

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 0,75 mg eptifibatido.

Viename 100 ml infuzinio tirpalo flakone yra 75 mg eptifibatido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename 100 ml flakone yra 161 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis tirpalas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

INTEGRILIN yra skirtas vartoti su acetilsalicilo rūgštimi ir nefrakcionuotu heparinu.

INTEGRILIN yra skiriamas ankstyvo miokardo infarkto profilaktikai tiems suaugusiesiems, kurie serga nestabiliąja krūtinės angina (NKA) arba miokardo infarktu be Q bangos (MIBQ), kai paskutinis krūtinės skausmo epizodas tęsiasi ne ilgiau kaip 24 valandas ir yra pokyčių elektrokardiogramoje (EKG) ir (arba) padidėjęs kardiofermentų kiekis kraujyje.

INTEGRILIN naudingiausias tiems pacientams, kuriems per 3-4 dienas po staiga kilusių ūminių krūtinės anginos simptomų yra didelė rizika išsivystyti miokardo infarktui, įskaitant ir tuos, kuriems artimiausiu laiku bus atliekama PTKA (perkutaninė transluminalinė koronarinė angioplastika) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas vartoti tik ligoninėje. Jį gali skirti tik gydytojas specialistas, turintis ūminių koronarinių sindromų gydymo patirties.

INTEGRILIN infuzinis tirpalas turi būti naudojamas kartu su INTEGRILIN injekciniu tirpalu.

Rekomenduojama kartu skirti vartoti hepariną, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas dėl anksčiau pasireiškusių trombocitopenijos, susijusių su heparino vartojimu (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“). Be to, INTEGRILIN skiriamas vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi taikant įprastą pacientų, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas, gydymą, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas.

Dozavimas

Suaugusiesiems (≥ 18 metų), kuriems yra nestabilioji krūtinės angina (NKA) ar miokardo infarktas be Q bangos (MIBQ)

Rekomenduojama iš karto suleisti 180 mikrogramų/kg dozę, suleidžiamas nedelsiant po diagnozės nustatymo, po to tęsiant infuziją 2 mikrogramų/kg/min. greičiu iki 72 valandų, t. y. kol pradedama vainikinių arterijų šuntavimo (VAŠ) operacija arba kol pacientas išrašomas iš ligoninės (žiūrint, kas nutinka pirmiau). Jei taikant eptifibatido terapiją atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), reikėtų tęsti infuziją 20-24 valandas po PKI, ilgiausia bendra eptifibatido terapijos trukmė 96 valandos.

Neatidėliotina pagalba ar planinė operacija

Jei pacientui reikia neatidėliotinos pagalbos arba būtina skubi širdies operacija eptifibatido terapijos metu, infuziją tuoj pat reikia nutraukti. Jei pacientui reikalinga planinė operacija, eptifibatido infuziją reikia nutraukti tokiu metu, kad būtų pakankamai laiko sunormalėti trombocitų funkcijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Patirtis gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi yra labai maža. Atsargiai reikėtų skirti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems galimas krešėjimo sutrikimas (žr. 4.3 skyrių, protrombino laiką). Kontraindikuotinas pacientams, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 - < 50 ml/min.), reikia skirti pradinę 180 mikrogramų/kg dozę iš karto suleidžiant į veną, po to nepertraukiama infuzija 1,0 mikrogramo/kg/min dozę viso gydymo metu. Ši rekomendacija pagrįsta farmakodinamikos ir farmakokinetikos duomenimis. Vis dėlto, turimi klinikiniai duomenys negali patvirtinti, kad toks dozės pakeitimas duos ilgalaikės naudos (žr. 5.1 skyrių). Vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Kadangi nepakanka duomenų apie saugumą ir veiksmingumą, nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus.

4.3 Kontraindikacijos

INTEGRILIN negalima gydyti pacientų, kuriems:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo virškinimo trakto kraujavimas, stiprus kraujavimas iš šlapimo ir lyties organų ar kitas stiprus nenormalus kraujavimas;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo insultas ar anamnezėje buvęs hemoraginis insultas;
- galvos smegenų liga anamnezėje (navikas, arterioveninis sklaidos trūkumas, aneurizma);
- 6 savaičių laikotarpyje atlikta sudėtinga operacija ar patirta sunki trauma;
- hemoraginė diatezė anamnezėje;
- trombocitopenija ($< 100\,000$ ląstelių/mm³);
- protrombino laikas 1,2 karto didesnis už kontrolinį ar Tarptautinis Normalizuotas Santykis (INR) yra $\geq 2,0$;
- sunki hipertenzija (taikant antihipertenzinę terapiją sistolinis kraujo spaudimas > 200 mm Hg ar diastolinis kraujo spaudimas > 110 mm Hg);
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba atliekamos inkstų dializės;
- yra kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas;
- taikomas arba numatomas taikyti gydymas kitais parenteriniu būdu vartojamais glikoproteinų (GP) IIb/IIIa inhibitoriais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

INTEGRILIN yra antitrombozinis vaistinis preparatas, kuris slopina trombocitų agregaciją, todėl gydymo metu reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl kraujavimo atsiradimo galimybės (žr. 4.8 skyrių). Moterims, senyviems žmonėms, ligoniams, kurių maža kūno masė, arba sergantiems

vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas $> 30 - < 50$ ml/min.) gali būti didesnė kraujavimo rizika, todėl šiuos pacientus reikia stebėti labai atidžiai.

EARLY-ACS tyrimas parodė, kad pacientams, anksti pradėjusiems vartoti INTEGRILIN (t. y. po diagnozės nustatymo), gali būti didesnė kraujavimo rizika, palyginti su pacientais, vaistinį preparatą pavartojusiais prieš pat perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI). Skirtingai nuo Europos Sąjungoje patvirtinto dozavimo, visiems šiame tyrime dalyvavusiems pacientams iš karto (*bolus*) buvo sušvirkštos dvigubos vaistinio preparato dozės prieš infuziją (žr. 5.1 skyrių).

Kraujavimas dažniausiai pasireiškia patekimo į arteriją vietoje tiems pacientams, kuriems taikomos perkutaninės arterinės procedūros. Visos potencialios kraujavimo vietos (pvz., kateterio įstatymo vieta, dūrimo į arterijas, venas ar adatų dūrių vietos, pjūviai bei virškinamasis traktas ir šlapimo bei lyties organų sistema) turi būti atidžiai stebimos. Kitos potencialaus kraujavimo vietos, tokios kaip centrinė ir periferinė nervų sistema bei retroperitoninė sritis, taip pat turi būti atidžiai stebimos.

Kadangi INTEGRILIN slopina trombocitų agregaciją, ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis, kai jis vartojamas su kitais vaistiniais preparatais, veikiančiais hemostazę, įskaitant tiklopidiną, klopidoogrelį, trombolizinius preparatus, geriamuosius antikoaguliantus, dekstrano tirpalus, adenoziną, sulfpirazoną, prostacikliną, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar dipiridamolį (žr. 4.5 skyrių).

Nėra patirties vartojant INTEGRILIN kartu su mažos molekulinės masės hepariniais.

Terapinė patirtis INTEGRILIN gydant pacientus, kuriems paprastai reikalinga trombolizinė terapija (pvz., ūmus transmuralinis miokardo infarktas su nauja patologine Q banga arba ST segmento pakilimu arba kairės širdies pluošto kojos blokada EKG), yra ribota. Todėl tokiais atvejais INTEGRILIN vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Reikia nedelsiant nutraukti INTEGRILIN infuziją, jei atsiranda aplinkybių, dėl kurių būtina taikyti trombolizinę terapiją ar pacientui reikalinga skubi vainikinių arterijų šuntavimo operacija arba intraortinė kontrapulsacija.

Jei atsiranda stiprus kraujavimas, kurio negalima sustabdyti užspaudžiant kraujavimo vietą, reikia nedelsiant nutraukti INTEGRILIN ir kartu vartojamo nefrakcionuoto heparino infuzijas.

Arterinės procedūros

Gydymo eptifibatidu laikotarpiu yra didesnė kraujavimo galimybė, ypač šlaunies arterijos srityje, kur įstatoma kateterio makštis. Būtina įsitikinti, kad yra perdurta tik priekinė šlaunies arterijos sienelė. Kateterio makštį iš arterijos galima pašalinti tik po to, kai krešėjimas sunormalėja, pavyzdžiui, kai aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) tampa mažesnis nei 180 sekundžių (nutraukus heparino vartojimą dažniausiai po 2-6 valandų). Ištraukus kateterio makštį, reikia atidžiai stebinti užtikrinti hemostazę.

Trombocitopenija ir imunogeninės reakcijos, susijusios su GP IIb/IIIa inhibitoriais

INTEGRILIN slopina trombocitų agregaciją, bet neatrodo, kad paveiktų trombocitų gyvybingumą. Kaip parodė klinikiniai tyrimai, trombocitopenijos atvejų dažnis buvo mažas ir jis buvo panašus pacientams, gydytiems eptifibatidu ar placebo. Vartojant eptifibatidą po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo pastebėta trombocitopenijos, įskaitant ir sunkios trombocitopenijos, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Mechanizmas (imuninis ir [arba] neimuninis), kuriuo eptifibatidas gali sukelti trombocitopeniją, nėra visiškai aiškus. Vis dėlto, gydymas eptifibatidu buvo susijęs su antikūnų, kurie atpažįsta su eptifibatidu susijusią GPIIb/IIIa, atsiradimu, o tai rodo imuninį mechanizmą. Trombocitopeniją po pirmosios GPIIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicijos galima paaiškinti tuo, kad antikūnų natūraliai yra kai kurių asmenų organizme.

Kadangi ir kartotinė bet kurio GP IIb/IIIa ligando mimetiko (pvz.: abciksimabo ar eptifibatido) ekspozicija, ir GP IIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicija pirmą kartą gali būti susijusi su imuniniu trombocitopeniniu atsaku, pacientai turi būti stebimi (t. y. turi būti tiriamas trombocitų kiekis prieš

gydymą, per 6 vartojimo valandas ir vėliau bent vieną kartą per parą gydymo metu, ir nedelsiant, kai tik atsiranda netikėto kraujavimo tendencijos klinikinį požymį).

Ir nustačius trombocitų skaičiaus sumažėjimą iki $< 100\,000/\text{mm}^3$, ir diagnozavus ryškią ūminę trombocitopeniją, nedelsiant būtina apsvarstyti bet kurio vaistinio preparato, kuris kaip žinoma arba įtariama sukelia trombocitopeninį poveikį, įskaitant eptifibatido, heparino ar klopidoirelio, vartojimo nutraukimą. Ar reikia perpilti trombocitų, turėtų būti sprendžiama individualiai, remiantis klinikiniu įvertinimu.

Duomenų apie INTEGRILIN vartojimą pacientams, kuriems anksčiau vartojant kitus parenterinius GP IIb/IIIa inhibitorius buvo pasireiškusi imunitinė trombocitopenija, nėra. Todėl eptifibatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems anksčiau vartojant GP IIb/IIIa inhibitorių, įskaitant eptifibatidą, pasireiškė imunitinė trombocitopenija.

Heparino vartojimas

Heparino vartoti rekomenduojama, nebent yra kontraindikacijų (pvz., su heparino vartojimu susijusi trombocitopenija anamnezėje).

NKA/ MIBQ: Pacientui, kurio kūno masė ≥ 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto (bolus) 5 000 VV dozė, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 1 000 VV/val. dozė. Jei paciento kūno masė yra < 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto 60 VV/kg dozė, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 12 VV/kg/val. dozė. Reikia stebėti dalinį aktyvuoto tromboplastino laiką (aDTL) ir jį palaikyti 50-70 sekundžių ribose; esant ilgesniam nei 70 sekundžių laikui gali padidėti kraujavimo rizika.

Jei PKI buvo atlikta esant NKA/MIBQ, reikia stebėti aktyvintą krešėjimo laiką (AKL), kad jo vertė būtų palaikoma 300-350 sekundžių ribose. Heparino vartojimą būtina nutraukti, jei AKL yra ilgesnis nei 300 sekundžių, ir jo nevartoti tol, kol AKL vertė tampa mažesnė negu 300 sekundžių.

Laboratorinių rodiklių stebėjimas

Prieš atliekant INTEGRILIN infuziją, kad būtų nustatyti esami kraujo krešėjimo sutrikimai, rekomenduojama atlikti šiuos laboratorinius tyrimus: nustatyti protrombino laiką (PL) ir aDTL, kreatinino kiekį serume, trombocitų, hemoglobino kiekį ir hematokritą. Hemoglobino ir trombocitų kiekį bei hematokritą taip pat reikia stebėti 6 valandų laikotarpyje nuo terapijos pradžios ir vėliau tikrinti bent kartą per dieną visos terapijos metu (arba dažniau, jei atsiranda žymaus sumažėjimo požymių). Jei trombocitų kiekis tampa mažesnis negu $100\,000/\text{mm}^3$, reikia atlikti papildomą trombocitų kiekio tyrimą, kad būtų galima atmesti pseudotrombocitopenijos galimybę. Reikia nutraukti nefrakcionuoto heparino vartojimą. Jei pacientui atliekama PKI, taip pat stebėkite jo AKL.

