 4,6% platseebot saanud patsientidest.

Tõsiste või eluohtlike verejooksude esinemissagedus oli Integrilin'i puhul 1,9% ja platseebo puhul 1,1%. Vereülekannete vajadus suurenes Integrilin-ravi tõttu mõõdukalt (11,8% versus 9,3% platseebo puhul).

Eptifibatiidravi ajal tekkinud muutused on tingitud ravimi teadaolevast farmakoloogilisest toimest, st trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimisest. Seega on verejooksuga seotud laboratoorsete näitajate (nt veritsusaeg) muutused sagedased ja oodatavad. Maksafunktsiooni (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubiini, alkaalse fosfataasi) või neerufunktsiooni näitajate (seerumi kreatiniini- ja vere ureaalämmastiku sisaldus) osas ei täheldatud ilmseid erinevusi eptifibatiidiga ravitud ja platseebot saanud patsientide vahel.

#### Müügiloa saamise järgne kogemus

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga harv:* surmaga lõppenud verejooks (enamik hõlmas kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häireid: aju- või intrakraniaalseid hemorraagiaid); kopsuveejooks, äge väljendunud trombotsütoopenia, hematoom.

##### Immuunsüsteemi häired

*Väga harv:* anafülaktilised reaktsioonid.

##### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Väga harv:* lööve, manustamiskoha häired nagu urtikaaria.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest **riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),\*** kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kogemused eptifibatiidi üleannustamise kohta inimestel on äärmiselt piiratud. Juhuslike suurte booluste manustamise, üleannustamisena teatatud kiire infundeerimise või suurte kumulatiivsete annuste manustamisel ei tekkinud raskeid kõrvaltoimeid. PURSUIT uuringus oli 9 patsienti, kes said booluse ja/või infusiooni soovitatud annusest vähemalt kaks korda suuremas annuses või kes identifitseeriti uurija poolt kui üleannuse saanud patsient. Ühelgi

neist patsientidest ei esinenud rasket verejooksu, kuigi ühe patsiendi puhul, kellele tehti koronaararterite šunteerimine, teatati mõõdukast verejooksust. Ühelgi patsiendil ei esinenud koljusisest verejooksu.

Potentsiaalselt võib eptifibatiidi üleannustamine viia verejooksu tekkimisele. Lühikese poolväärtusaja ja kiire kliirensi tõttu saab eptifibatiidi aktiivsust kohe tõkestada infusiooni peatamisega. Seetõttu ei ole dialüüsi vajadus tõenäoline, kuigi eptifibatiid on dialüüsitav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained (trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin), ATC kood: B01AC16.

#### Toimemehhanism

Eptifibatiid on sünteetiline tsükline heptapeptiid, mis sisaldab kuus aminohapet, sh üks tsüsteinamiidi ja üks merkaptopropionüüli (desaminotsüsteinüül) jääk. Ravim on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor ja kuulub RGD (arginiin-glütsiin-aspartaat)-mimeetikumide klassi.

Eptifibatiid inhibeerib pöörduvalt trombotsüütide agregatsiooni, vältides fibrinogeeni, von Willebrandi faktori ja teiste adhesiivsete ligandide seostumist glükoproteiini (GP)IIb/IIIa retseptoritega.

#### Farmakodünaamilised toimed

Eptifibatiid inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni annusest ja kontsentratsioonist sõltuvalt, nagu on näidatud *ex vivo* trombotsüütide agregatsioonil, kasutades trombotsüütide agregatsiooni indutseerimiseks adenosindifosfaati (ADP) ja teisi agoniste. Eptifibatiidi toime tekib kohe pärast 180 mikrogrammi/kg intravenoosse booluse manustamist. Kui sellele järgneb 2,0 mikrogrammi/kg/min pidev infusioon, tekitab see režiim rohkem kui 80%-l patsientidest > 80%-lise ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures.

Trombotsüütide agregatsioon oli kergesti pöörduv ning trombotsüütide funktsioon taastus algele tasemele (> 50% trombotsüütide agregatsioonist) 4 tunni jooksul pärast 2,0 mikrogrammi/kg/min pideva infusiooni lõpetamist. ADP poolt indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni mõõtmised kaltsiumi füsioloogiliste kontsentratsioonide juures (D-fenüülalanüül-L-prolüül-L-arginiinklorometüülketoon antikoagulant) patsientidel, kellel esines ebastabiilne stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkt, näitasid kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerimist, mille puhul IC<sub>50</sub> (50% inhibeeriv kontsentratsioon) oli umbes 550 ng/ml ja IC<sub>80</sub> (80% inhibeeriv kontsentratsioon) oli umbes 1100 ng/ml.

