

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INTEGRILIN 0,75 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține eptifibatidă 0,75 mg.

Un flacon de 100 ml de soluție perfuzabilă conține eptifibatidă 75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Conține sodiu 161 mg per flacon de 100 ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

INTEGRILIN este conceput pentru a fi utilizat împreună cu acidul acetilsalicilic și heparina nefracționată.

INTEGRILIN este indicat pentru prevenirea infarctului miocardic acut la adulții cu angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q, care au prezentat un episod de durere toracică în ultimele 24 de ore și modificări ale electrocardiogramei (ECG) și/sau valori crescute ale enzimelor cardiace.

Cel mai probabil, pacienții care beneficiază de tratamentul cu INTEGRILIN sunt cei cu risc crescut de apariție a infarctului miocardic în primele 3-4 zile de la debutul simptomatologiei de angină pectorală, inclusiv a celor care necesită, de exemplu, angioplastie coronariană transluminală percutanată (ACTP) de primă necesitate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament se utilizează numai în mediu spitalicesc. Trebuie administrat de către medici specialiști cu experiență în tratarea sindroamelor coronariene acute.

INTEGRILIN soluție perfuzabilă trebuie utilizat în asociere cu INTEGRILIN soluție injectabilă.

Este recomandată administrarea concomitentă a heparinei, cu excepția cazului în care aceasta este contraindicată din motive, cum sunt antecedente de trombocitopenie asociată cu utilizarea heparinei (vezi “Administrarea heparinei”, pct. 4.4). INTEGRILIN este, de asemenea, destinat pentru utilizarea concomitentă cu acid acetilsalicilic, deoarece este parte a terapiei standard a pacienților cu sindroame coronariene acute, cu excepția cazurilor în care utilizarea sa este contraindicată.

Doze

Adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) care prezintă angină pectorală instabilă (AI) sau infarct miocardic non-Q (IMNQ)

Doza recomandată este de 180 $\mu\text{g/kg}$ administrată în bolus intravenos, cât mai curând după stabilirea diagnosticului, urmată de administrarea în perfuzie continuă a 2 $\mu\text{g/kg}$ și min timp de până la 72 de ore, fie până în momentul intervenției chirurgicale de bypass aorto-coronarian (CABG), fie până în momentul externării (în funcție de caz). Dacă intervenția coronariană percutanată (ICP) este efectuată în cursul tratamentului cu eptifibatidă, perfuzia se continuă timp de 20-24 de ore după ICP, astfel încât durata maximă a terapiei să nu depășească 96 de ore.

Intervenții chirurgicale de urgență sau parțial elective

În cazul în care pacientul necesită intervenție chirurgicală cardiacă de urgență sau promptă, în cursul tratamentului cu eptifibatidă, trebuie întreruptă imediat perfuzia. În cazul în care pacientul necesită intervenție chirurgicală parțial elective, trebuie întreruptă în timp util perfuzia cu eptifibatidă, pentru a permite restabilirea funcției plachetare.

Insuficiență hepatică

Experiența utilizării medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică este foarte limitată. Se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, a căror funcție de coagulare poate fi afectată (vezi pct. 4.3, timpul de protrombină). Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină ≥ 30 - < 50 ml/min), trebuie administrată o doză de 180 $\mu\text{g/kg}$ în bolus intravenos urmată de administrarea în perfuzie continuă a 1,0 microgram/kg și min pe întreaga durată a tratamentului. Această recomandare este bazată pe date farmacodinamice și farmacocinetice. Cu toate acestea, dovezile clinice disponibile nu pot confirma că această modificare a dozei duce la o menținere a beneficiului (vezi pct. 5.1). Utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală mai severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

INTEGRILIN nu trebuie utilizat în terapia pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- semne clinice de hemoragie gastro-intestinală, hemoragie genito-urinară masivă sau altă sângerare activă, anormală, într-un interval de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- antecedente de accident vascular cerebral de tip ischemic în ultimele 30 de zile sau orice antecedente de accident vascular cerebral de tip hemoragic
- antecedente cunoscute de boli cu localizare intracraniană (neoplasme, malformații arterio-venoase, anevrisme)
- intervenție chirurgicală majoră sau traumatism sever în ultimele 6 săptămâni
- diateză hemoragică în antecedente
- trombocitopenie (sub 100000 trombocite/ mm^3)
- timp de protrombină $> 1,2$ ori timpul martor sau INR (International Normalized) $\geq 2,0$
- hipertensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică > 200 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 110 mm Hg sub tratament antihipertensiv)
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau dependență de dializă renală

- insuficiență hepatică semnificativă clinic
- administrare concomitentă sau ulterioară a unui alt inhibitor parenteral al receptorilor glicoproteici (GP) IIb/IIIa

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragia

INTEGRILIN este un medicament antitrombotic care acționează prin inhibarea agregării plachetare; de aceea, pacientul trebuie atent supravegheat pentru depistarea semnelor de hemoragie pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8). Femeile, vârstnicii, persoanele cu greutate mică sau cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei $> 30 - < 50$ ml/min) pot avea un risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hemoragia.

Un risc crescut de sângerare a fost observat, de asemenea, în studiul clinic EARLY-ACS în cazul pacienților cărora li se administrează precoce INTEGRILIN (de exemplu după stabilirea diagnosticului), comparativ cu administrarea acestuia imediat înainte de ICP. Spre deosebire de modul de administrare al dozelor aprobat în UE, la toți pacienții din acest studiu clinic s-au administrat în bolus două doze înainte de perfuzie (vezi pct. 5.1).

În cazul pacienților care necesită intervenții vasculare percutanate, hemoragia apare cel mai frecvent la nivelul zonelor de abord arterial. Trebuie examinate cu atenție toate zonele potențial hemoragice (de exemplu, locul de inserție a cateterului; locul de puncție arterială, venoasă sau al unei injecții; tăieturile; tracturile gastro-intestinal și genito-urinar). De asemenea, trebuie avute în vedere alte zone potențial hemoragice cum sunt sistemul nervos central și periferic și spațiul retroperitoneal.