Natris

Šio vaistinio preparato 100 ml flakone yra 161 mg natrio (tai atitinka 8,1 % PSO rekomenduojamo suaugusiam žmogui suvartoti per parą natrio kiekio [2 g]).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varfarinas ir dipiridamolis

Nemanoma, kad INTEGRILIN, vartojamas kartu su varfarinu ar dipiridamoliu, didintų stiprių ir nedidelių kraujavimų riziką. INTEGRILIN gydyti pacientai, kurie kartu vartojo varfariną ir kurių protrombino laikas (PL) buvo $> 14,5$ sekundės, neturėjo padidėjusios kraujavimo rizikos.

INTEGRILIN ir tromboliziniai vaistai

Duomenys apie INTEGRILIN vartojimą pacientams, kurie gydomi trombolizininiais preparatais, yra riboti. Nėra nuoseklių įrodymų, kad eptifibatidas būtų padidinęs su audinių plazminogeno aktyvatoriumi susijusią stipraus ar silpno kraujavimo riziką PKI ar ūminio miokardo infarkto studijose. Atrodo, kad eptifibatidas padidino kraujavimo riziką, jei jo buvo vartojama kartu su streptokinaze ūminio miokardo infarkto studijoje. Sumažintos tenekteplazės dozės vartojimas kartu su eptifibatidu, palyginti su placebo vartojimu kartu su eptifibatidu, reikšmingai didino ir stipraus, ir silpno kraujavimo riziką ūminio miokardo infarkto su ST-pakilimu tyrimo metu.

Ūminio miokardo infarkto tyrime dalyvavo 181 pacientas, kuris vartojo eptifibatidą (jiems buvo iš karto suleista ne didesnė kaip 180 mikrogramų/kg dozė, vėliau ne ilgiau kaip 72 valandas infuzijos būdu lašinama 2 mikrogramų/kg/min. dozė) kartu su streptokinaze (1,5 milijono vienetų per 60 minučių). Esant didžiausiam tirtam infuzijos greičiui (1,3 mikrogramų/kg/min. ir 2,0 mikrogramų/kg/min.) eptifibatidas buvo susijęs su didesniu kraujavimų ir kraujo perpylimų dažniu, lyginant su atvejais, kuomet buvo vartojama vien streptokinazė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie eptifibatido vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono/vaisiaus vystymuisi, gimdymui arba postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

INTEGRILIN nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar eptifibatido prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Rekomenduojama nutraukti žindymą gydymo metu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs, nes INTEGRILIN yra skirtas vartoti tik ligoninėje gydomiems pacientams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė eptifibatidą vartojantiems pacientams, paprastai buvo susijusios su kraujavimu ar kardiovaskuliniais reiškiniais, kurie yra dažni šioje pacientų populiacijoje.

Klinikiniai tyrimai

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas remiantis dviejų III fazės klinikinių tyrimų (PURSUIT ir ESPRIT) duomenimis. Šie tyrimai trumpai aprašyti toliau.

PURSUIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas atsitiktinių imčių INTEGRILIN veiksmingumo ir saugumo mažinant mirtingumą ir (pakartotinio) miokardo infarkto dažnį pacientams, kuriems pasireiškia nestabilioji krūtinės angina ar miokardo infarktas be Q bangos, įvertinimo, palyginti su placebo, tyrimas.

ESPRIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas daugiacentris atsitiktinių imčių paralelinių grupių placebo kontroliuojamasis tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo eptifibatidu saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems atliekama planinė neskubi perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ir implantuojamas stentas.

PURSUIT tyrimo duomenys apie kraujavimą ir su kraujavimu nesusijusius reiškinius buvo renkami per laikotarpį nuo išrašymo iš ligoninės iki apsilankymo 30-tą parą. ESPRIT tyrimo metu kraujavimo reiškiniai buvo registruojami po 48 val., o su kraujavimu nesusiję reiškiniai 30-tą parą. Abiejų (ir PURSUIT, ir ESPRIT) tyrimų metu stiprus ir nedidelis kraujavimas buvo skirstomi pagal dažnį, naudojant trombolizės sergant miokardo infarktu TIMI kraujavimo kriterijus, vis dėlto PURSUIT tyrimo duomenys buvo renkami 30 parų, o ESPRIT tyrimo duomenys apsiribojo tik tais reiškiniais, kurie pasireiškė per 48 val. arba išrašant iš ligoninės (žiūrint, kas nutiko pirmiau).

Nepageidaujamas poveikis išvardytas toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Nurodytas absoliutus sutrikimų dažnis, neatsižvelgiant į dažnį placebo grupėje. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų atveju, jeigu duomenys apie jas gauti ir PURSUIT, ir ESPRIT metu, nurodyti duomenys to tyrimo, kurio metu nepageidaujama reakcija pasireiškė dažniau.

Pastaba. Priežastinis ryšys nustatytas ne visos nepageidaujamoms reakcijoms.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Kraujavimas (stiprus ar silpnas, įskaitant kraujavimą iš patekimo į šlaunies arteriją vietos, su VAŠ susijusį kraujavimą, kraujavimą iš virškinimo trakto, lytinių organų ir šlapimo takų, retroperitoninį kraujavimą, intrakranijinį kraujavimą, vėmimą krauju, hematuriją, kraujavimą iš burnos [burnos ir ryklės], hemoglobino [hematokrito] sumažėjimą ir kt.).
Nedažni	Trombocitopenija.
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Smegenų išemija.
Širdies sutrikimai	
Dažni	Širdies sustojimas, skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas, atrioventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Šokas, hipotenzija, flebitas.

Širdies sustojimas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių virpėjimas, hipotenzija ir šokas, kurie pasireiškė dažnai PURSUIT tyrimo metu, buvo su gretutine liga susiję reiškiniai.

Eptifibatido vartojimas susijęs su stipraus ir silpno kraujavimo, klasifikuojamo pagal TIMI, padažnėjimu. Vartojant rekomenduojamą gydomąją dozę, kurią PURSUIT tyrimo metu vartojo beveik 11 000 pacientų, kraujavimas buvo dažniausia gydymo eptifibatidu metu pasireiškusi komplikacija. Dažniausios kraujavimo komplikacijos buvo susijusios su invazinėmis širdies procedūromis (susijusios su vainikinės arterijos šuntavimo [VAŠ] ar patekimo į šlaunies arteriją vieta).

Kaip nedidelis kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinama savaiminė didelė hematurija, savaiminis vėmimas krauju, diagnozuotas kraujavimas ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 3 g/dl arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 4 g/dl ir nenustatyta kraujavimo vieta. Gydant INTEGRILIN šio tyrimo metu, nedidelis kraujavimas buvo labai dažna komplikacija ($> 1/10$ arba 13,1 % INTEGRILIN grupėje, palyginti su 7,6 % placebo grupėje). Kraujavimo reiškiniai pasireiškė dažniau pacientams, kurie kartu vartojo hepariną taikant PKI, kai AKL viršijo 350 sekundžių (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“).

Kaip stiprus kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinamas intrakranijinis kraujavimas arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 5 g/dl. PURSUIT tyrimo metu stiprus kraujavimas taip pat pasireiškė labai dažnai ir dažniau vartojant INTEGRILIN nei placebo ($\geq 1/10$ arba 10,8 %, palyginti su 9,3 %), bet buvo nedažnas didelei daugumai pacientų, kuriems per 30 parų po priėmimo į šį tyrimą VAŠ operacija neatlikta. Pacientams, kuriems atlikta VAŠ operacija, kraujavimas vartojant INTEGRILIN, nepadažnėjo, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. Pacientų, kuriems atlikta PKI, pogrupyje, stiprus kraujavimas pasireiškė dažnai (9,7 % INTEGRILIN vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 4,6 % placebo vartojusių pacientų grupėje).

Sunkių ar gyvybei pavojingų kraujavimo reiškinų dažnis vartojant INTEGRILIN buvo 1,9 %, palyginti su 1,1 %, vartojant placebo. Gydant INTEGRILIN, vidutiniškai padidėjo kraujo perpylimo poreikis (11,8 %, palyginti su 9,3 %, vartojant placebo).

Gydant eptifibatidu, pokyčiai atsiranda dėl žinomo farmakologinio poveikio, t. y. trombocitų agregacijos slopinimo. Taigi, laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai, susiję su kraujavimu (t. y. kraujavimo laiku), yra dažni ir tikėtini. Žymių kepenų funkcijos (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubino,

šarminės fosfatazės koncentracijos) ar inkstų funkcijos (kreatinino koncentracijos serume, kraujo šlapalo azoto) rodmenų skirtumų vartojant eptifibatidą ar placebo nenustatyta.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Mirtinas kraujavimas (daugeliu atvejų apėmė centrinės ir periferinės nervų sistemos sutrikimus: kraujavimą į smegenis ar intrakranijinį kraujavimą), kraujavimas iš plaučių, ūminė didelė trombocitopenija, hematoma.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Anafilaksinės reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Išbėrimas, sutrikimai vartojimo vietoje, pavyzdžiui, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie eptifibatido perdozavusius pacientus yra labai ribota. Nėra jokių duomenų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, susijusius su atsitiktinai iš karto suleista didele doze, greita infuzija, kuri laikyta perdozavimu, arba didele kumuliacine doze. PURSUIT tyrimo metu buvo 9 pacientai, kuriems iš karto suleista arba sulašinta daugiau negu dvigubai didesnė už rekomenduojamą dozę arba kurie tyrėjų buvo įvertinti kaip suvartoję per didelę dozę. Nei vienam iš šių pacientų neatsirado stiprus kraujavimas, nors vienam pacientui, kuriam buvo atlikta VAŠ operacija, silpnas kraujavimas buvo. Nei vienam pacientui nebuvo intrakranijinio kraujavimo.

Eptifibatido perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Dėl trumpo pusinio gyvavimo periodo ir greito klirenso, eptifibatido veikimą galima sustabdyti nutraukus infuziją. Nors eptifibatidą galima šalinti dialize, jos poreikis yra mažai tikėtinas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitrombozinis preparatas (trombocitų agregacijos inhibitoriai, neįskaitant heparino), ATC kodas: B01AC16.

Veikimo mechanizmas

Eptifibatidas yra sintetinis ciklinis heptapeptidas, turintis šešias amino rūgštis, įskaitant vieną cisteino amidą ir vieną merkaptopropionilio (desamincistenilio) liekaną, yra trombocitų agregacijos inhibitorius ir priklauso RGD (arginio-glicino-aspartato) mimetikams.

Eptifibatidas laikinai slopina trombocitų agregaciją, kadangi neleidžia jungtis fibrinogenui, Vilebrando faktoriui ir kitiems adhezininiams ligandams prie glikoproteino (GP) IIb/IIIa receptorių.

Farmakodinaminis poveikis

Eptifibatidas slopina trombocitų agregaciją nuo dozės ir koncentracijos priklausomu būdu, kaip parodė ex vivo trombocitų agregacijos tyrimas, naudojant adenozino difosfatą (ADF) ir kitų agonistų, skatinančių trombocitų agregaciją. Suleidus į veną iš karto 180 mikrogramų/kg dozę, nedelsiant

pastebimas eptifibatido poveikis. Toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinant 2,0 mikrogramų/kg/min dozė, daugiau nei 80 % pacientų stebėtas ADF *ex vivo* sukeltos trombocitų agregacijos slopinimas > 80 %, esant fiziologinei kalcio koncentracijai.

Po 4 valandų, sustabdžius 2,0 mikrogramų/kg/min. infuziją, lengvai atsistatė trombocitų agregacija ir sunormalėjo jų funkcija (> 50 % trombocitų agregacijos). Pacientų, sergančių nestabilia krūtinės angina ir miokardo infarktu be Q bangos, ADF sukeltos *ex vivo* trombocitų agregacijos matavimai esant fiziologinei kalcio koncentracijai (antikoaguliantas D-fenilalanil-L-propil-L-argino chlormetilketonas (FPACK) parodė, kad slopinimas priklauso nuo koncentracijos: IK_{50} (50 % inhibicinė koncentracija) buvo apytikriai 550 ng/ml ir IK_{80} (80 % inhibicinė koncentracija) apytikriai 1 100 ng/ml.