Neerupuudulikkusega patsientidel on trombotsüütide agregatsiooni pärssimise kohta andmeid piiratud hulgal. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) saavutati 2 mikrogrammi/kg/min manustamise järgselt 24 tunniks 100% inhibeerimine. Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30ml/min), kellele manustati 1 mikrogrammi/kg/min, saavutati 24 tunniks 80% inhibeerimine enam kui 80% patsientidest.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### PURSUIT uuring

Ebastabiilse stenokardia (UA)/Q-sakita müokardi infarkti (NQMI) peamine uuring oli PURSUIT. Selles topeltpimedas, randomiseeritud ja platseebokontrollitud uuringus osales 726 keskust 27 riigist ja see hõlmas 10 948 ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardi infarktiga patsienti. Patsiendid kaasati uuringusse ainult siis, kui neil oli viimase 24 tunni jooksul esinenud puhkeolekus stenokardia (= 10 minuti) ja neil esines:

- kas ST-segmendi muutused: ST depressioon > 0,5 mm alla 30 minuti või püsiv ST tõus > 0,5 mm, mis ei vajanud reperfusioonravi ega trombolüütilisi aineid; T-saki inversioon (> 1 mm),
- või CK-MB aktiivsuse tõus.

Patsiendid randomiseeriti kas platseebot, eptifibatiidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 2,0 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/2,0) või eptifibatiidi boolust annuses 180 mikrogrammi/kg, millele järgnes 1,3 mikrogrammi/kg/min infusioon (180/1,3) saavatesse rühmadesse.

Infusiooni jätkati kas haiglast väljakirjutamiseni, koronaararterite šunteerimiseni (CABG) või kuni 72 tunni jooksul olenevalt sellest, milline sündmus toimus esimesena. PCI teostamisel jätkati eptifibatiidi infusiooni 24 tunni jooksul pärast protseduuri ja sel juhul võis infusiooni kestus ulatuda 96 tunnini.

Vastavalt protokollile lõpetati uuring 180/1,3 rühmas pärast vaheanalüüsi, kui selgus, et mõlemas aktiivse ravi rühmas esines sama verejooksude sagedus.

Patsiente raviti vastavalt uurimiskeskuse tavalistele standarditele. Seetõttu erinesid angiograafia, PCI ja CABG sagedused keskuste ja riikide vahel küllaltki palju. PURSUIT uuringus osalenud patsientidest tehti 13%-l eptifibatiidi infusiooni ajal PCI, kellest umbes 50%-le paigaldati intrakoronaarsed stendid; 87% raviti medikamentooselt (ilma PCI-ta eptifibatiidi infusiooni ajal).

Suur enamus patsientidest sai atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord päevas). Fraktsioneerimata hepariini manustati intravenooselt või subkutaanselt vastavalt arsti korraldusele, kõige sagedamini intravenoosse 5000-ühikulise boolusena, millele järgnes pidev infusioon 1000 ühikut/h. Soovitav eesmärk oli saavutada aPPT 50...70 sekundit. Kokku 1250 patsiendil sooritati PCI 72 tunni jooksul pärast randomiseerimist ning sel juhul said nad fraktsioneerimata hepariini, et hoida aktiveeritud hüübivusaeg vahemikus 300...350 sekundit.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm ükskõik millisel põhjusel või uus müokardi infarkt (MI) (hinnatud pimesüsteemil vastava komitee poolt) 30 päeva jooksul alates randomiseerimisest. MI esinemist võis defineerida kui asümptomaatilist, mida näitas CK-MB aktiivsuse tõus või uue Q-saki ilmumine.

Eptifibatiid, manustatuna annuses 180/2,0, vähendas platseeboga võrreldes oluliselt esmase tulemusnäitaja esinemissagedust (tabel 1): 1000 ravitud patsiendi kohta umbes 15 ärahoitud juhtu.

<b>Tabel 1</b>			
<b>Surmajuhude / komitee poolt hinnatud MI esinemissagedus («Vastavalt randomiseerimisele ravitud» populatsioon)</b>			
Aeg	Platseebo	Eptifibatiid	p-väärtus
30 päeva	743/4697 (15,8%)	667/4680 (14,3%)	0,034 <sup>a</sup>



a: Platseebo ja eptifibatiidi erinevuse Pearsoni hii-ruut test.

Esmane tulemusnäitaja oli enamasti seotud müokardi infarktiga. Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel ravi varases järgus (esimese 72...96 tunni jooksul) ja vähenemine püsis 6 kuu jooksul ilma oluliselt suuremust mõjutamata.