Deoarece INTEGRILIN inhibă agregarea plachetară, se impune prudență atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente care influențează hemostaza, inclusiv ticlopidină, clopidogrel, trombolitice, anticoagulante orale, dextran soluție, adenozină, sulfpirazonă, prostaciclină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau dipiridamol (vezi pct. 4.5).

Nu există experiență privind utilizarea concomitentă de INTEGRILIN și heparine cu greutate moleculară mică.

Experiența clinică privind utilizarea medicamentului INTEGRILIN la pacienții în cazul cărora tratamentul trombolitic este în general recomandat (de exemplu infarct miocardic acut transmural cu unde Q patologice nou apărute sau supradenivelare de segment ST sau bloc major de ramură stângă pe ECG) este limitată. Prin urmare, utilizarea medicamentului INTEGRILIN nu este recomandată în aceste situații (vezi pct. 4.5).

Perfuzia cu INTEGRILIN trebuie întreruptă imediat dacă apar situații care necesită tratament trombolitic sau dacă pacientul necesită de urgență o intervenție chirurgicală de CABG sau introducerea a unui balon intraaortic cu sistem de control.

În cazul în care apare o hemoragie masivă, care nu poate fi controlată prin presiune externă, perfuzia cu INTEGRILIN trebuie întreruptă imediat și oricare alte heparine nefracționate care se administrează concomitent.

Intervențiile arteriale

În cursul tratamentului cu eptifibatidă apare o creștere semnificativă a riscului de sângerare, în special în regiunea arterei femurale, unde se introduce teaca cateterului. Se recomandă prudență astfel încât să fie puncționat doar peretele anterior al arterei femurale. Tecile arteriale pot fi îndepărtate atunci când funcția de coagulare a revenit la parametrii normali (de exemplu, când timpul de coagulare activată (TCA) este

mai mic de 180 de secunde (în general, după 2-6 ore de la întreruperea administrării heparinei). După îndepărtarea tecii arteriale, trebuie realizată o hemostază riguroasă, sub control permanent.

Trombocitopenia și imunogenitatea asociate cu administrarea inhibitorilor GP IIb/IIIa

INTEGRILIN inhibă agregarea plachetară, dar nu pare să afecteze viabilitatea trombocitelor. Așa cum s-a demonstrat în cursul studiilor clinice, incidența trombocitopeniei a fost mică și similară la pacienții tratați cu eptifibatidă sau cu placebo. Trombocitopenia, inclusiv trombocitopenia acută severă, a fost observată în timpul administrării de eptifibatidă după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

Nu este pe deplin înțeles mecanismul prin care eptifibatida poate induce trombocitopenia, și anume dacă este mediat imun și/sau neimun. Cu toate acestea, tratamentul cu eptifibatidă a fost asociat cu anticorpi care recunosc receptorii GP IIb/IIIa de care s-a legat eptifibatida, sugerând un mecanism mediat imun. Trombocitopenia care apare după prima expunere la un inhibitor al GP IIb/IIIa poate fi explicată prin faptul că la unele persoane normale sunt prezenți anticorpi în mod obișnuit.

Din moment ce, fie expunerea repetată la orice medicament mimetic al ligandului GP IIb/IIIa (ca de exemplu abciximab sau eptifibatidă), fie prima expunere la un inhibitor al GP IIb/IIIa, pot fi asociate cu răspunsuri trombocitopenice mediate imun, se recomandă monitorizarea, adică numărul de trombocite trebuie determinat înainte de începerea tratamentului, în primele 6 ore de administrare, cel puțin o dată pe zi în timpul tratamentului și imediat după apariția semnelor clinice de diateză hemoragică neașteptată.

Dacă, fie se confirmă o scădere a numărului de trombocite până la $< 100000/\text{mm}^3$, fie se observă trombocitopenie acută severă, trebuie luată imediat în considerare întreruperea administrării oricărei medicații care are efecte trombocitopenice cunoscute sau suspectate, incluzând eptifibatidă, heparină sau clopidogrel. Decizia utilizării transfuziilor de masă trombocitară trebuie luată în funcție de situația clinică a fiecărui caz în parte. La pacienții cu trombocitopenie anterioară mediată imun, apărută în urma utilizării altor inhibitori parenterali ai receptorilor GP IIb/IIIa, nu există date privind utilizarea INTEGRILIN. Prin urmare, nu se recomandă administrarea eptifibatidei la pacienți care au prezentat anterior trombocitopenie mediată imun cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, incluzând eptifibatidă.

Administrarea heparinei

În cazul în care nu există o contraindicație (cum sunt antecedentele de trombocitopenie asociată cu utilizarea heparinei), administrarea heparinei este recomandată.

AI/IMNQ: Pentru un pacient cu greutate ≥ 70 kg, se recomandă administrarea în bolus a unei doze de 5000 de unități, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă cu 1000 unități/oră. Dacă greutatea pacientului este < 70 kg, se recomandă administrarea în bolus a unei doze de 60 unități/kg, urmată de o perfuzie cu 12 unități/kg și oră. Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) trebuie monitorizat pentru a fi menținut între 50 și 70 de secunde; peste 70 de secunde poate exista un risc crescut de sângerare.

Dacă la apariția AI/IMNQ urmează a fi efectuată ICP, trebuie monitorizat timpul de coagulare activată (TCA) pentru a fi menținut la o valoare de 300-350 de secunde. Se recomandă întreruperea administrării heparinei dacă TCA depășește 300 de secunde; administrarea nu trebuie reluată până când TCA nu scade sub 300 de secunde.