Duomenys apie trombocitų funkcijos slopinimą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), 100 % slopinimas pasireiškė per 24 val. po 2 mikrogramų/kg/min. dozės pavartojimo. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pavartojus 1 mikrogramo/kg/min. dozė, 80 % slopinimas pasireiškė daugiau kaip 80 % pacientų po 24 val.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PURSUIT klinikinis tyrimas

Pagrindinis nestabiliosios krūtinės anginos (NKA) ir miokardo infarkto be Q bangos (MIBQ) klinikinis tyrimas buvo PURSUIT. Šis tyrimas vyko 726 centruose, 27 šalyse, buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas placebo. Tyrime dalyvavo 10 948 pacientai, sergantys NKA ar MIBQ. Tyrime galėjo dalyvauti tik pacientai, kurie patyrė širdies išemiją ramybės būsenoje (≥ 10 minučių) per pastarąsias 24 valandas ir buvo būdingi:

- arba ST segmentų pokyčiai: ST nusileidimas > 0,5 mm mažiau nei 30 minučių arba nuolatinis ST pakilimas > 0,5 mm, nereikalaujantis reperfuzinės terapijos ar trombolizinio preparato, T bangos inversija (> 1 mm),
- arba padidėjęs kreatininkinazės mioglobino frakcijos (KK-MB) aktyvumas.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba placebo, arba eptifibatidą, kurio 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. dozė (180/2,0), arba 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 1,3 mikrogramų/kg/min. dozė (180/1,3).

Vaistas buvo lašinamas iki išrašymo iš ligoninės, iki vainikinių arterijų šuntavimo (VAŠ) operacijos pradžios arba 72 valandas, priklausomai nuo to, kuri iš minėtų sąlygų įvyko anksčiau. Jei buvo taikoma PKI, eptifibatido infuzija buvo tęsiama dar 24 valandas po procedūros. Tokiu atveju bendra infuzijos trukmė galėjo būti iki 96 valandų.

180/1,3 schema buvo nutraukta pagal protokolą, po tarpinės analizės nustatčius, kad dvi aktyvaus gydymo schemos turi vienodą kraujavimo dažnį.

Pacientams buvo taikomi įprasti tyrimo dalyvavusiam centrui tyrimo standartai. Todėl angiografijos, PKI ir VAŠ dažnis labai skyrėsi skirtinguose tyrimo centruose ir šalyse. Iš visų pacientų, dalyvavusių PURSUIT tyrime, eptifibatido terapijos metu 13 % buvo taikoma PKI, iš kurių 50 % buvo įstatyti intrakoronariniai stentai, 87 % buvo gydomi medikamentais (eptifibatido infuzijų metu PKI neatlikta).

Didžioji dauguma pacientų vartojo acetilsalicilo rūgštis (75-325 mg vieną kartą per dieną). Nefrakcionuotas heparinas buvo skiriamas intraveninėmis ar poodinėmis injekcijomis gydytojo nuožiūra, dažniausiai iš karto suleidžiant į veną 5 000 VV dozė, toliau infuzijos būdu lašinant 1 000 VV/val. dozė. Buvo rekomenduojama palaikyti aDTL – 50-70 sekundžių ribose. Iš viso 1 250 pacientams buvo atlikta PKI per 72 valandas po randomizacijos, šiuo atveju jiems buvo leidžiamas į veną nefrakcionuoto heparino, kad aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) būtų 300-350 sekundžių.

Pagrindinė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo mirtis dėl bet kokios priežasties arba naujas miokardo infarktas (MI) (nustatytas „aklo“ Klinikinių atvejų komiteto) per 30 dienų po randomizacijos. MI galėjo būti besimptomis, su KK-MB aktyvumo padidėjimu arba nauja Q banga.

Palyginus su placebo, eptifibatido vartojimas pagal 180/2,0 schemą reikšmingai sumažino pagrindinės vertinamosios baigties dažnį (4 lentelė). Tai atitinka maždaug 15 atvejų, kurių išvengė 1 000 gydomų pacientų.

4 lentelė Mirties /KAK nustatyto MI („gydyti pagal randomizaciją“ populiacijoje) atvejų dažnis			
Laikas	Placebas	Eptifibatidas	p-reikšmė
30 dienų	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Pearson chi kvadrato testas, rodantis skirtumus tarp placebo ir eptifibatido.			

Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus labiausiai lėmė miokardo infarkto atvejai. Pagrindinės vertinamosios baigties dažnio sumažėjimas eptifibatidą vartojantiems pacientams buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje (per pirmąsias 72-96 valandas) ir šis sumažėjimas išliko 6 mėnesius, be jokio reikšmingo poveikio mirtingumui.

Pacientai, kuriems gydymas eptifibatidu naudingiausias, yra tie, kuriems yra didelė miokardo infarkto rizika per 3-4 dienas po ūmios krūtinės anginos, riziką.

Remiantis epidemiologiniais duomenimis, didesnė širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizika siejama su tam tikrais faktoriais, pavyzdžiui:

- amžiumi;
- pagreitėjusiu širdies ritmu ar padidėjusiu kraujo spaudimu;
- nuolatiniais ar pasikartojančiais širdies išeminiais skausmais;
- ryškiais EKG pokyčiais (ypač ST-segmento pakitimais);
- padidėjusiu kardiofermentų ar žymeklių (pvz., KK-MB, troponino) aktyvumu;
- širdies nepakankamumu.

PURSUIT tyrimas buvo atliktas tuo metu, kai įprastas ūminių koronarinių sindromų gydymas buvo kitoks, nei šiuo metu taikomas gydymas tienopiridiniais ir įprastai naudojamais intrakoronariniais stentais.

ESPRIT tyrimas

ESPRIT (Trombocitų IIb/IIIa receptorių slopinimo stiprinimas, taikant eptifibatido terapiją) buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas placebo klinikinis tyrimas (n = 2 064), kurio metu buvo atliekama planinė PKI ir į širdies vainikinę arteriją įstatomas stentas.

Visiems pacientams taikyta standartinė įprastinė priežiūra, jiems atsitiktiniu būdu paskirta vartoti arba placebo, arba eptifibatidą (du kartus iš karto suleista į veną 180 mikrogramų/kg dozė, toliau iki išrašymo iš ligoninės arba ne ilgiau kaip 18-24 valandas vaisto lašinta į veną).

Pirmoji greita injekcija į veną ir infuzija buvo pradėtos tuo pat metu, iš karto prieš PKI procedūrą, antroji greita injekcija į veną suleista 10 minučių po pirmosios. Infuzijos greitis buvo 2,0 mikrogramų/kg/min. pacientams, kurių serumo kreatininas buvo ≤ 175 mikromolių/l arba 1,0 mikrogramų/kg/min. pacientams, kurių serumo kreatininas buvo > 175-350 mikromolių/l.

Grupėje, kuri buvo gydoma eptifibatidu, beveik visi pacientai vartojo aspirino (99,7 %) ir 98,1 % vartojo tienopiridinų (95,4 % klopidoirelio ir 2,7 % tiklopidino). PKI dieną, prieš kateterizaciją, 53,2 % vartojo tienopiridinų (klopidoirelio 52,7 %; tiklopidino 0,5 %) dažniausiai maksimalią dozę (300 mg ar daugiau). Grupėje, kuri vartojo placebo, buvo panašiai (aspirino vartojo 99,7 %, klopidoirelio - 95,9 %, tiklopidino - 2,6 % pacientų).

ESPRIT tyrime PKI procedūros metu heparinas buvo vartojamas supaprastintu metodu: pradžioje iš karto suleidžiama 60 VV/kg dozė, kad AKL būtų 200-300 sekundžių. Pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo: mirtis (M), MI, skubi kraujagyslių revaskuliarizacija (SKR), ir skubi pagalba taikant antitrombozinį gydymą GP IIb/IIIa inhibitorių terapija (RT) per 48 valandas po randomizacijos.

MI buvo nustatytas remiantis KK-MB laboratoriniais kriterijais. Šiai diagnozei nustatyti per 24 valandas po PKI procedūros, turėjo būti nustatytos bent dvi KK-MB vertės ≥ 3 kartus viršijančios ribą, todėl diagnozės patvirtinimas KAK buvo nebūtinas. MI galėjo būti nustatytas KAK sprendimu, įvertinus tyrėjo pranešimą.

Pagrindinės vertinamosios baigties analizė (keturių dedamųjų - mirties, MI, skubios kraujagyslių revaskuliarizacijos (SKR) ir skubios trombolitikų terapijos per 48 valandas - sudėtinė baigtis) parodė 37 % santykinį ir 39 % absoliutų sumažėjimą eptifibatido grupėje (6,6 % atvejų, palyginti su 10,5 % atvejų, $p = 0,0015$). Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai daugiausia priklausė nuo fermentinio MI, nustatyto pagal ankstyvą širdies fermentų padidėjimą po PKI (80 iš 92 MI-ų placebo grupėje ir 47 iš 56 MI-ų eptifibatido grupėje), atvejų sumažėjimo. Klinikinė tokio fermentinių MI atvejų reikšmė iki šiol yra ginčytina.

Panašūs buvo ir 2 antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti per 30 dienų: trijų dedamųjų (mirties, MI ir SKR) vertinamosios baigties, bei daug stipresnės mirties ir MI kombinacijos.

Vertinamosios baigties atvejų sumažėjimas pacientams, vartojantiems eptifibatidą, buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje. Po to didesnės naudos iki vienerių metų laikotarpiu nepastebėta.

Kraujavimo laiko pailgėjimas

Eptifibatido injekcija į veną iš karto ir infuzijomis gali iki 5 kartų padidinti kraujavimo laiką. Šis padidėjimas yra laikinas, nutraukus infuziją, kraujavimo laikas sunormalėja maždaug per 6 (2-8) valandas. Jei vartojamas vien tik eptifibatidas, jis nedaro pastebimos įtakos protrombino laikui (PL) ar daliniam aktyvuotam tromboplastino laikui (aDTL).

EARLY-ACS tyrimas

EARLY ACS (angl. *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – ankstyvas glikoproteino IIb/IIIa slopinimas ūminio koronarinio sindromo be ST segmento pakilimo atveju) - tai ankstyvo rutiniškai vartojamo eptifibatido, palyginti su placebo (vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatidą kateterizavimo laboratorijoje), kartu taikant antitrombozinį gydymą (acetilsalicilo rūgštimi (ASR), nefrakcionuotu heparinu (NFH), bivalirudinu, fondaparinuxu ar mažos molekulinės masės heparinu), tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta didelė ūminio koronarinio sindromo (ŪKS) be ST segmento pakilimo rizika. Pavartojus tiriamojo vaistinio preparato 12-96 val., pacientams buvo taikyti invaziniai gydymo metodai. Pacientai galėjo būti gydomi vaistiniais preparatais, jiems galėjo būti atlikta vainikinės arterijos šuntavimo [VAŠ] operacija arba perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PKI). Kitaip nei patvirtintas dozavimas ES, tyrimo metu prieš greitą infuziją buvo sušvirkšta dviguba tiriamojo vaistinio preparato dozė (antra dozė praėjus 10 minučių po pirmosios).

Ankstyvas eptifibatido vartojimas šios didelės ŪKS be ST segmento pakilimo rizikos grupės optimaliai gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti invaziniai gydymo būdai, nelėmė statistiškai reikšmingo sudėtinės pagrindinės vertinamosios baigties (mirties, miokardo infarkto (MI), RI-UR [angl. *Recurrent Ischemia Requiring Urgent Revascularization* – išemijos pasikartojimas, dėl kurio prireikė skubios revaskuliarizacijos procedūros], ir skubios trombolitikų terapijos per 96 valandas) sumažėjimo, palyginti su gydymo planu, pagal kurį buvo vėliau pagal poreikį skiriama eptifibatido (9,3 % pacientų, kuriems eptifibatido skirta vartoti anksti, palyginti su 10,0% pacientų, kuriems eptifibatido buvo skiriama vėliau pagal poreikį, šansų santykis = 0,920, 95 % PI = 0,802-1,055, $p = 0,234$). Sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO (angl. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* – visuotiniai taikomi gydymo būdai vainikinių arterijų užsikimšimo atveju) pasireiškė nedažnai ir panašiu dažnumu abiejose grupėse (0,8 %). Vidutinio sunkumo ar sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO anksti rutiniškai vartojant eptifibatidą

pasireiškė reikšmingai dažniau (7,4 %, palyginti su 5,0 % vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, $p < 0,001$). Pastebėti panašūs didelio kraujavimo pagal TIMI kriterijus skirtumai (118 [2,5 %] anksti rutiniškai vartojant eptifibatidą, palyginti su 83 [1,8 %] vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, $p = 0,016$).

Statistiškai reikšmingo palankaus poveikio anksti įprastai vartojant eptifibatidą nepastebėta pacientų, kurie gydyti vaistiniais preparatais, pogrupyje arba vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu prieš PKI arba VAS.