Eptifibatiidist saavad kõige rohkem kasu need patsiendid, kellel esineb kõrge risk müokardi infarkti tekkimiseks esimese 3...4 päeva jooksul pärast ebastabiilse stenokardia algust. Vastavalt epidemioloogilistele leidudele on kardiovaskulaarsete tüsistuste suurem esinemissagedus seotud teatud näitajatega, näiteks:

- vanus,
- tõusnud pulsisagedus või vererõhk,
- püsiv või korduv isheemiline kardiaalne valu,
- väljendunud muutused EKG-s (eriti ST-segmendi muutused),
- tõusnud südame ensüümide aktiivsus või markerid (nt CK-MB, troponiinid) ja
- südamepuudulikkus.

PURSUIT-uuring viidi läbi sellel ajal, kui ägeda koronaarsündroomi standardravi erines praegusest, kus ravi põhineb trombotsüütide ADP retseptorite (P2Y<sub>12</sub>) antagonistide kasutamisel ning rutiinsel koronaarisestest stentide paigaldamisel.

#### ESPRIT uuring

ESPRIT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy* – trombotsüütide IIB/IIIa retseptori supressiooni tugevdamine eptifibatiidi raviga) oli intrakoronaarse stentimisega plaanilise PCI puhune topeltprime, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuring (n=2064).

Kõik patsiendid said rutiinset standardravi ja nad randomiseeriti kas platseebot või eptifibatiidi (2 boolust 180 mikrogrammi/kg ja pidev infusioon kuni haiglast välja kirjutamiseni või maksimaalselt 18...24 tunni jooksul) saavatesse rühmadesse.

Esimest boolust ja infusiooni alustati samaaegselt, kohe pärast PCI protseduuri ning sellele järgnes teine boolus 10 minutit pärast esimest. Infusiooni kiirus oli 2,0 mikrogrammi/kg/min patsientidel, kelle seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli = 175 mikromooli/l või 1,0 mikrogrammi/kg/min kui seerumi kreatiniin oli > 175 kuni 350 mikromooli/l.

Uuringu eptifibatiidi rühmas said peaaegu kõik patsiendid aspiriini (99,7 %) ning 98,1 % said tienopüridiini (klopidogreeli 95,4 % ja tiklopidiini 2,7 %). PCI päeval enne kateteriseerimist said 53,2 % tienopüridiini (klopidogreeli 52,7 %; tiklopidiini 0,5 %), seda peamiselt küllastusannusena (300 mg või rohkem). Platseebo rühm oli võrreldav (aspiriin 99,7 %, klopidogreel 95,9 %, tiklopidiin 2,6 %).

ESPRIT uuring kasutas PCI ajal hepariini manustamise lihtsustatud režiimi, mis koosnes algsest boolusest 60 ühikut/kg, eesmärgiga saavutada aktiveeritud hüübivusaeg 200...300 sekundit. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli surm (D), MI, kiire südamelihase revaskulariseerimine (UTVR - *urgent target vessel revascularisation*) ja akuutne antitrombootiline ravi GP IIB/IIIa inhibiitoriga (RT - *rescue therapy*) 48 tunni jooksul alates randomiseerimisest.

MI identifitseeriti laboratoorsete CK-MB põhikriteeriumite alusel. Selle diagnoosi jaoks pidi pärast PCI protseduuri esinema 24 tunni jooksul vähemalt kaks CK-MB väärtust, mis olid = 3 korda üle normi ülemise piiri. Seetõttu polnud diagnoosi kinnitamine komitee poolt tarvilik. MI võidi ka arvesse võtta pärast komitee otsuse langetamist uurija raporti kohta.

Esmase tulemusnäitaja [surm, MI, UTVR või trombolüütiline ravi 48 tunni jooksul] analüüs näitas 37 % suhtelist ja 3,9 % absoluutset vähenemist eptifibatiidirühmas (6,6 % episoode *versus* 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Esmase tulemusnäitaja sagedus oli seotud peamiselt ensümaatilise MI esinemise, mis identifitseeriti PCI järgse südameensüümide aktiivsuse varase tõusuga, vähenemisega (80 MI-d 92-st platseeborühmas *vs* 47 MI-d 56-st eptifibatiidirühmas). Ensümaatilise MI kliiniline olulisus on senini vastuoluline.

Sarnased tulemused saadi ka kahe sekundaarse tulemusnäitaja puhul, mida hinnati 30 päeva pärast: kolmest komponendist - surm, MI ja UTVR – koosnev tulemusnäitaja või surma ja MI kombinatsioon.

Tulemusnäitaja esinemissagedus vähenes eptifibatiidi saavatel patsientidel üsna ravi alul. Hilisemat lisanduvat kasu ei täheldatud kuni 1 aasta jooksul.