Efectuarea testelor de laborator

Înainte de a administra INTEGRILIN, se recomandă efectuarea următoarelor teste de laborator, pentru a identifica tulburările de coagulare preexistente: timp de protrombină (TP) și aPTT, creatininemie, număr de trombocite, valorile hemoglobinei și hematocritului. De asemenea, valorile hemoglobinei, hematocritului și numărul trombocitelor trebuie monitorizate în primele 6 ore de la începerea tratamentului și cel puțin o dată pe zi în timpul tratamentului (sau mai frecvent dacă rezultatele testelor indică o scădere marcată). În cazul în care numărul trombocitelor scade sub $100000/\text{mm}^3$, sunt necesare determinări suplimentare ale numărului de trombocite pentru a exclude pseudotrombocitopenia. Trebuie

întreruptă administrarea heparinei nefracționate. De asemenea, în cazul pacienților supuși ICP, trebuie determinat TCA.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 161 mg per flacon de 100 ml, echivalent cu 8,1% din doza zilnică maximă de 2 g sodiu, recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Warfarină și dipiridamol

Utilizarea concomitentă a medicamentului INTEGRILIN cu warfarină și dipiridamol nu pare să crească riscul de hemoragie minoră și majoră. Pacienții tratați cu INTEGRILIN, al căror timp de protrombină (TP) era > 14,5 secunde și care au primit concomitent warfarină, nu par să aibă un risc crescut de hemoragie.

INTEGRILIN și medicamente trombolitice

Datele privind utilizarea medicamentului INTEGRILIN la pacienții tratați cu medicamente trombolitice sunt limitate. În cursul studiilor privind ICP sau infarctul miocardic acut, nu au existat dovezi concludente care să ateste faptul că asocierea eptifibatidei cu activatorul tisular al plasminogenului crește riscul de hemoragie minoră sau majoră. În cursul unui studiu privind infarctul miocardic acut, administrarea concomitentă de eptifibatidă și streptokinază pare să crească riscul de hemoragie. Asocierea dintre doze reduse de tenecteplază și eptifibatidă comparativ cu placebo și eptifibatidă a crescut semnificativ riscul de hemoragie majoră și minoră atunci când au fost administrate concomitent într-un studiu privind infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

În cursul unui studiu privind infarctul miocardic acut, care a inclus 181 de pacienți, eptifibatida (în doză de până la 180 µg/kg administrată injectabil în bolus, urmată de o perfuzie cu până la 2,0 µg/kg și min timp de până la 72 de ore) a fost administrată concomitent cu streptokinaza (1,5 milioane de unități într-un interval de 60 de minute). La valorile maxime studiate ale ratei de perfuzie (1,3 µg/kg și min și 2,0 µg/kg și min), eptifibatida a fost asociată cu o incidență crescută a hemoragiilor și transfuziilor, comparativ cu incidența înregistrată la utilizarea streptokinazei ca monoterapie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de eptifibatidă la femeile gravide.

Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. INTEGRILIN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eptifibatida se excretă în laptele uman. Pe durata tratamentului se recomandă întreruperea alăptării la sân.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante, deoarece INTEGRILIN este conceput pentru a fi utilizat numai la pacienții spitalizați.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse apărute la pacienții tratați cu eptifibatidă au fost, în general, legate de hemoragie sau evenimente cardiovasculare, care apar frecvent la această categorie de pacienți.

Studii clinice

Sursele datelor utilizate pentru a determina descrierea frecvenței reacțiilor adverse au inclus două studii clinice de faza III (PURSUIT și ESPRIT). Aceste studii clinice sunt descrise pe scurt mai jos.

PURSUIT: acesta a fost un studiu dublu-orb, randomizat, de evaluare a eficacității și siguranței Integrilin comparativ cu placebo în reducerea mortalității și reapariției infarctului miocardic la pacienții cu angină instabilă sau infarct miocardic non-Q.

ESPRIT: acesta a fost un studiu controlat placebo dublu-orb, cu grupuri paralele, randomizat, multicentric, care a evaluat siguranța și eficacitatea terapiei cu eptifibatidă la pacienții programați pentru intervenții coronariene percutanate (ICP) non-emergente cu implant de stent.

În studiul PURSUIT, evenimentele hemoragice și non-hemoragice au fost colectate în perioada dintre externare și vizita la medic după 30 de zile. În studiul ESPRIT, evenimentele hemoragice au fost raportate la 48 ore și evenimentele non-hemoragice au fost raportate la 30 de zile. În timp ce criteriile de clasificare a hemoragiilor din Tromboliza în Infarctul Miocardic TIMI au fost utilizate pentru a clasifica incidența hemoragiilor majore și minore atât în studiul PURSUIT, cât și în studiul ESPRIT, datele din studiul PURSUIT au fost colectate la 30 de zile, în timp ce datele din studiul ESPRIT au fost limitate la evenimentele apărute în 48 ore sau până la externare, oricare ar fi fost prima.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). Acestea sunt frecvențe de raportare absolute fără a lua în considerare ratele placebo. Pentru o reacție adversă specială, dacă au fost disponibile date atât din studiul PURSUIT, cât și din studiul ESPRIT, s-a utilizat cea mai mare incidență raportată pentru a stabili frecvența reacției adverse.

Se va avea în vedere că nu a fost determinată cauza tuturor reacțiilor adverse.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Hemoragie (hemoragie majoră și minoră, incluzând zona de abord a arterei femurale, în relație cu CABG, gastro-intestinală, genito-urinară, retroperitoneală, intracraniană, hematemeză, hematurie, orală/orofaringiană, scădere a hemoglobinei/hematocritului și altele).
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie.
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	Ischemie cerebrală.
Tulburări cardiace	
Frecvente	Stop cardiac, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială.
Tulburări vasculare	
Frecvente	Șoc, hipotensiune arterială, flebită.