Vėlesnės (angl. *post hoc*) EARLY ACS tyrimo duomenų analizės metu įvertintas dozės sumažinimo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rizikos ir naudos santykis nebuvo vienareikšmis. Pagrindinės vertinamosios baigties atvejų dažnis buvo 11,9 % pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 11,2 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti rutiniškai ankstyvuojų laikotarpiu ($p = 0,81$). Vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę atvejų dažnis buvo 10 %, palyginti su 11,5 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę ($p = 0,61$). Didelis kraujavimas pagal TIMI pasireiškė 2,7 % pacientų, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 4,2 % pacientų, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti rutiniškai ankstyvuojų laikotarpiu ($p = 0,36$). Vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, didelio kraujavimo pagal TIMI atvejų pasireiškė 1,4 %, palyginti su 2,0 % pacientų, kurie vartojo atitinkamai mažesnę ir įprastą dozes ($p = 0,54$). Nebuvo jokių reikšmingų gausaus kraujavimo pagal GUSTO skirtumų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Eptifibatido farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozei, jei į veną iš karto suleidžiama 90-250 mikrogramų/kg dozė arba ji lašinama infuzijos būdu 0,5-3,0 mikrogramų/kg/min. greičiu. Jei pacientams, sergantiems išemine širdies liga, vaisto lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. greičiu, plazmoje nusistovi 1,5-2,2 mikrogramų/ml vidutinė pastovi eptifibatido koncentracija. Tokią koncentraciją plazmoje galima greitai pasiekti, jei prieš infuziją į veną iš karto (*bolus*) suleidžiama 180 mikrogramų/kg dozė. Apie 25 % eptifibatido jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Toje pačioje populiacijoje vaisto pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka apytikriai 2,5 valandos, plazmos klirensas yra 55-80 ml/kg/val. ir pasiskirstymo tūris apytikriai yra 185-260 ml/kg.

Sveikiems žmonėms vaisto šalinimas per inkstus atitinka maždaug 50 % bendro organizmo klirensą; apie 50 % viso kiekio išsiskiria nepakitusia forma. Pacientams, kuriems yra vidutinis ar sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), eptifibatido klirensas sumažėja maždaug 50 % ir nusistovėjusi plazmos koncentracija padidėja maždaug dvigubai.

Oficialių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau populiacijos farmakokinetikos tyrimų metu nenustatyta farmakokinetinės sąveikos tarp eptifibatido ir tuo pat metu vartojamų vaistinių preparatų: amlodipino, atenololio, kaptoprilio, atropino, cefazolino, diazepamo, digoksino, diltiazemo, difenhidramino, enalaprilio, fentanilio, furozemido, heparino, lidokaino, lizinoprilio, metoprololio, midazolamo, morfino, nitrato, nifedipino ir varfarino.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikti toksikologiniai tyrimai skiriant vienkartinės ir kartotinės eptifibatido dozes žiurkėms, triušiams ir beždžionėms, reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir triušiais, *in vitro* ir *in vivo* genetinio toksiškumo, dirginamojo poveikio, padidėjusio jautrumo ir antigeniškumo tyrimai. Nebuvo nustatytas joks toksinis poveikis, kuris nebūtų būdingas tokiu farmakologiniu poveikiu pasižymiančiai medžiagai, ir gauti rezultatai buvo tikėtini, remiantis klinicine patirtimi, kai pagrindinis nepageidaujamas poveikis buvo kraujavimas. Eptifibatido genotoksinio poveikio nepastebėta.

Buvo atlikti teratogeniškumo tyrimai eptifibatidą lašinant į veną nuolatinės infuzijos būdu vaikingoms žiurkėms 72 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui, apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą) ir vaikingoms triušių patelėms 36 mg/kg/per

dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui, apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą). Šių tyrimų duomenimis, eptifibatidas nesutrikdo vaisingumo bei nedaro žalos vaisiui. Reprodukcinės tyrimų su gyvūnų rūšimis, kurioms eptifibatidas sukelia panašų kaip žmogui farmakologinį poveikį, nėra, todėl esami tyrimai nėra tinkami, vertinant eptifibatido toksiškumą reprodukcinėi funkcijai (žr. 4.6 skyrių).

Ilgalaikių kancerogeninių eptifibatido poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

INTEGRILIN yra nesuderinamas su furozemidu.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl INTEGRILIN negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 100 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilo gumos kamščiu ir užsandarintas gofruotu aliuminio dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Fizinio ir cheminio suderinamumo tyrimai parodė, kad INTEGRILIN galima leisti į veną su atropino sulfatu, dobutaminu, heparinu, lidokainu, meperidinu, metoprololiu, midazolamu, morfinu, nitroglicerinu, audinių plazminogeno aktyvatoriumi ar verapamiliu. INTEGRILIN galima derinti su 0,9 % infuziniu natrio chlorido tirpalu ir su 5 % gliukozės Normosol R tirpalu, kuriame yra arba nėra kalio chlorido. Tikslią sudėtį žr. Normosol R tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Prieš vartojimą reikia patikrinti flakono turinį. Vartoti draudžiama, jei yra kokių nors pakitimų ar spalvos pokyčių. Vartojimo metu INTEGRILIN tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina.

Po atidarymo nesuvartoto vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

7. REGISTRUOTOJAS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/109/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 1999 m. liepos 1 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. liepos 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INTEGRILIN 2 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 2 mg eptifibatido.

Viename 10 ml injekcinio tirpalo flakone yra 20 mg eptifibatido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename 10 ml flakone yra 13,8 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis tirpalas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

INTEGRILIN yra skirtas vartoti su acetilsalicilo rūgštimi ir nefrakcionuotu heparinu.

INTEGRILIN yra skiriamas ankstyvo miokardo infarkto profilaktikai tiems suaugusiesiems, kurie serga nestabiliąja krūtinės angina (NKA) arba miokardo infarktu be Q bangos (MIBQ), kai paskutinis krūtinės skausmo epizodas tęsiasi ne ilgiau kaip 24 valandas ir yra pokyčių elektrokardiogramoje (EKG) ir (arba) padidėjęs kardiofermentų kiekis kraujyje.

INTEGRILIN naudingiausias tiems pacientams, kuriems per 3-4 dienas po staiga kilusių ūminių krūtinės anginos simptomų yra didelė rizika išsivystyti miokardo infarktui, įskaitant ir tuos, kuriems artimiausiu laiku bus atliekama PTKA (perkutaninė transluminalinė koronarinė angioplastika) (žr. 5.1 skyrių)

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas vartoti tik ligoninėje. Jį gali skirti tik gydytojas specialistas, turintis ūminių koronarinių sindromų gydymo patirties.

INTEGRILIN injekcinis tirpalas turi būti naudojamas kartu su INTEGRILIN infuziniu tirpalu.

Rekomenduojama kartu skirti vartoti hepariną, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas dėl anksčiau pasireiškusių trombocitopenijos, susijusių su heparino vartojimu (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“). Be to, INTEGRILIN skiriamas vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi taikant įprastą pacientų, kuriems pasireiškia ūminis koronarinis sindromas, gydymą, išskyrus atvejus, kai jo vartojimas kontraindikuotinas.

Dozavimas

Suaugusiesiems (≥ 18 metų), kuriems yra nestabilioji krūtinės angina (NKA) ar miokardo infarktas be Q bangos (MIBQ)

Rekomenduojama iš karto suleisti 180 mikrogramų/kg dozę, suleidžiamas nedelsiant po diagnozės nustatymo, po to tęsiant infuziją 2 mikrogramų/kg/min. greičiu iki 72 valandų, t. y. kol pradedama vainikinių arterijų šuntavimo (VAŠ) operacija arba kol pacientas išrašomas iš ligoninės (žiūrint, kas nutinka pirmiau). Jei taikant eptifibatido terapiją atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), reikėtų tęsti infuziją 20-24 valandas po PKI, ilgiausia bendra eptifibatido terapijos trukmė 96 valandas.

Neatidėliotina pagalba ar planinė operacija

Jei pacientui reikia neatidėliotinos pagalbos arba būtina skubi širdies operacija eptifibatido terapijos metu, infuziją tuoj pat reikia nutraukti. Jei pacientui reikalinga planinė operacija, eptifibatido infuziją reikia nutraukti tokiu metu, kad būtų pakankamai laiko sunormalėti trombocitų funkcijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Patirtis gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi yra labai maža. Atsargiai reikėtų skirti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems dažniau galimas krešėjimo sutrikimas (žr. 4.3 skyrių, protrombino laiką). Kontraindikuotinas pacientams, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 – <50 ml/min.), reikia skirti pradinę 180 mikrogramų dozę iš karto suleidžiant į veną, po to nepertraukiama infuzija 1,0 mikrogramo/kg/min. dozę viso gydymo metu. Ši rekomendacija pagrįsta farmakodinamikos ir farmakokinetikos duomenimis. Vis dėlto, turimi klinikiniai duomenys negali patvirtinti, kad toks dozės pakeitimas duos ilgalaikės naudos (žr. 5.1 skyrių). Vartojimas pacientams, kuriems yra sunkesnis inkstų funkcijos sutrikimas, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Kadangi nepakanka duomenų apie saugumą ir veiksmingumą, nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus.

4.3 Kontraindikacijos

INTEGRILIN negalima gydyti pacientų, kuriems:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo virškinimo trakto kraujavimas, stiprus kraujavimas iš šlapimo ir lyties organų ar kitas stiprus nenormalus kraujavimas;
- prieš gydymą 30 dienų laikotarpiu buvo insultas ar anamnezėje buvęs hemoraginis insultas;
- galvos smegenų liga anamnezėje (navikas, arterioveninis sklaidos trūkumas, aneurizma);
- 6 savaičių laikotarpyje atlikta sudėtinga operacija ar patirta sunki trauma;
- hemoraginė diatezė anamnezėje;
- trombocitopenija ($< 100\,000$ ląstelių/mm³);
- protrombino laikas 1,2 karto didesnis už kontrolinį ar Tarptautinis Normalizuotas Santykis (INR) yra $\geq 2,0$;
- sunki hipertenzija (taikant antihipertenzinę terapiją sistolinis kraujo spaudimas > 200 mm Hg ar diastolinis kraujo spaudimas > 110 mm Hg);
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba atliekamos inkstų dializės;
- yra kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas;
- taikomas arba numatomas taikyti gydymas kitais parenteriniu būdu vartojamais glikoproteinų (GP) IIb/IIIa inhibitoriais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

INTEGRILIN yra antitrombozinis vaistinis preparatas, kuris slopina trombocitų agregaciją, todėl gydymo metu reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl kraujavimo atsiradimo galimybės (žr. 4.8 skyrių). Moterims, senyviems žmonėms, ligoniams, kurių maža kūno masė, arba sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas > 30 - < 50 ml/min.) gali būti didesnė kraujavimo rizika, todėl šiuos pacientus reikia stebėti labai atidžiai.

EARLY-ACS tyrimas parodė, kad pacientams, anksti pradėjusiems vartoti INTEGRILIN (t. y. po diagnozės nustatymo), gali būti didesnė kraujavimo rizika, palyginti su pacientais, vaistinių preparatų pavartojusiais prieš pat perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI). Skirtingai nuo patvirtinto dozavimo Europos Sąjungoje (ES), visiems šiame tyrime dalyvavusiems pacientams iš karto (*bolus*) buvo sušvirkštos dvigubos vaistinio preparato dozės prieš infuziją (žr. 5.1 skyrių).

Kraujavimas dažniausiai pasireiškia patekimo į arteriją vietoje tiems pacientams, kuriems taikomos perkutaninės arterinės procedūros. Visos potencialios kraujavimo vietos (pvz., kateterio įstatymo vieta, dūrimo į arterijas, venas ar adatų dūrių vietos, pjūviai bei virškinamasis traktas ir šlapimo bei lyties organų sistema) turi būti atidžiai stebimos. Kitos potencialaus kraujavimo vietos, tokios kaip centrinė ir periferinė nervų sistema bei retroperitoninė sritis, taip pat turi būti atidžiai stebimos.

Kadangi INTEGRILIN slopina trombocitų agregaciją, ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis kai jis vartojamas su kitais vaistiniais preparatais veikiančiais hemostazę, įskaitant tiklopidiną, klopidoogrelį, trombolizinius preparatus, geriamuosius antikoagulantus, dekstrano tirpalus, adenoziną, sulfinpirazoną, prostacikliną, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo ar dipiridamolį (žr. 4.5 skyrių).

Nėra patirties vartojant INTEGRILIN kartu su mažos molekulinės masės hepariniais.