#### *Veritsusaja pikenedamine*

Eptifibatiidi manustamine intravenoosse booluse ja infusioonina pikendab veritsusaega umbes 5 korda. See pikenedamine on pöörduv infusiooni lõpetamisel, kusjuures veritsusajad saavutavad enam-vähem baasväärtuse umbes 6 (2...8) tunni jooksul. Üksinda manustatuna ei avaldanud eptifibatiid mõõdetavat toimet protrombiini ajale (PT) või aktiveeritud osalisele tromboplastiini ajale (aPTT).

#### EARLY-ACS uuring

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – glükoproteiin IIb/IIIa varane inhibeerimine mitte-ST-segmeni elevatsiooniga koronaarsündroomi korral) uuringus võrreldi NSTEMI ACS kõrge riskiga patsientidel eptifibatiidi varast rutiinset manustamist platseebo manustamisega (koos eptifibatiidi hilisema provisoorse kasutamisega kateteriseerimise laboris), mida kasutati kombinatsioonis antitrombootilise raviga (ASA, UFH, bivalirudiin, fondapariinuks või madalmolekulaarne hepariin). 12...96 tundi pärast uuringuravimi manustamist pidid patsiendid edasise ravina läbima invasiivse protseduuri. Patsiendid võisid saada medikamentooset ravi, läbima koronaararteri šunteerimise (CABG) või perkutaanse koronaarinterventsiooni (PCI). Erinevalt Euroopa Liidus heaks kiidetud annustamise skeemist manustati uuringus enne infusiooni uuringuravimit kaks korda boolusena (10 minutilise vahega).

Eptifibatiidi varane rutiinne kasutamine invasiivset ravi saanud kõrge riskiga NSTEMI-ACS optimaalselt ravitud populatsioonil ei andnud statistiliselt olulist vähenemist liidetud esmaste tulemusnäitajate osas nagu surm, MI, RI-UR ja TBO 96 tunni jooksul võrreldes hilisema provisoorse eptifibatiidi ravirežiimiga (9,3% varase eptifibatiidi patsientidel *versus* 10,0% patsientidel, kes said hilisema provisoorse eptifibatiidi; riskide suhe  $OR=0,920$ ; 95%  $CI=0,802-1,055$ ;  $p=0,234$ ). GUSTO tõsis/eluohlikku verejooksu esines harva ja see oli võrreldav mõlemas ravirühmas (0,8%). GUSTO mõõdukat või tõsis/eluohlikku verejooksu esines märkimisväärselt sagedamini varase rutiinse eptifibatiidi grupis (7,4% *versus* 5,0% hilisema provisoorse eptifibatiidi grupis;  $p < 0,001$ ). Sarnaseid erinevusi täheldati TIMI suure verejooksu osas (118 [2,5%] varane rutiinne kasutamine *vs.* 83 [1,8%] hilisem provisoorne kasutamine;  $p=0,016$ ).

Varase rutiinse eptifibatiidi ravist saadavat statistiliselt olulist kasu ei demonstreeritud patsientide alagrupis, keda raviti medikamentooselt või medikamentoosse ravi ajal enne PCI või CABG läbiviimist.

EARLY ACS uuringu *post hoc* analüüsis oli mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel annuse vähendamise saadava kasu riski suhe ebaveenev. Esmase tulemusnäitaja juhtumite esinemus oli 11,9 % nendel patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 11,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min)

varase rutiini alusel ( $p=0,81$ ). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli juhtumite esinemus 10% *versus* 11,5% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust ( $p=0,61$ ). TIMI suur verejooks esines 2,7 % patsientidel, kes said vähendatud annust (1 mikrogramm/kg/min) *versus* 4,2% patsientidel, kes said standardse annuse eptifibatiidi (2 mikrogrammi/kg/min) varase rutiini alusel ( $p=0,36$ ). Eptifibatiidi hilisema provisoorse manustamise korral oli TIMI suurte verejooksude esinemus 1,4% *versus* 2,0% patsientidel, kes said vastavalt vähendatud annust ja standardannust ( $p=0,54$ ). GUSTO tõsise verejooksu esinemuses märkimisväärset erinevust ei olnud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Eptifibatiidi farmakokineetika on lineaarne ja annusega proportsionaalne booluse annuste 90 kuni 250 mikrogrammi/kg ja infusioonikiiruste 0,5 kuni 3,0 mikrogrammi/kg/min puhul. 2,0 mikrogrammi/kg/min infusiooni puhul on keskmine eptifibatiidi plasma tasakaalukontsentratsioon südame isheemiatõvega patsientidel 1,5 kuni 2,2 mikrogrammi/ml. Need plasmakontsentratsioonid saavutatakse kiiresti, kui infusioonile eelneb 180 mikrogrammi/kg boolus. Eptifibatiidi sidumise tase inimese plasma proteiinidega on umbes 25 %. Samas populatsioonis on plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 2,5 tundi, plasma kliirens 55 kuni 80 ml/kg/tunnis ja jaotusruumala umbes 185 kuni 260 ml/kg.