Stopul cardiac, insuficiența cardiacă congestivă, fibrilația atrială, hipotensiunea arterială și șocul, care au fost raportate frecvent în studiul PURSUIT, au fost evenimente legate de afecțiunea subiacentă.

Administrarea eptifibatidei este asociată cu o creștere a hemoragiilor majore și minore, conform criteriilor de clasificare ale grupului de studiu TIMI. La doza terapeutică recomandată, administrată și în studiul PURSUIT care a inclus aproximativ 11000 de pacienți, hemoragia a fost cea mai frecventă complicație întâlnită pe durata tratamentului cu eptifibatidă. Cele mai frecvente complicații hemoragice au fost asociate cu procedurile invazive cardiace (în relație cu intervenția de bypass aorto-coronarian (CABG) sau la nivelul zonei de abord a arterei femurale).

În studiul PURSUIT, hemoragia minoră a fost definită ca hematurie macroscopică spontană, hematemeză spontană, hemoragie de etiologie cunoscută cu o scădere a hemoglobinei cu peste 3 g/dl sau cu peste 4 g/dl în absența unei etiologii cunoscute. În timpul tratamentului cu Integrilin în acest studiu, hemoragia minoră a fost o complicație foarte frecventă (>1/10 sau 13,1% pentru Integrilin, comparativ cu 7,6% pentru placebo). Evenimentele hemoragice au fost mai frecvente la pacienții cărora le-a fost administrată concomitent heparină în timpul ICP, când TCA a depășit 350 de secunde (vezi pct. 4.4, administrarea heparinei).

În studiul PURSUIT, hemoragia majoră a fost definită fie ca o hemoragie intracraniană, fie ca o scădere a concentrației hemoglobinei cu peste 5 g/dl. Hemoragia majoră a fost, de asemenea, foarte frecventă și raportată mai frecvent în cazul pacienților tratați cu Integrilin față de cei cărora li s-a administrat placebo în studiul PURSUIT (>1/10 sau 10,8% comparativ cu 9,3%), dar a fost rară la marea majoritate a pacienților care nu au fost supuși unui CABG în decursul celor 30 zile de includere în studiu. La pacienții care au fost supuși unui CABG, incidența hemoragiei nu a fost crescută în urma tratamentului cu Integrilin comparativ cu pacienții tratați cu placebo. În subgrupul pacienților care au necesitat ICP, hemoragia majoră a fost observată frecvent, la 9,7% dintre pacienții tratați cu Integrilin, comparativ cu 4,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Incidența evenimentelor hemoragice severe sau care pun viața în pericol a fost 1,9% pentru Integrilin, comparativ cu 1,1% pentru placebo. Tratamentul cu Integrilin a crescut ușor necesitatea transfuziilor de sânge (11,8%, comparativ cu 9,3% pentru placebo).

Modificările apărute în cursul tratamentului cu eptifibatidă rezultă din acțiunea lui farmacologică cunoscută, adică inhibarea agregării plachetare. Astfel, modificările parametrilor de laborator asociate cu hemoragia (de exemplu, timp de sângerare) sunt frecvente și de așteptat. Nu au fost observate diferențe evidente între pacienții tratați cu eptifibatidă și cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește parametrii funcției hepatice (GOT/ASAT, GPT/ALAT, bilirubină, fosfatază alcalină) sau ai funcției renale (creatinină serică, uree serică).

Experiența după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Hemoragie letală (majoritatea au implicat tulburări la nivelul sistemului nervos central și periferic: hemoragii cerebrale sau intracraniene); hemoragie pulmonară, trombocitopenie acută severă, hematoame.
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții anafilactice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte rare	Erupție cutanată tranzitorie, tulburări la nivelul locului de administrare, cum este urticaria.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența la om privind supradozajul de eptifibatidă este foarte limitată. Nu au existat date care să indice apariția reacțiilor adverse severe asociate cu administrarea în bolus a unor doze accidentale mari, perfuzia rapidă raportată ca doză mai mare decât doza terapeutică recomandată sau dozele mari cumulate. În cadrul studiului PURSUIT au existat 9 pacienți cărora le-au fost administrate în bolus și/sau perfuzie doze de peste două ori mai mari decât doza recomandată sau care, din punctul de vedere al investigatorului, au primit o doză mai mare decât doza terapeutică recomandată. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat hemoragie masivă, însă hemoragia moderată a fost raportată în cazul unui pacient care a necesitat o intervenție chirurgicală de CABG. În particular, niciun pacient nu a prezentat hemoragie intracraniană.

Teoretic, supradozajul cu eptifibatidă poate determina hemoragie. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică scurt și a clearance-ului rapid, acțiunea eptifibatidei poate fi cu ușurință oprită prin întreruperea perfuziei. De aceea, deși eptifibatida poate fi eliminată prin dializă, necesitatea acesteia este puțin probabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitrombotice (antiagregante plachetare, exclusiv heparină), codul ATC: B01AC16

Mecanism de acțiune

Eptifibatida, un heptapeptid ciclic de sinteză, care conține șase aminoacizi, printre care o grupare cisteinamică și un rest mercapto-propionil (desamino-cisteinil), este un inhibitor al agregării plachetare și aparține clasei RGD (arginină-glicină-aspartat) -mimeticelelor.

Eptifibatida inhibă reversibil agregarea plachetară prin blocarea legării fibrinogenului, factorului von Willebrand și a altor liganzi adezivi de receptorii glicoproteici (GP) IIb/IIIa.

Efecte farmacodinamice

După cum s-a demonstrat *ex vivo*, utilizând adenzin-difosfat (ADP) și alți agoniști pentru a induce agregarea plachetară, eptifibatida produce o inhibare a agregării plachetare dependentă de doză și concentrație. Efectul eptifibatidei este observat imediat după administrarea intravenoasă, în bolus a unei doze de 180 μg/kg. Când este urmată de o perfuzie continuă cu 2 μg/kg și min, la peste 80 % din pacienți acest regim terapeutic inhibă, la concentrații fiziologice de calciu, mai mult de 80 % din agregarea plachetară indusă de ADP *ex vivo*.