Terapinė patirtis INTEGRILIN gydant pacientus, kuriems paprastai reikalinga trombolizinė terapija (pvz., ūmus transmuralinis miokardo infarktas su nauja patologine Q banga arba ST segmento pakilimu arba kairės Hiso pluošto kojytės blokada EKG), yra ribota. Todėl tokiais atvejais, INTEGRILIN vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Reikia nedelsiant nutraukti INTEGRILIN infuziją, jei atsiranda aplinkybių, dėl kurių būtina taikyti trombolizinę terapiją ar pacientui reikalinga skubi vainikinių arterijų šuntavimo operacija arba intraortinė kontrapulsacija.

Jei atsiranda stiprus kraujavimas, kurio negalima sustabdyti užspaudžiant kraujavimo vietą, reikia nedelsiant nutraukti INTEGRILIN ir kartu vartojamo nefrakcionuoto heparino infuzijas.

Arterinės procedūros

Gydymo eptifibatidu laikotarpiu yra didesnė kraujavimo galimybė, ypač šlaunies arterijos srityje, kur įstatoma kateterio makštis. Būtinai įsitikinti, kad yra perdurta tik priekinė šlaunies arterijos sienelė. Kateterio makštį iš arterijos galima pašalinti tik po to, kai krešėjimas sunormalėja, pavyzdžiui, kai aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) tampa mažesnis nei 180 sekundžių (nutraukus heparino vartojimą dažniausiai po 2-6 valandų). Ištraukus kateterio makštį, reikia atidžiai stebinti užtikrinti hemostazę.

Trombocitopenija ir imunogeninės reakcijos, susijusios su GP IIb/IIIa inhibitoriais

INTEGRILIN slopina trombocitų agregaciją, bet neatrodo, kad paveiktų trombocitų gyvybingumą. Kaip parodė klinikiniai tyrimai, trombocitopenijos atvejų dažnis buvo mažas ir jis buvo panašus pacientams gydytiems eptifibatidu ar placebo. Vartojant eptifibatidą po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo pastebėta trombocitopenijos, įskaitant ir sunkios trombocitopenijos, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Mechanizmas (imuninis ir [arba] neimuninis), kuriuo eptifibatidas gali sukelti trombocitopeniją, nėra visiškai aiškus. Vis dėlto gydymas eptifibatidu buvo susijęs su antikūnų, kurie atpažįsta su eptifibatidu susijungusį GPIIb/IIIa, atsiradimu, o tai rodo imuninį mechanizmą. Trombocitopeniją po pirmosios

GPIIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicijos galima paaiškinti tuo, kad antikūnų natūraliai yra kai kurių asmenų organizme.

Kadangi ir kartotinė bet kurio GP IIb/IIIa ligando mimetiko (pvz.: abciksimabo ar eptifibatido) ekspozicija, ir GP IIb/IIIa inhibitoriaus ekspozicija pirmą kartą gali būti susijusi su imuniniu trombocitopeniniu atsaku, pacientai turi būti stebimi (t. y. turi būti tiriamas trombocitų kiekis prieš gydymą, per 6 vartojimo valandas ir vėliau bent vieną kartą per parą gydymo metu, ir nedelsiant, kai tik atsiranda netikėto kraujavimo tendencijos klinikinių požymių).

Ir nustačius trombocitų skaičiaus sumažėjimą iki $< 100\,000/\text{mm}^3$, ir diagnozavus ryškią ūminę trombocitopeniją, nedelsiant būtina apsvarstyti bet kurio vaistinio preparato, kuris kaip žinoma arba įtariama sukelia trombocitopeninį poveikį, įskaitant eptifibatido, heparino ar klopidoogrelio, vartojimo nutraukimą. Ar reikia perpilti trombocitų, turėtų būti sprendžiama individualiai, remiantis klinikiniu įvertinimu.

Duomenų apie INTEGRILIN vartojimą pacientams, kuriems anksčiau vartojant kitus parenterinius GP IIb/IIIa inhibitorius buvo pasireiškusi imuninė trombocitopenija, nėra. Todėl eptifibatido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems anksčiau vartojant GP IIb/IIIa inhibitorių, įskaitant eptifibatidą, pasireiškė imuninė trombocitopenija.

Heparino vartojimas

Heparino vartoti rekomenduojama, nebent yra kontraindikacijų (pvz., su heparino vartojimu susijusi trombocitopenija anamnezėje).

NKA/ MIBQ: Pacientui, kurio kūno masė ≥ 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto (bolus) 5 000 VV dozę, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 1 000 VV/val. dozę. Jei paciento kūno masė yra < 70 kg, rekomenduojama suleisti iš karto 60 VV/kg dozę, toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinti 12 VV/kg/val. dozę. Reikia stebėti dalinį aktyvuoto tromboplastino laiką (aDTL) ir jį palaikyti 50-70 sekundžių ribose; esant ilgesniam nei 70 sekundžių laikui gali padidėti kraujavimo rizika.

Jei PKI buvo atlikta esant NKA/MIBQ, reikia stebėti aktyvintą krešėjimo laiką (AKL), kad jo vertė būtų palaikoma 300-350 sekundžių ribose. Heparino vartojimą būtina nutraukti, jei AKL yra ilgesnis nei 300 sekundžių, ir jo nevartoti tol, kol AKL vartė tampa mažesnė negu 300 sekundžių.

Laboratorinių rodiklių stebėjimas

Prieš atliekant INTEGRILIN infuziją, kad būtų nustatyti esami kraujo krešėjimo sutrikimai, rekomenduojama atlikti šiuos laboratorinius tyrimus: nustatyti protrombino laiką (PL) ir aDTL, kreatinino kiekį serume, trombocitų, hemoglobino kiekį ir hematokritą. Hemoglobino ir trombocitų kiekį bei hematokritą taip pat reikia stebėti 6 valandų laikotarpyje nuo terapijos pradžios ir vėliau tikrinti bent kartą per dieną visos terapijos metu (arba dažniau, jei atsiranda žymaus sumažėjimo požymių). Jei trombocitų kiekis tampa mažesnis negu $100\,000/\text{mm}^3$, reikia atlikti papildomą trombocitų kiekio tyrimą, kad būtų galima atmesti pseudotrombocitopenijos galimybę. Reikia nutraukti nefrakcionuoto heparino vartojimą. Jei pacientui atliekama PKI, taip pat stebėkite jo AKL.

Pacientus reikia stebėti dėl kraujavimo galimybės ir gydyti, jei reikia (žr. 4.9 skyrių).

Natris

Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 13,8 mg natrio (tai atitinka 0,69 % PSO rekomenduojamo suaugusiam žmogui suvartoti per parą natrio kiekio [2 g]).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varfarinas ir dipiridamolis

Nemanoma, kad INTEGRILIN, vartojamas kartu su varfarinu ar dipiridamoliu, didintų stiprių ir nedidelių kraujavimų riziką. INTEGRILIN gydomi pacientai, kurie kartu vartojo varfariną ir kurių protrombino laikas (PL) buvo $> 14,5$ sekundės, neturėjo padidėjusios kraujavimo rizikos.

INTEGRILIN ir tromboliziniai vaistai

Duomenys apie INTEGRILIN vartojimą pacientams, kurie gydomi trombolizinius preparatus, yra riboti. Nėra nuoseklių įrodymų, kad eptifibatidas būtų padidinęs su audinių plazminogeno aktyvatoriumi susijusią stipraus ar silpno kraujavimo riziką PKI ar ūminio miokardo infarkto studijose. Atrodo, kad eptifibatidas padidino kraujavimo riziką, jei jo buvo vartojama kartu su streptokinaze ūminio miokardo infarkto studijoje. Sumažintos tenekteplazės dozės vartojimas kartu su eptifibatidu, palyginti su placebo vartojimu kartu su eptifibatidu, reikšmingai didino ir stipraus, ir silpno kraujavimo riziką ūminio miokardo infarkto su ST-pakilimu tyrimo metu.

Ūminio miokardo infarkto tyrime dalyvavo 181 pacientas, kuris vartojo eptifibatidą (jiems buvo iš karto suleista ne didesnė kaip 180 mikrogramų/kg dozė, vėliau ne ilgiau kaip 72 valandas infuzijos būdu lašinama 2 mikrogramų/kg/min. dozė) kartu su streptokinaze (1,5 milijono vienetų per 60 minučių). Esant didžiausiam tirtam infuzijos greičiui (1,3 mikrogramų/kg/min. ir 2,0 mikrogramų/kg/min.) eptifibatidas buvo susijęs su didesniu kraujavimų ir kraujo perpylimų dažniu, lyginant su atvejais, kuomet buvo vartojama vien streptokinazė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie eptifibatido vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono/vaisiaus vystymuisi, gimdymui arba postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. INTEGRILIN nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar eptifibatido prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Rekomenduojama nutraukti žindymą gydymo metu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs, nes INTEGRILIN yra skirtas vartoti tik ligoninėje gydomiems pacientams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė eptifibatidą vartojantiems pacientams, paprastai buvo susijusios su kraujavimu ar kardiovaskuliniais reiškiniais, kurie yra dažni šioje pacientų populiacijoje.

Klinikiniai tyrimai

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas remiantis dviejų III fazės klinikinių tyrimų (PURSUIT ir ESPRIT) duomenimis. Šie tyrimai trumpai aprašyti toliau.

PURSUIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas atsitiktinių imčių INTEGRILIN veiksmingumo ir saugumo mažinant mirtingumą ir (pakartotinio) miokardo infarkto dažnį pacientams, kuriems pasireiškia nestabilioji krūtinės angina ar miokardo infarktas be Q bangos, įvertinimo, palyginti su placebo, tyrimas.

ESPRIT. Tai dvigubai aklu būdu atliktas daugiacentris atsitiktinių imčių paralelinių grupių placebo kontroliuojamasis tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo eptifibatidu saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems atliekama planinė neskubi perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ir implantuojamas stentas.

PURSUIT tyrimo duomenys apie kraujavimą ir su kraujavimu nesusijusius reiškinius buvo renkami per laikotarpį nuo išrašymo iš ligoninės iki apsilankymo 30-tą parą. ESPRIT tyrimo metu kraujavimo reiškiniai buvo registruojami po 48 val., o su kraujavimu nesusiję reiškiniai 30-tą parą. Abiejų (ir

PURSUIT, ir ESPRIT) tyrimų metu stiprus ir nedidelis kraujavimas buvo skirstomi pagal dažnį, naudojant trombolizės sergant miokardo infarktu (TIMI) kraujavimo kriterijus, vis dėlto PURSUIT tyrimo duomenys buvo renkami 30 parų, o ESPRIT tyrimo duomenys apsiribojo tik tais reiškiniais, kurie pasireiškė per 48 val. arba išrašant iš ligoninės (žiūrint, kas nutiko pirmiau).

Nepageidaujamas poveikis išvardytas toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Nurodytas absoliutus sutrikimų dažnis, neatsižvelgiant į dažnį placebo grupėje. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų atveju, jeigu duomenys apie jas gauti ir PURSUIT, ir ESPRIT metu, nurodyti duomenys to tyrimo, kurio metu nepageidaujama reakcija pasireiškė dažniau.

Pastaba. Priežastinis ryšys nustatytas ne visos nepageidaujamoms reakcijoms.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Kraujavimas (stiprus ar silpnas, įskaitant kraujavimą iš patekimo į šlaunies arteriją vietas, su VAŠ susijusį kraujavimą, kraujavimą iš virškinimo trakto, lytinių organų ir šlapimo takų, retroperitoninį kraujavimą, intrakranijinį kraujavimą, vėmimą krauju, hematuriją, kraujavimą iš burnos [burnos ir ryklės], hemoglobino [hematokrito] sumažėjimą ir kt.).
Nedažni	Trombocitopenija.
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Smegenų išemija.
Širdies sutrikimai	
Dažni	Širdies sustojimas, skilvelių virpėjimas, skilvelinė tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas, atriuventrikulinė blokada, prieširdžių virpėjimas.
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Šokas, hipotenzija, flebitas.

Širdies sustojimas, stazinis širdies nepakankamumas, skilvelių virpėjimas, hipotenzija ir šokas, kurie pasireiškė dažnai PURSUIT tyrimo metu, buvo su gretutine liga susiję reiškiniai.

Eptifibatido vartojimas susijęs su stipraus ir silpno kraujavimo, klasifikuojamo pagal TIMI, padažnėjimu. Vartojant rekomenduojamą gydomąją dozę, kurią PURSUIT tyrimo metu vartojo beveik 11 000 pacientų, kraujavimas buvo dažniausia gydymo eptifibatidu metu pasireiškusi komplikacija. Dažniausios kraujavimo komplikacijos buvo susijusios su invazinėmis širdies procedūromis (susijusios su vainikinės arterijos šuntavimo [VAŠ] ar patekimo į šlaunies arteriją vieta).