Tervetel isikutel moodustas renaalne ekskretsioon umbes 50 % kogu keha kliirensist; umbes 50 % eritub muutumatul kujul. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel vähenes eptifibatiidi kliirens ligikaudu 50% ja püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon ligikaudu kahekordistus.

Formaalseid farmakokineetilisi koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus ei leitud eptifibatiidil koostoimeid järgmiste ravimitega: amlodipiin, atenolool, atropiin, kaptopriil, tsefasoliin, diasepaam, digoksiin, diltiaseem, difenhüdramiin, enalapriil, fentanüül, furoseimid, hepariin, lidokaiin, lisiinopriil, metoprolol, midasolaam, morfiin, nitraadid, nifedipiin ja varfariin.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eptifibatiidi toksikoloogiliste uuringute hulka kuuluvad ühekordsete ja korduvate annuste uuringud rottidel, küülikutel ja ahvidel, reproduktsiooniuringud rottidel ja küülikutel, *in vitro* ja *in vivo* geneetilised toksilisuse uuringud ning ärrituse, ülitundlikkuse ja antigeensuse uuringud. Sellise farmakoloogilise profiiliga ainel ei leitud mingeid ootamatuid toksilisi toimeid ja tulemused kinnitsid hilisema kliinilise kogemuse alusel. Peamiseks kõrvaltoimeks olid verejooksud. Eptifibatiidil ei leitud genotoksilist toimet.

Teratoloogilised uuringud on läbi viidud eptifibatiidi pideva intravenoosse infusiooniga tiinetele rottidele päevastes koguanustes kuni 72 mg/kg/päevas (umbes 4 korda keha pindala alusel inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest suurem) ning tiinetele küülikutele päevastes koguanustes kuni 36 mg/kg/päevas (umbes 4 korda keha pindala alusel inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest suurem). Neis uuringutes ei leitud viiteid sigivushäiretele või loote kahjustustele eptifibatiidi tõttu. Reproduktsiooniuringud loomaliikidel, kellel eptifibatiid on samasuguse farmakoloogilise aktiivsusega kui inimesel, ei ole kättesaadaval. Seetõttu ei saa nende alusel hinnata eptifibatiidi toksilisust reproduktiivsele funktsioonile (vt lõik 4.6).

Eptifibatiidi kantserogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat  
Naatriumhüdroksiid  
Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

INTEGRILIN ei sobi kokku furosemiidiga.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi INTEGRILIN'i segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks 10 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud butüülkummist korgiga ja kinnitatud kroogitud alumiiniumist ümbrisega.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Füüsikalised ja keemilised sobivuse testid näitavad, et INTEGRILIN'i võib manustada intravenoosselt koos atropiinsulfaadi, dobutamiini, hepariini, lidokaiini, meperidiini, metoprololi, midasolaami, morfiini, nitroglütseriini, koeplasminogeeni aktivaatori või verapamiiliga. INTEGRILIN sobib 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahusega ja 5% glükoosiga Normosol R-is nii kaaliumkloriidiga kui ilma. Täpsem informatsioon Normosol R-i koostise kohta vt ravimi omaduste kokkuvõte.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist. Sademe esinemise või värvuse muutuse korral mitte kasutada. Manustamise ajal ei ole vajalik INTEGRILIN'i lahust valguse eest kaitsta.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/99/109/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 01.07.1999  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 09.07.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS  
VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)  
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI  
PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE  
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Euroopa majanduspiirkonnas ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infusioonilahus  
eptifibatiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 0,75 mg eptifibatiidi.

Üks 100 ml viaal sisaldab 75 mg eptifibatiidi.

**3. ABIAINED**

Sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

See ravim sisaldab naatriumi (lisateabe saamiseks vaata pakendi infolehte)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus

1 viaal/100 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intravenoosne

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kontrollige viaali sisaldist. Sademe esinemise või värvuse muutuse korral mitte kasutada.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/109/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Õigustus Braille kirja puudumisele aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infusioonilahus  
eptifibatiid

Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte

**3. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 viaal/100 ml

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTEGRILIN 2 mg/ml süstelahus  
eptifibatiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Süstelahuse 1 ml sisaldab 2 mg eptifibatiidi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 20 mg eptifibatiidi.