Inhibarea agregării plachetare a fost inversată cu ușurință, funcția trombocitară revenind la parametrii inițiali (> 50 % agregare plachetară) după 4 ore de la întreruperea perfuziei continue cu 2 μg/kg și min. Determinările efectuate pentru agregarea plachetară *ex vivo* indusă de ADP în prezența calciului în concentrație fiziologică (anticoagulant D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin-clorometilceton), la pacienții care prezentau angină pectorală instabilă și infarct miocardic non-Q, au demonstrat o inhibare a agregării plachetare dependentă de concentrație, cu o CI₅₀ (concentrație inhibitorie 50 %) de aproximativ 550 ng/ml și o CI₈₀ (concentrație inhibitorie 80 %) de aproximativ 1100 ng/ml.

Există date limitate cu privire la inhibarea agregării plachetare la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată, (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 50 mL/min), după administrarea a 2 micrograme/kg/min a fost atinsă inhibiție de 100% la 24 ore. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30mL/min), după administrarea a 1 µg/kg/min, a fost atinsă inhibiție de 80% la 24 ore, la mai mult de 80% dintre aceștia.

Eficacitate clinică și siguranță

Studiul PURSUIT

Studiul clinic pivot pentru angina pectorală instabilă (AI)/infarctul miocardic non-Q (IMNQ) a fost studiul PURSUIT. Acest studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo s-a desfășurat în 726 de centre medicale din 27 de țări și a inclus 10948 de pacienți cu diagnosticul de AI sau IMNQ. Au fost incluși în studiu numai pacienții care prezentau ischemie cardiacă de repaus (≥ 10 minute) în ultimele 24 de ore și aveau:

- fie modificări ale segmentului ST: subdenivelare a segmentului ST $> 0,5$ mm pe o durată care nu depășea 30 de minute sau supradenivelare persistentă a segmentului ST $> 0,5$ mm care nu a necesitat terapie de reperfuzie sau medicamente trombolitice; inversare a undei T (> 1 mm),
- fie creșterea valorii serice a CK-MB.

Pacienților li s-a administrat în mod aleator placebo, eptifibatidă 180 µg/kg în bolus, urmat de perfuzie cu 2 µg/kg și min (180/2,0), sau eptifibatidă 180 µg/kg în bolus, urmat de perfuzie cu 1,3 µg/kg și min (180/1,3).

Perfuzia a fost continuată până în momentul externării, bypass-ului aorto-coronarian (CABG) sau timp de 72 de ore, în funcție de caz. Dacă s-a efectuat ICP, perfuzia cu eptifibatidă a fost continuată timp de 24 de ore după intervenție, acceptându-se o durată totală a acesteia de până la 96 de ore.

Brațul de tratament 180/1,3 a fost întrerupt după o analiză preliminară, așa cum este specificat în protocol, când două brațe de tratament utilizate păreau să aibă o incidență similară a hemoragiilor.

Pacienții au fost tratați conform standardelor uzuale ale fiecărui centru medical în care se desfășura studiul; de aceea, frecvența angiografiei, ICP și CABG a variat larg de la centru la centru și de la țară la țară. Dintre pacienții care au participat la studiul PURSUIT, 13 % au necesitat ICP în timpul perfuziei cu eptifibatidă, dintre care aproximativ 50 % beneficiind de stent coronarian; 87 % au fost tratați medicamentos (fără ICP în timpul perfuziei cu eptifibatidă).

Marea majoritate a pacienților a primit acid acetilsalicilic (75-325 mg o dată pe zi).

Heparina nefracționată a fost administrată intravenos sau subcutanat, conform indicațiilor medicului, cel mai frecvent ca bolus intravenos de 5000 UI urmat de o perfuzie continuă cu 1000 UI/oră. S-a recomandat menținerea aPTT la valoarea țintă de 50-70 de secunde. Un total de 1250 de pacienți au necesitat ICP după 72 de ore de la randomizare, caz în care ei au primit intravenos heparină nefracționată pentru a menține timpul de coagulare activată (TCA) la 300-350 de secunde.

Obiectivul primar al studiului a fost apariția decesului de orice cauză sau a unui nou infarct miocardic acut (IMA) (evaluat „în orb” de către un Comitet pentru Evenimente Clinice – CEC) într-un interval de 30 de zile de la randomizare. Acest IMA putea fi asimptomatic, definit prin creșterea valorii serice a enzimei CK-MB sau apariția unei noi unde Q.

Comparativ cu placebo, administrarea de eptifibatidă conform schemei terapeutice 180/2,0 a redus semnificativ incidența evenimentelor care constituiau obiectivul primar (tabelul 1): aceasta reprezintă aproximativ 15 evenimente evitate la 1000 de pacienți tratați:

Tabelul 1

Incidența decesului/IMA evaluat de CEC (Populație „tratată aleator”)			
Timp	Placebo	Eptifibatidă	Valoare p
30 de zile	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Testul chi pătrat Pearson privind diferența dintre placebo și eptifibatidă.			

Rezultatele obținute pe baza obiectivului primar au fost atribuite în principal apariției infactului miocardic acut. La pacienții tratați cu eptifibatidă, reducerea incidenței evenimentelor care constituiau obiectivul primar a apărut rapid în cursul terapiei (în primele 72-96 de ore) și această reducere s-a menținut timp de 6 luni, fără un efect semnificativ asupra mortalității.

Probabilitatea maximă de a obține un beneficiu în urma tratamentului cu eptifibatidă se întâlnește în cazul pacienților cu risc major de apariție a infarctului miocardic în primele 3-4 zile de la debutul unui episod acut de angină pectorală.