Kaip nedidelis kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinama savaiminė didelė hematurija, savaiminis vėmimas krauju, diagnozuotas kraujavimas ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 3 g/dl arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 4 g/dl ir nenustatyta kraujavimo vieta. Gydant INTEGRILIN šio tyrimo metu, nedidelis kraujavimas buvo labai dažna komplikacija ($> 1/10$ arba 13,1 % INTEGRILIN grupėje, palyginti su 7,6 % placebo grupėje). Kraujavimo reiškiniai pasireiškė dažniau pacientams, kurie kartu vartojo hepariną taikant PKI, kai AKL viršijo 350 sekundžių (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Heparino vartojimas“).

Kaip stiprus kraujavimas PURSUIT tyrimo metu buvo apibūdinamas intrakranijinis kraujavimas arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau kaip 5 g/dl. PURSUIT tyrimo metu stiprus kraujavimas taip pat pasireiškė labai dažnai ir dažniau vartojant INTEGRILIN nei placebo ($\geq 1/10$ arba 10,8 %, palyginti su 9,3 %), bet buvo nedažnas didelei daugumai pacientų, kuriems per 30 parų po priėmimo į šį tyrimą VAŠ operacija neatlikta. Pacientams, kuriems atlikta VAŠ operacija, kraujavimas vartojant INTEGRILIN, nepadažnėjo, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. Pacientų, kuriems atlikta PKI, pogrupyje, stiprus kraujavimas pasireiškė dažnai (9,7 % INTEGRILIN vartojusių pacientų grupėje, palyginti su 4,6 % placebo vartojusių pacientų grupėje).

Sunkių ar gyvybei pavojingų kraujavimo reiškinių dažnis vartojant INTEGRILIN buvo 1,9 %, palyginti su 1,1 %, vartojant placebą. Gydant INTEGRILIN, vidutiniškai padidėjo kraujo perpylimo poreikis (11,8 %, palyginti su 9,3 %, vartojant placebą).

Gydant eptifibatidu, pokyčiai atsiranda dėl žinomo farmakologinio poveikio, t. y. trombocitų agregacijos slopinimo. Taigi laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai, susiję su kraujavimu (t. y. kraujavimo laiku), yra dažni ir tikėtini. Žymių kepenų funkcijos (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubino, šarminės fosfatazės koncentracijos) ar inkstų funkcijos (kreatinino koncentracijos serume, kraujo šlapalo azoto) rodmenų skirtumų vartojant eptifibatidą ar placebą nenustatyta.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Mirtinas kraujavimas (daugeliu atvejų apėmė centrinės ir periferinės nervų sistemos sutrikimus: kraujavimą į smegenis ar intrakranijinį kraujavimą), kraujavimas iš plaučių, ūminė didelė trombocitopenija, hematoma.
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai reti	Anafilaksinės reakcijos.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Išbėrimas, sutrikimai vartojimo vietoje, pavyzdžiui, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie eptifibatido perdozavusius pacientus yra labai ribota. Nėra jokių duomenų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, susijusius su atsitiktinai iš karto suleista didele doze, greita infuzija, kuri laikyta perdozavimu, arba didele kumuliacine doze. PURSUIT tyrimo metu buvo 9 pacientai, kuriems iš karto suleista arba sulašinta daugiau negu dvigubai didesnė už rekomenduojamą dozė arba kurie tyrėjų buvo įvertinti kaip suvartoję per didelę dozę. Nei vienam iš šių pacientų neatsirado stiprus kraujavimas, nors vienam pacientui, kuriam buvo atlikta VAŠ operacija, silpnas kraujavimas buvo. Nei vienam pacientui nebuvo intrakranijinio kraujavimo.

Eptifibatido perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Dėl trumpo pusinio gyvavimo periodo ir greito klirenso, eptifibatido veikimą galima sustabdyti nutraukus infuziją. Nors eptifibatidą galima šalinti dialize, jos poreikis yra mažai tikėtinas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitrombozinis preparatas (trombocitų agregacijos inhibitoriai, neįskaitant heparino), ATC kodas: B01AC16.

Veikimo mechanizmas

Eptifibatidas yra sintetinis ciklinis heptapeptidas, turintis šešias amino rūgštis, įskaitant vieną cisteino amidą ir vieną merkaptopropionilio (desamincistenilio) liekaną, yra trombocitų agregacijos inhibitorius ir priklauso RGD (arginio-glicino-aspartato) mimetikams.

Eptifibatidas laikinai slopina trombocitų agregaciją, kadangi neleidžia jungtis fibrinogenui, Vilebrando faktoriui ir kitiems adhezininiams ligandams prie glikoproteino (GP) IIb/IIIa receptorių.

Farmakodinaminis poveikis

Eptifibatidas slopina trombocitų agregaciją nuo dozės ir koncentracijos priklausomu būdu, kaip parodė *ex vivo* trombocitų agregacijos tyrimas, naudojant adenozino difosfatą (ADF) ir kitų agonistų, skatinančių trombocitų agregaciją. Suleidus į veną iš karto 180 mikrogramų/kg dozė, nedelsiant pastebimas eptifibatido poveikis. Toliau nuolatinės infuzijos būdu lašinant 2,0 mikrogramų/kg/min dozė, daugiau nei 80 % pacientų stebėtas ADF *ex vivo* sukeltos trombocitų agregacijos slopinimas > 80 %, esant fiziologinei kalcio koncentracijai.

Po 4 valandų, sustabdžius 2,0 mikrogramų/kg/min. infuziją, lengvai atsistatė trombocitų agregacija ir sunormalėja jų funkcija (> 50 % trombocitų agregacijos). Pacientų, sergančių nestabilia krūtinės angina ir miokardo infarktu be Q bangos, ADF sukeltos *ex vivo* trombocitų agregacijos matavimai esant fiziologinei kalcio koncentracijai (antikoaguliantas D-fenilalanil-L-propil-L-argino chlormetilketonas (FPACK) parodė, kad slopinimas priklauso nuo koncentracijos: IK_{50} (50 % inhibicinė koncentracija) buvo apytikriai 550 ng/ml ir IK_{80} (80 % inhibicinė koncentracija) apytikriai 1 100 ng/ml.

Duomenys apie trombocitų funkcijos slopinimą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), 100 % slopinimas pasireiškė per 24 val. po 2 mikrogramų/kg/min. dozės pavartojimo. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pavartojus 1 mikrogramo/kg/min. dozė, 80 % slopinimas pasireiškė daugiau kaip 80 % pacientų po 24 val.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PURSUIT klinikinis tyrimas

Pagrindinis nestabiliosios krūtinės anginos (NKA) ir miokardo infarkto be Q bangos (MIBQ) klinikinis tyrimas buvo PURSUIT. Šis tyrimas vyko 726 centruose, 27 šalyse, buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas placebo. Tyrime dalyvavo 10 948 pacientai, sergantys NA ar MIBQ. Tyrime galėjo dalyvauti tik pacientai, kurie patyrė širdies išemiją ramybės būsenoje (≥ 10 minučių) per pastarąsias 24 valandas ir buvo būdingi:

- arba ST segmentų pokyčiai: ST nusileidimas > 0,5 mm mažiau nei 30 minučių arba nuolatinis ST pakilimas > 0,5 mm, nereikalaujantis reperfuzinės terapijos ar trombolizinio preparato, T bangos inversija (> 1 mm),
- arba padidėjęs kreatininkinazės mioglobino frakcijos (KK-MB) aktyvumas.

Pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba placebo, arba eptifibatidą, kurio 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. dozė (180/2,0) arba 180 mikrogramų/kg dozė suleidžiama į veną iš karto, toliau infuzijos būdu lašinama 1,3 mikrogramų/kg/min dozė (180/1,3).

Vaistas buvo lašinamas iki išrašymo iš ligoninės, iki vainikinių arterijų šuntavimo (VAŠ) operacijos pradžios arba 72 valandas, priklausomai nuo to, kuri iš minėtų sąlygų įvyko anksčiau. Jei buvo taikoma PKI, eptifibatido infuzija buvo tęsiama dar 24 valandas po procedūros. Tokiu atveju bendra infuzijos trukmė galėjo būti iki 96 valandų.

180/1,3 schema buvo nutraukta pagal protokolą, po tarpinės analizės nustatčius, kad dvi aktyvaus gydymo schemas turi vienodą kraujavimo dažnį.

Pacientams buvo taikomi įprasti tyrime dalyvavusiam centrui tyrimo standartai. Todėl angiografijos, PKI ir VAŠ dažnis labai skyrėsi skirtinguose tyrimo centruose ir šalyse. Iš visų pacientų, dalyvavusių PURSUIT tyrime, eptifibatido terapijos metu 13 % buvo taikoma PKI, iš kurių 50 % buvo įstatyti intrakoronariniai stentai, 87 % buvo gydomi medikamentais (eptifibatido infuzijų metu PKI neatlikta).

Didžioji dauguma pacientų vartojo acetilsalicilo rūgšties (75-325 mg vieną kartą per dieną). Nefrakcionuotas heparinas buvo skiriamas intraveninėmis ar poodinėmis injekcijomis gydytojo nuožiūra, dažniausiai iš karto suleidžiant į veną 5 000 VV dozę, toliau infuzijos būdu lašinant 1 000 VV/val. dozę. Buvo rekomenduojama palaikyti aDTL – 50-70 sekundžių ribose. Iš viso 1 250 pacientams buvo atlikta PKI per 72 valandas po randomizacijos, šiuo atveju jiems buvo leidžiamas į veną nefrakcionuoto heparino, kad aktyvintas krešėjimo laikas (AKL) būtų 300-350 sekundžių.

Pagrindinė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo mirtis dėl bet kokios priežasties arba naujas miokardo infarktas (MI) (nustatytas „aklo“ Klinikinių atvejų komiteto) per 30 dienų po randomizacijos. MI galėjo būti besimptomis, su KK-MB aktyvumo padidėjimu arba nauja Q banga.

Palyginus su placebo, eptifibatido vartojimas pagal 180/2,0 schemą, reikšmingai sumažino pagrindinės vertinamosios baigties dažnį (4 lentelė). Tai atitinka maždaug 15 atvejų, kurių išvengė 1 000 gydomų pacientų.

4 lentelė Mirties /KAK nustatyto MI („gydyti pagal randomizaciją“ populiacijoje) atvejų dažnis			
Laikas	Placebas	Eptifibatidas	p-reikšmė
30 dienų	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Pearson chi kvadrato testas, rodantis skirtumus tarp placebo ir eptifibatido.			

Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus labiausiai lėmė miokardo infarkto atvejai. Pagrindinės vertinamosios baigties dažnio sumažėjimas eptifibatidą vartojantiems pacientams buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje (per pirmąsias 72-96 valandas) ir šis sumažėjimas išliko 6 mėnesius, be jokio reikšmingo poveikio mirtingumui.

Pacientai, kuriems gydymas eptifibatidu naudingiausias yra tie, kuriems yra didelė miokardo infarkto rizika per 3-4 dienas po ūmios krūtinės anginos, riziką.

Remiantis epidemiologiniais duomenimis, didesnė širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizika siejama su tam tikrais faktoriais, pavyzdžiui:

- amžiumi;
- pagreitėjusiu širdies ritmu ar padidėjusiu kraujo spaudimu;
- nuolatiniais ar pasikartojančiais širdies išeminiais skausmais;
- ryškiais EKG pokyčiais (ypač ST-segmento pakitimais);
- padidėjusiu kardiofermentų ar žymeklių (pvz., KK-MB, troponino) aktyvumu;
- širdies nepakankamumu.

PURSUIT tyrimas buvo atliktas tuo metu, kai įprastas ūminių koronarinių sindromų gydymas buvo kitoks nei šiuo metu taikomas gydymas tienopiridiniais ir įprastai naudojamais intrakoronariniais stentais.

ESPRIT tyrimas

ESPRIT (Trombocitų IIb/IIIa receptorių slopinimo stiprinimas, taikant eptifibatido terapiją) buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas placebo klinikinis tyrimas (n = 2 064), kurio metu buvo atliekama planinė PKI ir į širdies vainikinę arteriją įstatomas stentas.

Visiems pacientams taikyta standartinė įprastinė priežiūra, jiems atsitiktiniu būdu paskirsta vartoti arba placebo, arba eptifibatidą (du kartus iš karto suleista į veną 180 mikrogramų/kg dozė, toliau iki išrašymo iš ligoninės arba ne ilgiau kaip 18-24 valandas vaisto lašinta į veną).

Pirmoji greita injekcija į veną ir infuzija buvo pradėti tuo pat metu, iš karto prieš PKI procedūrą, antroji greita injekcija į veną suleista 10 minučių po pirmosios. Infuzijos greitis buvo

2,0 migrogramų/kg/min pacientams, kurių serumo kreatininas buvo ≤ 175 mikromolių/l arba 1,0 migrogramų/kg/min., pacientams, kurių serumo kreatininas buvo > 175 -350 mikromolių/l.