**3. ABIAINED**

Sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

See ravim sisaldab naatriumi (lisateabe saamiseks vaata pakendi infolehte)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal/10 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intravenoosne

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kontrollige viaali sisaldist. Sademe esinemise või värvuse muutuse korral mitte kasutada.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/109/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Õigustus Braille kirja puudumisele aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

INTEGRILIN 2 mg/ml süstelahus  
eptifibatiid

Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte

**3. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 viaal/10 ml

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Integrilin 0,75 mg/ml infusioonilahus eptifibatiid**

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekriga või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord:**

1. Mis ravim on Integrilin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Integrilin'i manustamist
3. Kuidas Integrilin'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Integrilin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Integrilin ja milleks seda kasutatakse**

Integrilin on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. See tähendab, et ravim aitab vältida verehüüvete tekkimist.

Seda kasutatakse täiskasvanutel, kellel esineb raske koronaarpuudulikkus, mida iseloomustavad spontaanne ja äsjane valu rindkeres koos muutustega EKG-s ja biokeemilistes näitajates. Tavaliselt manustatakse seda koos aspiriini ja fraktsioneerimata hepariiniga.

#### **2. Mida on vaja teada enne Integrilin'i manustamist**

##### **Teile ei tohi Integrilin'i manustada:**

- kui te olete allergiline eptifibatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline..
- kui teil on hiljuti esinenud verejooks maost, sooltest, põiest või teistest organitest, näiteks on esinenud verd väljaheites või uriinis (v.a menstruaalverejooks) viimase 30 päeva jooksul
- kui teil on viimase 30 päeva jooksul esinenud insult või ükskõik millal hemorraagiline insult (kontrollige, et teie arst teaks sellest, kui teil on kunagi varem olnud insult)
- kui teil on olnud ajukasvaja või seisund, mis mõjutab aju veresooni
- kui teil on viimase 6 nädala jooksul olnud suur operatsioon või tõsine vigastus
- kui teil on või on olnud probleeme verejooksudega
- kui teil on või on olnud raskusi vere hüübimisega või madal trombotsüütide arv
- kui teil on või on olnud raske hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- kui teil on või on olnud raskeid neeru- või maksaprobleeme
- kui teid on ravitud mõne muu sama tüüpi ravimiga kui Integrilin.

Palun informeerige oma arsti, kui teil on esinenud nimetatud seisundeid. Kui teil on küsimusi, pöörduge oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõe poole.

##### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Integrilin:**

- Integrilin on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanud hospitaliseeritud patsientidel haigla kardioloogilise intensiivravi osakonnas.
- Integrilin ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel või noorukitel.

- Enne Integrilin'i ravi alustamist ja ravi ajal analüüsitakse teie verd, et vähendada ootamatute verejooksude tekke ohtu.
- Integrilin'i kasutamise ajal kontrollitakse teid hoolikalt ebatavaliste või ootamatute verejooksude nähtude suhtes.

### **Muud ravimid ja Integrilin**

Võimalike koostoimete vältimiseks teatage oma arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita saadavaid ravimeid,

Eriti:

- verevedeldajad (suukaudsed antikoagulandid) või
- ravimid, mis väldivad verehüüvete tekkimist, kaasa arvatud varfariin, dipüridamool, tiklopidiin, aspiriin (välja arvatud ravimid, mida teile võidakse anda osana ravist Integrilin'iga).

### **Rasedus ja imetamine**

Tavaliselt ei soovitata Integrilin'i raseduse ajal kasutada. Öelge oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst kaalub raseduse ajal ravimi kasutamisest saadavat kasu teile ja võimalikke riske lapsele.

Kui imetate last, tuleb ravi ajaks imetamine katkestada.

### **Integrilin sisaldab naatriumi**

- See ravim sisaldab igas 100 ml viaalis 161 mg naatriumi (toiduvalmistamise/lauasoola põhikomponent). See on 8.1% maksimaalsest soovitatud päevasest naatriumi kogusest täiskasvanule.

### **3. Kuidas Integrilin'i kasutada**

Integrilin'i manustatakse süstina veeni, millele järgneb infusioon (tilgutamine). Manustatav annus arvestatakse lähtuvalt teie kehakaalust. Soovitatav annus on 180 mikrogrammi/kg boolusena (kiire veenisisene süst), millele järgneb infusioon (tilgutamine) 2 mikrogrammi/kg/minutis kuni 72 tunni jooksul. Kui te põete neeruhaigust, võidakse infusiooniannust vähendada kuni 1 mikrogrammini/kg/minutis.

Kui ravi ajal Integrilin'iga tehakse teile perkutaanne koronaarne protseduur (PCI), võidakse teile veeni kaudu lahust manustada kuni 96 tunni jooksul.

Teile võidakse anda ka aspiriini ja hepariini (kui see ei ole teile vastunäidustatud).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõega.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st*

- väike või suur verejooks (näiteks veri uriinis, veri väljaheites, veriokse või kirurgiliste protseduuridega seotud verejooks).
- aneemia ehk kehveresus (punaste vereliblede arvu vähenemine).