Conform datelor epidemiologice, o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare a fost asociată cu anumiți indicatori, de exemplu:

- vârsta
- tahicardia sau hipertensiunea arterială
- durerea cardiacă ischemică, persistentă sau recurentă
- modificările ECG majore (în special, modificări ale segmentului ST)
- valorile crescute ale markerilor sau enzimelor cardiace (de exemplu, CK-MB, troponinele) și
- insuficiența cardiacă

Studiul PURSUIT a fost efectuat într-o perioadă în care standardul îngrijirii pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute era diferit de cel din prezent în ceea ce privește utilizarea antagoniștilor receptorilor ADP plachetari (P2Y₁₂) și utilizarea de rutină a stenturilor intracoronariene.

Studiul ESPRIT

Studiul ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy – Amplificarea blocării receptorilor plachetari IIb/IIIa prin intermediul terapiei cu eptifibatidă) a fost un studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo (nr. pacienți = 2064) efectuat în cazurile cu ICP temporizate, cu implantare de stent coronarian.

Toți pacienții au primit îngrijirile uzuale standard și li s-a administrat aleator placebo sau eptifibatidă (2 doze de 180 μg/kg în bolus, urmate de o perfuzie continuă până în momentul externării sau pe o durată de maxim 18-24 de ore).

Prima doză în bolus și perfuzia au fost administrate simultan, imediat înainte de ICP, și au fost urmate de a doua doză în bolus la un interval de 10 minute față de prima. Rata perfuziei a fost de 2 μg/kg și min pentru pacienții cu creatininemie ≤ 175 micromol/l sau de 1,0 μg/kg și min pentru pacienții cu creatininemie între 175 și 350 micromol/l.

În brațul de tratament cu eptifibatidă, aproape toți pacienții au primit aspirină (99,7 %), iar 98,1 % au primit o tienopiridină (95,4 % clopidogrel și 2,7 % ticlopidină). În ziua ICP, înaintea cateterizării, 53,2 % au primit o tienopiridină (52,7 % clopidogrel; 0,5 % ticlopidină) – în general, ca doză de încărcare (300 mg sau mai mult). Brațul de tratament cu placebo a fost comparabil (99,7 % aspirină, 95,9 % clopidogrel, 2,6 % ticlopidină).

Studiul ESPRIT a utilizat un regim terapeutic simplificat de administrare a heparinei în timpul ICP, care a constat într-o doză inițială de 60 unități/kg în bolus, cu menținerea valorii țintă a TCA la 200-300 de

secunde. Obiectivul primar al studiului a fost reprezentat de deces (D), IMA, revascularizarea urgentă a vasului afectat (RUVA) și tratamentul antitrombotic de urgență (TAU) cu inhibitori ai receptorilor GP IIb/IIIa, în primele 48 de ore de la randomizare.

IMA a fost diagnosticat cu ajutorul testelor de laborator referitoare la CK-MB. Pentru acest diagnostic, în primele 24 de ore de la ICP consemnată, trebuiau înregistrate cel puțin două valori ale CK-MB $\geq$ 3 ori limita superioară a valorilor normale; în acest fel, validarea de către CEC nu era necesară. De asemenea, IMA putea fi consemnat după acceptarea de către CEC a unui raport întocmit de către investigator.

Analiza obiectivului primar [reprezentat de deces, IMA, revascularizarea urgentă a vasului afectat (RUVA) și recuperarea trombolitică (RT) la 48 de ore] a demonstrat o reducere relativă de 37 % și absolută de 3,9 % în grupul tratat cu eptifibatidă (6,6 % evenimente, comparativ cu 10,5 %; $p = 0,0015$). Rezultatele obținute pe baza obiectivului primar au fost atribuite în special reducerii incidenței IMA diagnosticat enzimatic, infarct definit prin creșterea promptă a enzimelor cardiace după ICP (80 din 92 IMA în grupul tratat cu placebo, comparativ cu 47 din 56 IMA în grupul tratat cu eptifibatidă). Relevanța clinică a acestor IMA diagnosticate enzimatic rămâne încă controversată.

De asemenea, rezultate similare au fost obținute pe baza celor două obiective secundare evaluate la 30 de zile: un triplu criteriu alcătuit din deces, IMA și RUVA, și acela mai concludent, alcătuit din deces și IMA.

La pacienții tratați cu eptifibatidă, reducerea incidenței evenimentelor care constituiau obiectivul primar a apărut rapid în cursul terapiei. Nu a existat niciun beneficiu major în intervalul următor de până la 1 an.

Prelungirea timpului de sângerare

Administrarea intravenoasă de eptifibatidă, în bolus și perfuzie determină creșteri de până la 5 ori ale timpului de sângerare. Aceste creșteri sunt rapid reversibile prin întreruperea perfuziei, timpul de sângerare revenind la valorile inițiale în aproximativ 6 (2-8) ore. Administrată în monoterapie, eptifibatida nu are un efect cuantificabil asupra timpului de protrombină (TP) sau timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT).

Studiul EARLY-ACS

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome – Inhibirea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST) a fost un studiu în care s-a comparat administrarea precoce de rutină a eptifibatidei versus placebo (cu administrare temporară întârziată de eptifibatidă în laboratorul de cateterism), în asocierie cu tratament antitrombotic (acid acetilsalicilic, heparină nefracționată, bivalirudină, fondaparinux sau heparină cu greutate moleculară mică), la subiecți cu risc crescut de SCA fără supradenivelare de segment ST. Pentru managementul ulterior, pacienții au fost supuși unei strategii invazive după administrarea medicamentului studiat pe o perioadă de 12 până la 96 de ore. Pacienții puteau să fie tratați medicamentos, puteau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de bypass aorto-coronarian (CABG), sau puteau să fie supuși unei intervenții coronariene percutanate (ICP). Spre deosebire de modul de administrare al dozelor aprobat în UE, în acest studiu au fost administrate în bolus două doze din medicamentul studiat (la interval de 10 minute) înainte de perfuzie.