Grupėje, kuri buvo gydoma eptifibatidu, beveik visi pacientai vartojo aspirino (99,7 %) ir 98,1 % vartojo tienopiridinų (95,4 % klopidoirelio ir 2,7 % tiklopidino). PKI dieną, prieš kateterizaciją, 53,2 % vartojo tienopiridinų (klopidoirelio 52,7 %; tiklopidino 0,5 %) dažniausiai maksimalią dozę (300 mg ar daugiau). Grupėje kuri vartojo placebo buvo panašiai (aspirino vartojo 99,7 %, klopidoirelio 95,9 %, tiklopidino 2,6 % pacientų).

ESPRIT tyrime PKI procedūros metu heparinas buvo vartojamas supaprastintu metodu: pradžioje iš karto suleidžiama 60 VV/kg dozė, kad AKL būtų 200-300 sekundžių. Pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo: mirtis (M), MI, skubi kraujagyslių revaskuliarizacija (SKR), ir skubi pagalba taikant antitrombozinį gydymą GP IIb/IIIa inhibitorių terapija (RT) per 48 valandas po randomizacijos.

MI buvo nustatytas remiantis KK-MB laboratoriniais kriterijais. Šiai diagnozei nustatyti per 24 valandas po PKI procedūros, turėjo būti nustatytos bent dvi KK-MB vertės ≥ 3 kartus viršijančios ribą, todėl diagnozės patvirtinimas KAK buvo nebūtinas. MI galėjo būti nustatytas KAK sprendimu, įvertinus tyrėjo pranešimą.

Pagrindinės vertinamosios baigties analizė (keturių dedamųjų - mirties, MI, skubios kraujagyslių revaskuliarizacijos (SKR) ir skubios trombolitikų terapijos per 48 valandas – sudėtinė baigtis) parodė 37 % santykinį ir 39 % absoliutų sumažėjimą eptifibatido grupėje (6,6 % atvejų, palyginti su 10,5 % atvejų, $p = 0,0015$). Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatas daugiausia priklausė nuo fermentinio MI, nustatyto pagal ankstyvą širdies fermentų padidėjimą po PKI (80 iš 92 MI-ų placebo grupėje ir 47 iš 56 MI-ų eptifibatido grupėje), atvejų sumažėjimo. Klinikinė tokių fermentinių MI atvejų reikšmė iki šiol yra ginčytina.

Panašūs buvo ir 2 antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti per 30 dienų: trijų dedamųjų (mirties, MI ir SKR) vertinamosios baigties, bei daug stipresnės mirties ir MI kombinacijos.

Vertinamosios baigties atvejų sumažėjimas pacientams, vartojantiems eptifibatidą, buvo pastebėtas ankstyvoje gydymo stadijoje. Po to didesnės naudos iki vienerių metų laikotarpio nepastebėta.

Kraujavimo laiko pailgėjimas

Eptifibatido injekcija į veną iš karto ir infuzijomis gali iki 5 kartų padidinti kraujavimo laiką. Šis padidėjimas yra laikinas, nutraukus infuziją, kraujavimo laikas sunormalėja maždaug per 6 (2-8) valandas. Jei vartojamas vien tik eptifibatidas, jis nedaro pastebimos įtakos protrombino laikui (PL) ar daliniam aktyvuotam tromboplastino laikui (aDTL).

EARLY-ACS tyrimas

EARLY ACS (angl. *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome* – ankstyvas glikoproteino IIb/IIIa slopinimas ūminio koronarinio sindromo be ST segmento pakilimo atveju) - tai ankstyvo rutiniškai vartojamo eptifibatido, palyginti su placebo (vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido kateterizavimo laboratorijoje), kartu taikant antitrombozinį gydymą (acetilsalicilo rūgštimi (ASR), nefrakcionuotu heparinu (NFH), bivalirudinu, fondaparinuxu ar mažos molekulinės masės heparinu), tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta didelė ūminio koronarinio sindromo (ŪKS) be ST segmento pakilimo rizika. Pavartojus tiriamojo vaistinio preparato 12-96 val., pacientams buvo taikyti invaziniai gydymo metodai. Pacientai galėjo būti gydomi vaistiniais preparatais, jiems galėjo būti atlikta vainikinės arterijos šuntavimo [VAŠ] operacija arba perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PKI). Kitaip nei patvirtintas dozavimas ES, tyrimo metu prieš greitą infuziją buvo sušvirkšta dviguba tiriamojo vaistinio preparato dozė (antra dozė praėjus 10 minučių po pirmosios).

Ankstyvas eptifibatido vartojimas šios didelės ŪKS be ST segmento pakilimo rizikos grupės optimaliai gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti invaziniai gydymo būdai, nelėmė statistiškai reikšmingo sudėtinės pagrindinės vertinamosios baigties (mirties, miokardo infarkto (MI), RI-UR

[angl. *Recurrent Ischemia Requiring Urgent Revascularization* – išemijos pasikartojimas, dėl kurio prireikė skubios revaskuliarizacijos procedūros], ir skubios trombolitikų terapijos per 96 valandas) sumažėjimo, palyginti su gydymo planu, pagal kurį buvo vėliau pagal poreikį skiriama eptifibatido (9,3 % pacientų, kuriems eptifibatido skirta vartoti anksti, palyginti su 10,0% pacientų, kuriems eptifibatido buvo vėliau pagal poreikį, šansų santykis = 0,920, 95 % PI = 0,802-1,055, $p = 0,234$). Sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO (angl. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* – visuotiniai taikomi gydymo būdai vainikinių arterijų užsikimšimo atveju) pasireiškė nedažnai ir panašiu dažnumu abiejose grupėse (0,8 %). Vidutinio sunkumo ar sunkus/gyvybei pavojingas kraujavimas pagal GUSTO anksti rutiniškai vartojant eptifibatidą pasireiškė reikšmingai dažniau (7,4 %, palyginti su 5,0 % vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, $p < 0,001$). Pastebėti panašūs didelio kraujavimo pagal TIMI kriterijus, skirtumai (118 [2,5 %] anksti rutiniškai vartojant eptifibatidą, palyginti su 83 [1,8 %] vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, $p = 0,016$).

Statistiškai reikšmingo palankaus poveikio anksti įprastai vartojant eptifibatidą nepastebėta pacientų, kurie gydyti vaistinėmis preparatais, pogrupyje arba vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu prieš PKI arba VAS.

Vėlesnės (angl. *post hoc*) EARLY ACS tyrimo duomenų analizės metu įvertintas dozės sumažinimo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rizikos ir naudos santykis nebuvo vienareikšmis. Pagrindinės vertinamosios baigties atvejų dažnis buvo 11,9 % pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 11,2 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti rutiniškai ankstyvuojų laikotarpiu ($p = 0,81$). Vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, pacientams, kurie vartojo mažesnę dozę atvejų dažnis buvo 10 %, palyginti su 11,5 % pacientams, kurie vartojo įprastą dozę ($p = 0,61$). Didelis kraujavimas pagal TIMI pasireiškė 2,7 % pacientų, kurie vartojo mažesnę dozę (1 mikrogramas/kg/min.), palyginti su 4,2 % pacientų, kurie vartojo įprastą dozę (2 mikrogramai/kg/min.), kai eptifibatidas buvo skirtas vartoti rutiniškai ankstyvuojų laikotarpiu ($p = 0,36$). Vėliau pagal poreikį skiriant eptifibatido, didelio kraujavimo pagal TIMI atvejų pasireiškė 1,4 %, palyginti su 2,0 % pacientų, kurie vartojo atitinkamai mažesnę ir įprastą dozes ($p = 0,54$). Nebuvo jokių reikšmingų gausaus kraujavimo pagal GUSTO skirtumų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Eptifibatido farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozei, jei į veną iš karto suleidžiama 90-250 mikrogramų/kg dozė arba ji lašinama infuzijos būdu 0,5-3,0 mikrogramų/kg/min. greičiu. Jei pacientams, sergantiems išemine širdies liga, vaisto lašinama 2,0 mikrogramų/kg/min. greičiu, plazmoje nusistovi 1,5-2,2 mikrogramų/ml vidutinė pastovi eptifibatido koncentracija. Tokią koncentraciją plazmoje galima greitai pasiekti, jei prieš infuziją į veną iš karto (*bolus*) suleidžiama 180 mikrogramų/kg dozė. Apie 25 % eptifibatido jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Toje pačioje populiacijoje vaisto pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka apytikriai 2,5 valandos, plazmos klirensas yra 55-80 ml/kg/val. ir pasiskirstymo tūris apytikriai yra 185-260 ml/kg.

Sveikiems žmonėms vaisto šalinimas per inkstus atitinka maždaug 50 % bendro organizmo klirenso; apie 50 % viso kiekio išsiskiria nepakitusia forma. Pacientams, kuriems yra vidutinis ar sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), eptifibatido klirensas sumažėja maždaug 50 % ir nusistovėjusi plazmos koncentracija padidėja maždaug dvigubai.

Oficialių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau populiacijos farmakokinetikos tyrimų metu nenustatyta farmakokinetinės sąveikos tarp eptifibatido ir tuo pat metu vartojamų vaistinių preparatų: amlodipino, atenololio, kaptoprilio, atropino, cefazolino, diazepamo, digoksino, diltiazemo, difenhidramino, enalaprilio, fentanilio, furozemido, heparino, lidokaino, lizinoprilio, metoprololio, midazolamo, morfino, nitrato, nifedipino ir varfarino.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikti toksikologiniai tyrimai skiriant vienkartinės ir kartotinės eptifibatido dozes žiurkėms, triušiams ir beždžionėms, reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir triušiais, *in vitro* ir *in vivo* genetinio toksiškumo, dirginamojo poveikio, padidėjusio jautrumo ir antigeniškumo tyrimai. Nebuvo nustatytas joks toksinis poveikis, kuris nebūtų būdingas tokiu farmakologiniu poveikiu pasižyminčiai medžiagai, ir gauti rezultatai buvo tikėtini, remiantis klinicine patirtimi, kai pagrindinis nepageidaujamas poveikis buvo kraujavimas. Eptifibatido genotoksinio poveikio nepastebėta.

Buvo atlikti teratogeniškumo tyrimai eptifibatidą lašinant į veną nuolatinės infuzijos būdu vaikingoms žiurkėms 72 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą) ir vaikingoms triušių patelėms 36 mg/kg/per dieną (tai maždaug 4 kartus didesnė nei maksimali rekomenduojama dienos dozė žmogui apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą). Šių tyrimų duomenimis, eptifibatidas nesutrikdo vaisingumo bei nedaro žalos vaisiui. Reprodukcijos tyrimų su gyvūnų rūšimis, kurioms eptifibatidas sukelia panašų kaip žmogui farmakologinį poveikį, nėra, todėl esami tyrimai nėra tinkami vertinant eptifibatido toksiškumą reprodukcinei funkcijai (žr. 4.6 skyrių).

Ilgalaikių kancerogeninis eptifibatido poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

INTEGRILIN yra nesuderinamas su furozemidu.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl INTEGRILIN negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 10 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilo gumos kamščiu ir užsandarintas gofruotu aliuminio dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Fizinio ir cheminio suderinamumo tyrimai parodė, kad INTEGRILIN galima leisti į veną su atropino sulfatu, dobutaminu, heparinu, lidokainu, meperidinu, metoprololiu, midazolamu, morfinu, nitroglicerinu, audinių plazminogeno aktyvatoriumi ar verapamilium. INTEGRILIN galima derinti su 0,9 % infuziniu natrio chlorido tirpalu ir su 5 % gliukozės Normosol R tirpalu, kuriame yra arba nėra kalio chlorido. Tikslią sudėtį žr. Normosol R tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Prieš vartojimą reikia patikrinti flakono turinį. Vartoti draudžiama, jei yra kokių nors pakitimų ar spalvos pokyčių. Vartojimo metu INTEGRILIN tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina. Po atidarymo nesuvartoto vaistinio preparato likučius reikia sunaikinti.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/109/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 1999 m. liepos 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. liepos 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomos gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas
eptifibatidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 0,75 mg eptifibatido.

Viename 100 ml flakone yra 75 mg eptifibatido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra natrio (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

Vienas 100 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Būtina patikrinti flakono turinį. Jeigu yra kokių nors dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, vartoti draudžiama.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Po atidarymo nesuvartotus likučius reikia sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/109/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas
eptifibatidas

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Vienas 100 ml flakonas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

INTEGRILIN 2 mg/ml injekcinis tirpalas
eptifibatidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 2 mg eptifibatido.