### Sageli esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st*

- veenipõletik.

### Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st*

- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu vähenemine .
- aju verevarustuse halvenemine.

### Väga harva esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10000-st*

- tõsine verejooks (näiteks verejooks kõhuõõnde, aju või kopsudesse).
- surmaga lõppev verejooks.
- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu tõsine vähenemine.
- nahalööve (näiteks nõgestõbi).
- järsku tekkiv tõsine allergiline reaktsioon.

Kui märkate mingit verejooksu ilmingut, teatage sellest otsekohe arstile või haigla apteekrile või meditsiiniõele. Väga harva võib verejooks kulgeda raskelt ja lõppeda isegi surmaga. Selle vältimiseks tehakse teile vereanalüüse ja haigla personal jälgib tähelepanelikult teie tervislikku seisundit.

Kui teil tekib raske allergiline reaktsioon või nõgestõbi, teatage sellest kohe arstile, haigla apteekrile või õele.

Teised seda tüüpi ravi vajavatel patsientidel tekkida võivad kõrvaltoimed on seotud seisundiga, mida teil ravitakse (näiteks kiire või ebaregulaarne südametegevus, madal vererõhk, šokk või südameseiskus).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haigla apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#).\* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Integrilin'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Manustamise ajal ei ole Integrilin'i lahust vajalik valguse eest kaitsta.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist.

Sademe esinemise või värvuse muutuse korral Integrilin'i mitte kasutada.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Integrilin sisaldab**

- Toimeaine on eptifibatiid. Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 0,75 mg eptifibatiidi. Üks viaal 100 ml infusioonilahusega sisaldab 75 mg eptifibatiidi.
- Abiained on sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

### **Kuidas Integrilin välja näeb ja pakendi sisu**

Integrilin'i infusioonilahus: 100 ml viaal, pakendis üks viaal.

Selge, värvitu lahus 100 ml klaasviaalis, mis on suletud butüülkummist korgiga ja kinnitatud kroogitud alumiiniumist ümbrisega.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел. +359 80018205

**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 (Ireland) Limited  
Tel.: +36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
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: + 34 900 202 700  
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 (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: +386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: +421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Τηλ: +357 80070017

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: +371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

**Infoleht on viimati uuendatud:****Muud teabeallikad**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Integrilin 2 mg/ml süstelahus eptifibatiid**

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või haiglaapteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord:**

1. Mis ravim on Integrilin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Integrilin'i manustamist
3. Kuidas Integrilin'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Integrilin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Integrilin ja milleks seda kasutatakse**

Integrilin on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. See tähendab, et ravim aitab vältida verehüüvete tekkimist.

Seda kasutatakse täiskasvanutel, kellel esineb raske koronaarpuudulikkus, mida iseloomustavad spontaanne ja äsjane valu rindkeres koos muutustega EKG-s ja biokeemilistes näitajates. Tavaliselt manustatakse seda koos aspiriini ja fraktsioneerimata hepariiniga.

#### **2. Mida on vaja teada enne Integrilin'i manustamist**

##### **Teile ei tohi Integrilin'i manustada:**

- kui te olete eptifibatiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hiljuti esinenud verejooks maost, sooltest, põiest või teistest organitest, näiteks on esinenud verd väljaheites või uriinis (v.a menstruaalverejooks) viimase 30 päeva jooksul
- kui teil on viimase 30 päeva jooksul esinenud insult või ükskõik millal hemorraagiline insult (kontrollige, et teie arst teaks sellest, kui teil on kunagi varem olnud insult)
- kui teil on olnud ajukasvaja või seisund, mis mõjutab aju veresooni
- kui teil on viimase 6 nädala jooksul olnud suur operatsioon või tõsine vigastus
- kui teil on või on olnud probleeme verejooksudega
- kui teil on või on olnud raskusi vere hüübimisega või madal trombotsüütide arv
- kui teil on või on olnud raske hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- kui teil on või on olnud raskeid neeru- või maksaprobleeme
- kui teid on ravitud mõne muu sama tüüpi ravimiga kui Integrilin.

Palun informeerige oma arsti, kui teil on esinenud nimetatud seisundeid. Kui teil on küsimusi, pöörduge oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõe poole.

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Integrilin:**

- Integrilin on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanud hospitaliseeritud patsientidel haigla kardioloogilise intensiivravi osakonnas.
- Integrilin ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel või noorukitel.
- Enne Integrilin'i ravi alustamist ja ravi ajal analüüsitakse teie verd, et vähendada ootamatute verejooksude tekke ohtu.
- Integrilin'i kasutamise ajal kontrollitakse teid hoolikalt ebatavaliste või ootamatute verejooksude nähtude suhtes.