Administrarea precoce de rutină a eptifibatidei la populația cu SCA fără supradenivelare de segment ST cu risc crescut, optim tratată, supusă unei strategii invazive, nu a condus la reducerea semnificativă statistic a obiectivului primar compus din rata de deces, IM, ischemie refractară cu revascularizare de urgență și RT, într-un interval de 96 de ore comparativ cu o administrare temporară întârziată a eptifibatidei (9,3% la pacienții cu administrare precoce de eptifibatidă versus 10% la pacienții cu administrare temporară întârziată de eptifibatidă; raportul de risc relativ=0,920; ÎI 95%=0,802-1,055; $p=0,234$). Sângerarea severă/care pune viața în pericol, definite conform criteriilor GUSTO, a fost puțin frecventă și

comparabilă în ambele grupuri de tratament (0,8%). Sângerarea moderată sau severă/care pune viața în pericol, conform criteriilor GUSTO, a apărut semnificativ mai des în grupul cu administrare precoce de rutină a eptifibatidei (7,4% comparativ cu 5,0% în grupul cu administrare temporară întârziată a eptifibatidei; $p < 0,001$). Diferențe asemănătoare au fost observate în apariția hemoragiei majore, definită conform criteriilor TIMI (118 [2,5%] în cazul administrării precoce de rutină comparativ cu 83 [1,8%] în cazul administrării temporare întârziate; $p = 0,016$).

Nu s-a demonstrat nici un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei la subgrupul de pacienți tratați medicamentos sau în timpul perioadelor de management înainte de ICP sau CABG.

Într-o analiză post hoc a studiului EARLY-ACS, raportul beneficiu-risc în cazul reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată nu a fost concludent. Criteriul principal final de evaluare a incidenței evenimentelor în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei ($p = 0,81$) a fost de 11,9% la pacienții tratați cu doză redusă (1 microgram/kg/min) comparativ cu 11,2% la pacienții cărora li s-a administrat doză standard (2 micrograme/kg/min). La pacienții cu o administrare temporară întârziată a eptifibatidei incidența evenimentelor a fost de 10% pentru pacienții cărora li s-a administrat doză standard ($p = 0,61$), comparativ cu 11,5% la pacienții tratați cu doze reduse. Criteriile TIMI pentru hemoragiile majore, într-o administrare precoce de rutină a eptifibatidei ($p = 0,36$), s-au manifestat la 2,7% dintre pacienții tratați cu doză redusă (1 microgram/kg/min) în comparație cu 4,2% la pacienții cărora li s-a administrat doză standard (2 micrograme/kg/min). În administrare temporară întârziată a eptifibatidei, criteriile TIMI pentru hemoragiile majore s-au manifestat la 1,4% dintre pacienții tratați cu doză standard ($p = 0,54$), comparativ cu 2,0% dintre pacienții tratați cu doză redusă. Nu s-au observat diferențe semnificative la criteriile GUSTO privind sângerarea severă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eptifibatidei este liniară și direct proporțională cu doza, pentru doze administrate în bolus cuprinse între 90 și 250 $\mu\text{g/kg}$ și rate ale perfuziei cuprinse între 0,5 și 3 $\mu\text{g/kg}$ și min. În cazul pacienților cu boală arterială coronariană, pentru perfuzia cu 2 $\mu\text{g/kg}$ și min, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale eptifibatidei variază în medie de la 1,5 la 2,2 $\mu\text{g/ml}$. Aceste concentrații plasmatice sunt rapid atinse atunci când perfuzia este precedată de o doză de 180 $\mu\text{g/kg}$ administrată în bolus. Eptifibatida se leagă de proteinele umane plasmatice în proporție de aproximativ 25 %. Pentru aceeași categorie de pacienți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore, clearance-ul plasmatic între 55 și 80 ml/kg și oră și volumul de distribuție de aproximativ 185-260 ml/kg . În cazul subiecților sănătoși, aproximativ 50 % din clearance-ul sistemic total s-a realizat prin excreție renală; aproximativ 50 % din cantitatea excretată este nemetabolizată. În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance creatinină $< 50 \text{ ml/min}$), clearance-ul eptifibatidei este redus cu aproximativ 50% și concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt aproximativ dublate.

Nu s-au realizat studii specifice privind interacțiunile farmacocinetice. Cu toate acestea, în cursul unui studiu populațional farmacocinetic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între eptifibatidă și următoarele substanțe medicamentoase administrate concomitent: amlodipină, atenolol, atropină, captopril, cefazolină, diazepam, digoxină, diltiazem, difenhidramină, enalapril, fentanil, furosemid, heparină, lidocaină, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfină, nitrați, nifedipină și warfarină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice efectuate cu eptifibatidă includ studii cu doză unică și repetată la șobolan, iepure și maimuță, studii privind funcția de reproducere la șobolan și iepure, studii *in vitro* și *in vivo* de genotoxicitate și studii privind potențialul alergen, hipersensibilitatea și antigenitatea. Nu s-au observat efecte toxice imprevizibile pentru un compus cu acest profil farmacologic, iar datele obținute puteau fi

deduse din experiența clinică, evenimentele hemoragice fiind principala reacție adversă. Nu s-au observat efecte genotoxice în urma utilizării eptifibatidei.

Studiile teratologice s-au efectuat prin administrarea de perfuzii intravenoase continue cu eptifibatidă la femelele de șobolan gestante, cu doze zilnice totale de până la 72 mg/kg și zi (de aproximativ 4 ori doza zilnică maximă recomandată la om, în funcție de aria suprafeței corporale) și la femelele de iepure gestante, cu doze zilnice totale de până la 36 mg/kg și zi (de aproximativ 4 ori doza zilnică maximă recomandată la om, în funcție de aria suprafeței corporale). Aceste studii nu au evidențiat tulburări ale funcției de reproducere sau efecte dăunătoare asupra fătului datorate utilizării eptifibatidei. Nu există studii privind funcția de reproducere la speciile de animale la care eptifibatida are o activitate farmacologică similară cu cea întâlnită la om. Prin urmare, aceste studii nu sunt adecvate pentru a evalua toxicitatea eptifibatidei asupra funcției de reproducere (vezi pct. 4.6).