Viename 10 ml flakone yra 20 mg eptifibatido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra natrio (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Vienas 10 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Būtina patikrinti flakono turinį. Jeigu yra kokių nors dalelių arba pakitusi tirpalo spalva, vartoti draudžiama.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Po atidarymo nesuvartotus likučius reikia sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/109/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

INTEGRILIN 2 mg/ml injekcinis tirpalas
eptifibatidas

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Vienas 10 ml flakonas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Integrilin 0,75 mg/ml infuzinis tirpalas eptifibatidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Integrilin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Integrilin
3. Kaip vartoti Integrilin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Integrilin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Integrilin ir kam jis vartojamas

Integrilin slopina trombocitų agregaciją. Tai reiškia, kad jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Vaistas skirtas vartoti suaugusiems, kuriems yra sunkus širdies vainikinių kraujagyslių nepakankamumas, pasireiškiantis spontaniškai tik ką buvusių krūtinės skausmu su elektrokardiografiniais ar biologiniais pokyčiais. Paprastai šis vaistas vartojamas kartu su aspirinu ir nefrakcionuotu heparinu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Integrilin

Integrilin vartoti negalima

- jeigu yra alergija eptifibatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums neseniai buvo kraujavimas iš skrandžio, žarnyno, šlapimo pūslės ar kitų organų, pavyzdžiui, jei pastebėjote kraujo savo išmatose ar šlapime (išskyrus menstruacinį kraujavimą) per pastarąsias 30 dienų;
- jeigu Jums per pastarąsias 30 dienų buvo išeminis ar hemoraginis insultas (taip pat informuokite savo gydytoją, jei Jums kada nors buvo insultas);
- jeigu Jums buvo smegenų auglys ar kitas sutrikimas, kuris galėjo paveikti smegenų kraujagysles;
- jeigu Jums per 6 pastarąsias savaites buvo atlikta sudėtinga operacija ar patyrėte sunkią traumą;
- jeigu Jūs turite ar turėjote problemų dėl kraujavimo;
- jeigu Jums yra ar buvo sutrikęs kraujo krešėjimas arba kraujyje yra per mažai trombocitų;
- jeigu Jums yra ar buvo sunki hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- jeigu Jūs turite ar turėjote rimtų problemų dėl inkstų ar kepenų;
- jeigu Jūs gydomas kitu vaistu, kuris priklauso tai pačiai grupei, kaip Integrilin.

Jeigu buvo bet kuri iš išvardytų būklių, pasakykite gydytojui. Jeigu kyla kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Integrilin reikia

- Integrilin rekomenduojamas vartoti tik suaugusiems, hospitalizuotiems pacientams, besigydantiems širdies ligų skyriuje.

- Integrilin neskirtas vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams.
- Prieš gydymą ir gydymo Integrilin metu, norint išvengti netikėto kraujavimo, Jums bus tiriamas kraujas.
- Integrilin vartojimo metu, Jūs būsite atidžiai tikrinamas, kad neatsirastų neįprastas ar netikėtas kraujavimas.

Kiti vaistai ir Integrilin

Norint išvengti tarpusavio sąveikos su kitais vaistais, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Ypač, jei vartojami:

- kraują skystinantys vaistai (geriamieji antikoagulantai) ar
- vaistai nuo kraujo krešėjimo, įskaitant varfariną, dipiridamolį, tiklopidiną, aspiriną (išskyrus tuos, kurie gali būti skiriami kaip gydymo Integrilin dalis).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Integrilin paprastai nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite savo gydytojui. Gydytojas įvertins gydymo šiuo vaistu nėštumo metu naudos ir rizikos vaisiui santykį.

Jeigu žindote kūdikį, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Integrilin sudėtyje yra natrio

- Šio vaisto 100 ml yra 161 mg natrio (pagrindinė valgomosios / stalo druskos sudėtyje esanti medžiaga). Tai atitinka 8,1 % PSO rekomenduojamo suaugusiam žmogui suvartoti per parą natrio kiekio.

3. Kaip vartoti Integrilin

Integrilin injekcija sušvirkščiama tiesiai į veną, toliau gydymą tęsiant infuzija (lašelinis tirpalas). Paskirta dozė priklauso nuo Jūsų kūno masės. Rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti į veną iš karto, yra 180 mikrogramų/kg, toliau vaisto lašinama į veną 2 mikrogramų/kg/min. greičiu ne ilgiau kaip 72 valandas. Jei sergate inkstų liga, infuzijos dozę reikia sumažinti iki 1 mikrogramų/kg/min.

Jei Integrilin terapijos metu atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), infuzija gali trukti iki 96 valandų.

Jums taip pat bus duodama aspirino ir heparino (jei nėra kontraindikacija Jūsų atveju).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- nedidelis ar stiprus kraujavimas (pvz., pasirodyti kraujas šlapime ar išmatose, vėmimas krauju ar kraujavimas po chirurginių operacijų);
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- venų uždegimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis.

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10000 žmonių:

- sunkus kraujavimas (pvz., kraujavimas į pilvo ertmę, į smegenis, į plaučius);
- mirtinas nukraujavimas;
- labai sumažėti trombocitų (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- odos bėrimas (dilgėlinė);
- staigi ir sunki alerginė reakcija.

Jei pastebėjote bet kokių kraujavimo požymių, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Labai retais atvejais kraujavimas gali būti stiprus ir netgi mirtinas. Kad taip neįvyktų, reikalingos saugumo priemonės, įskaitant kraujo tyrimą bei kruopštų stebėjimą, kurias suteiks Jus prižiūrintys sveikatos specialistai.

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija ar dilgėlinė, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai.

Kiti reiškiniai, galintys atsirasti pacientams, kuriems reikalingas šis gydymas, tokie kaip nereguliarus širdies plakimas, mažas kraujospūdis ar širdies sustojimas, yra susiję su pagrindine liga.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Integrilin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vartojimo metu Integrilin tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina.

Prieš vartojant, patikrinkite flakono turinį.

Atsiradus kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių, Integrilin vartoti negalima.

Nesuvartoto vaisto likučiai atidarius flakoną turi būti išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Integrilin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eptifibatidas. Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 0,75 mg eptifibatido. Viename 100 ml infuzinio tirpalo flakone yra 75 mg eptifibatido.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Integrilin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Integrilin infuzinis tirpalas: 100 ml flakonas, pakuotėje yra vienas flakonas.

Skaidrus bespalvis tirpalas 100 ml stikliniame flakone, užkimštame butilo gumos kamščiu ir užsandarintu gofruotu aliuminio dangteliu.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą

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
FL.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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Integrilin 2 mg/ml injekcinis tirpalas eptifibatidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Integrilin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Integrilin
3. Kaip vartoti Integrilin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Integrilin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Integrilin ir kam jis vartojamas

Integrilin slopina trombocitų agregaciją. Tai reiškia, kad jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Vaistas skirtas vartoti suaugusiems, kuriems yra sunkus širdies vainikinių kraujagyslių nepakankamumas, pasireiškiantis spontaniškai tik ką buvusių krūtinės skausmu su elektrokardiografiniais ar biologiniais pokyčiais. Paprastai šis vaistas vartojamas kartu su aspirinu ir nefrakcionuotu heparinu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Integrilin

Integrilin vartoti negalima

- jeigu yra alergija eptifibatidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums neseniai buvo kraujavimas iš skrandžio, žarnyno, šlapimo pūslės ar kitų organų, pavyzdžiui, jei pastebėjote kraujo savo išmatose ar šlapime (išskyrus menstruacinį kraujavimą) per pastarąsias 30 dienų;
- jeigu Jums per pastarąsias 30 dienų buvo išeminis ar hemoraginis insultas (taip pat informuokite savo gydytoją, jei Jums kada nors buvo insultas);
- jeigu Jums buvo smegenų auglys ar kitas sutrikimas, kuris galėjo paveikti smegenų kraujagysles;
- jeigu Jums per 6 pastarąsias savaites buvo atlikta sudėtinga operacija ar patyrėte sunkią traumą;
- jeigu Jūs turite ar turėjote problemų dėl kraujavimo;
- jeigu Jums yra ar buvo sutrikęs kraujo krešėjimas arba kraujyje yra per mažai trombocitų;
- jeigu Jums yra ar buvo sunki hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- jeigu Jūs turite ar turėjote rimtų problemų dėl inkstų ar kepenų;
- jeigu Jūs gydomas kitu vaistu, kuris priklauso tai pačiai grupei, kaip Integrilin.

Jeigu buvo bet kuri iš išvardytų būklių, pasakykite gydytojui. Jeigu kyla kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Integrilin reikia

- Integrilin rekomenduojamas vartoti tik suaugusiems, hospitalizuotiems pacientams, besigydomiems širdies ligų skyriuje.

- Integrilin neskirtas vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams.
- Prieš gydymą ir gydymo Integrilin metu, norint išvengti netikėto kraujavimo galimybės, Jums bus tiriamas kraujas.
- Integrilin vartojimo metu, Jūs būsite atidžiai tikrinamas, kad neatsirastų neįprastas ar netikėtas kraujavimas.

Kiti vaistai ir Integrilin

Norint išvengti tarpusavio sąveikos su kitais vaistais, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Ypač, jei vartojami:

- kraują skystinantys vaistai (geriamieji antikoagulantai) ar
- vaistai nuo kraujo krešėjimo, įskaitant varfariną, dipiridamolį, tiklopidiną, aspiriną (išskyrus tuos, kurie gali būti skiriami kaip gydymo Integrilin dalis).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Integrilin paprastai nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite savo gydytojui. Gydytojas įvertins gydymo šiuo vaistu nėštumo metu naudos ir rizikos vaisiui santykį.

Jeigu žindote kūdikį, gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Integrilin sudėtyje yra natrio

- Šio vaisto 10 ml yra 13,8 mg natrio (pagrindinė valgomosios / stalo druskos sudėtyje esanti medžiaga). Tai atitinka 0,69 % PSO rekomenduojamo suaugusiam žmogui suvartoti per parą natrio kiekio.

3. Kaip vartoti Integrilin

Integrilin injekcija sušvirkščinama tiesiai į veną, toliau gydymą tęsiant infuzija (lašelinio tirpalo). Paskirta dozė priklauso nuo jūsų kūno masės. Rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti į veną iš karto, yra 180 mikrogramų/kg, toliau vaisto lašinama į veną 2 mikrogramų/kg/min. greičiu ne ilgiau kaip 72 valandas. Jei sergate inkstų liga, infuzijos dozė reikia sumažinti iki 1 mikrogramų/kg/min.

Jei Integrilin terapijos metu atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), infuzija gali trukti iki 96 valandų.

Jums taip pat bus duodama aspirino ir heparino (jei nėra kontraindikacija Jūsų atveju).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, ligoninės vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- nedidelis ar stiprus kraujavimas (pvz., pasirodyti kraujas šlapime ar išmatose, vėmimas krauju ar kraujavimas po chirurginių operacijų);
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- venų uždegimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į smegenis.

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10000 žmonių:

- sunkus kraujavimas (pvz., kraujavimas į pilvo ertmę, į smegenis, į plaučius);
- mirtinas nukraujavimas;
- labai sumažėti trombocitų (kraujo ląstelės, kurios būtinos tam, kad krešėtų kraujas);
- odos bėrimas (dilgėlinė);
- staigi ir sunki alerginė reakcija.

Jei pastebėjote bet kokių kraujavimo požymių, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai. Labai retais atvejais kraujavimas gali būti stiprus ir netgi mirtinas. Kad taip neįvyktų, reikalingos saugumo priemonės, įskaitant kraujo tyrimą bei kruopštų stebėjimą, kurias suteiks Jus prižiūrintys sveikatos specialistai.

Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija ar dilgėlinė, nedelsdami praneškite savo gydytojui, ligoninės vaistininkui arba slaugytojai.

Kiti reiškiniai, galintys atsirasti pacientams, kuriems reikalingas šis gydymas, tokie kaip nereguliarus širdies plakimas, mažas kraujospūdis ar širdies sustojimas, yra susiję su pagrindine liga.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Integrilin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vartojimo metu Integrilin tirpalą saugoti nuo šviesos nebūtina.

Prieš vartojant, patikrinkite flakono turinį.

Atsiradus kietųjų dalelių ar spalvos pokyčių, Integrilin vartoti negalima.

Nesuvartoto vaisto likučiai atidarius flakoną turi būti išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Integrilin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eptifibatidas. Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 2 mg eptifibatido. Viename 10 ml injekcinio tirpalo flakone yra 20 mg eptifibatido.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Integrilin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Integrilin injekcinis tirpalas: 10 ml flakonas, pakuotėje yra vienas flakonas.

Skaidrus bespalvis tirpalas 10 ml stikliniame flakone, užkimštame butilo gumos kamščiu ir užsandarintu gofruotu aliuminio dangteliu.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>