### **Muud ravimid ja Integrilin**

Võimalike koostoimete vältimiseks teiste ravimitega teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti:

- verevedeldajad (suukaudsed antikoagulandid) või
- ravimid, mis väldivad verehüüvete tekkimist, kaasa arvatud varfariin, dipüridamool, tiklopidiin, aspiriin (välja arvatud ravimid, mida teile võidakse anda osana ravist Integrilin'iga).

### **Rasedus ja imetamine**

Tavaliselt ei soovitata Integrilin'i raseduse ajal kasutada. Öelge oma arstile, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Arst kaalub raseduse ajal ravimi kasutamisest saadavat kasu teile ja võimalikke riske lapsele.

Kui imetate last, tuleb ravi ajaks imetamine katkestada.

### **Integrilin sisaldab naatriumi**

- See ravim sisaldab igas 10 ml viaalis 13.8 mg naatriumi (toiduvalmistamise/lauasoola põhikomponent). See on 0.69% maksimaalsest soovitatud päevasest naatriumi kogusest täiskasvanule.

## **3. Kuidas Integrilin'i kasutada**

Integrilin'i manustatakse süstina veeni, millele järgneb infusioon (tilgutamine). Manustatav annus arvestatakse lähtuvalt teie kehakaalust. Soovitatav annus on 180 mikrogrammi/kg boolusena (kiire veenisisene süst), millele järgneb infusioon (tilgutamine) 2 mikrogrammi/kg/minutis kuni 72 tunni jooksul. Kui te põete neeruhaigust, võidakse infusiooniannust vähendada kuni 1 mikrogrammini/kg/minutis.

Kui ravi ajal Integrilin'iga tehakse teile perkutaanne koronaarne protseduur (PCI), võidakse teile veeni kaudu lahust manustada kuni 96 tunni jooksul.

Teile võidakse anda ka aspiriini ja hepariini (kui see ei ole teile vastunäidustatud).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või haigla apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st*



- väike või suur verejooks (näiteks veri uriinis, veri väljaheites, veriokse või kirurgiliste protseduuridega seotud verejooks).
- aneemia ehk kehvvveresus (punaste vereliblede arvu vähenemine).

#### Sageli esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st*

- veenipõletik.

#### Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st*

- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu vähenemine.
- aju verevarustuse halvenemine.

#### Väga harva esinevad kõrvaltoimed

*Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10000-st*

- tõsine verejooks (näiteks verejooks kõhuõõnde, ajju või kopsudesse).
- surmaga lõppev verejooks.
- vereliistakute (verehüübimiseks vajalike rakkude) arvu tõsine vähenemine.
- nahalööve (näiteks nõgestõbi).
- järsku tekkiv tõsine allergiline reaktsioon.

Kui märkate mingit verejooksu ilmingut, teatage sellest otsekohe arstile või haigla apteekrile või meditsiiniõele. Väga harva võib verejooks kulgeda raskelt ja lõppeda isegi surmaga. Selle vältimiseks tehakse teile vereanalüüse ja haigla personal jälgib tähelepanelikult teie tervislikku seisundit.

Kui teil tekib raske allergiline reaktsioon või nõgestõbi, teatage sellest kohe arstile, haigla apteekrile või meditsiiniõele.

Teised seda tüüpi ravi vajavatel patsientidel tekkida võivad kõrvaltoimed on seotud seisundiga, mida teil ravitakse (näiteks kiire või ebaregulaarne südame tegevus, madal vererõhk, šokk või südameseiskus).

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, haigla apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),\* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Integrilin'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult. Manustamise ajal ei ole Integrilin'i lahust vajalik valguse eest kaitsta.

Enne kasutamist kontrollida viaali sisaldist.

Sademe esinemise või värvuse muutuse korral Integrilin'i mitte kasutada.

Pärast avamist kasutamata jäänud ravim tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Integrilin sisaldab**

- Toimeaine on eptifibatiid. Süstelahuse 1 ml sisaldab 2 mg eptifibatiidi. Üks viaal 10 ml süstelahusega sisaldab 20 mg eptifibatiidi.
- Abiained on sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdrosiid ja süstevesi.

### **Kuidas Integrilin välja näeb ja pakendi sisu**

Integrilin'i süstelahus: 10 ml viaal, pakendis üks viaal.

Selge, värvitu lahus 10 ml klaasviaalis, mis on suletud butüülkummist korgiga ja kinnitatud kroogitud alumiiniumist ümbrisega.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел. +359 80018205

**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 (Ireland) Limited  
Tel.: +36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
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: + 34 900 202 700  
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 (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +421 800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: +357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud:****Muud teabeallikad**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.