Potențialul carcinogenic al eptifibatidei nu a fost evaluat prin studii pe termen lung.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

INTEGRILIN nu este compatibil cu furosemid.

În absența studiilor privind compatibilitatea, INTEGRILIN nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon din sticlă tip I, a 100 ml, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și capsă de aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Testele de compatibilitate fizică și chimică au indicat faptul că INTEGRILIN poate fi administrat prin intermediul unei perfuzii intravenoase împreună cu sulfat de atropină, dobutamină, heparină, lidocaină, meperidină, metoprolol, midazolam, morfină, nitroglicerină, activator tisular al plasminogenului sau verapamil. INTEGRILIN este compatibil cu soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % și glucoză 5% în Normosol R, cu sau fără clorură de potasiu. A se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului Normosol R pentru detalii referitoare la compoziție.

A se verifica conținutul flaconului înainte de utilizare. A nu se utiliza dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Protejarea soluției INTEGRILIN de lumină în timpul administrării nu este necesară.

A se elimina orice medicament neutilizat după desigilare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/109/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01.07.1999
Data ultimei reautorizări: 09.07.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INTEGRILIN 2 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă conține eptifibatidă 2 mg.

Un flacon de 10 ml de soluție injectabilă conține eptifibatidă 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Conține sodiu 13,8 mg per flacon de 10 ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

INTEGRILIN este conceput pentru a fi utilizat împreună cu acidul acetilsalicilic și heparina nefracționată.

INTEGRILIN este indicat pentru prevenirea infarctului miocardic acut la adulții cu angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q care au prezentat un episod de durere toracică în ultimele 24 de ore și modificări ale electrocardiografei (ECG) și/sau valori crescute ale enzimelor cardiace.

Cel mai probabil, pacienții care beneficiază de tratamentul cu INTEGRILIN sunt cei cu risc crescut de apariție a infarctului miocardic în primele 3-4 zile de la debutul simptomatologiei de angină pectorală, inclusiv a celor care necesită, de exemplu, angioplastie coronariană transluminală percutanată (ACTP) de primă necesitate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament se utilizează numai în mediu spitalicesc. Trebuie administrat de către medicii specialiști cu experiență în tratarea sindroamelor coronariene acute.

INTEGRILIN soluție injectabilă trebuie utilizat în asociere cu INTEGRILIN soluție perfuzabilă.

Este recomandată administrarea concomitentă a heparinei, cu excepția cazului în care aceasta este contraindicată din motive, cum sunt antecedente de trombocitopenie asociată cu utilizarea heparinei (vezi “Administrarea heparinei”, pct. 4.4). INTEGRILIN este, de asemenea, destinat pentru utilizarea

concomitentă cu acid acetilsalicilic, deoarece este parte a terapiei standard a pacienților cu sindroame coronariene acute, cu excepția cazurilor în care utilizarea sa este contraindicată.

Doze

Adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) care prezintă angină pectorală instabilă (AI) sau infarct miocardic non-Q (IMNQ)

Doza recomandată este de 180 $\mu\text{g/kg}$ administrată în bolus intravenos, cât mai curând după stabilirea diagnosticului, urmată de administrarea în perfuzie continuă a 2 $\mu\text{g/kg}$ și min timp de până la 72 de ore, fie până în momentul intervenției chirurgicale de bypass aorto-coronarian (CABG), fie până în momentul externării (în funcție de caz). Dacă intervenția coronariană percutanată (ICP) este efectuată în cursul tratamentului cu eptifibatidă, perfuzia se continuă timp de 20-24 de ore după ICP, astfel încât durata maximă a terapiei să nu depășească 96 de ore.

Intervenții chirurgicale de urgență sau parțial elective

În cazul în care pacientul necesită intervenție chirurgicală cardiacă de urgență sau promptă, în cursul tratamentului cu eptifibatidă, trebuie întreruptă imediat perfuzia. În cazul în care pacientul necesită intervenție chirurgicală parțial elective, trebuie întreruptă în timp util perfuzia cu eptifibatidă, pentru a permite restabilirea funcției plachetare.

Insuficiență hepatică

Experiența utilizării medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică este foarte limitată. Se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, a căror funcție de coagulare poate fi afectată (vezi pct. 4.3, timpul de protrombină). Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină $\geq 30 - < 50$ ml/min), trebuie administrată o doză de 180 $\mu\text{g/kg}$ în bolus intravenos urmată de administrarea în perfuzie continuă a 1,0 microgram/kg și min pe întreaga durată a tratamentului. Această recomandare este bazată pe date farmacodinamice și farmacocinetice. Cu toate acestea, dovezile clinice disponibile nu pot confirma că această modificare a dozei duce la o menținere a beneficiului (vezi pct. 5.1). Utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală mai severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

INTEGRILIN nu trebuie utilizat în terapia pacienților care prezintă:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- semne clinice de hemoragie gastro-intestinală, hemoragie genito-urinară masivă sau altă sângerare activă, anormală, într-un interval de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- antecedente de accident vascular cerebral de tip ischemic în ultimele 30 de zile sau orice antecedente de accident vascular cerebral de tip hemoragic
- antecedente cunoscute de boli cu localizare intracraniană (neoplasme, malformații arterio-venoase, anevrisme)
- intervenție chirurgicală majoră sau traumatism sever în ultimele 6 săptămâni;
- diateză hemoragică în antecedente
- trombocitopenie (sub 100000 trombocite/ mm^3)
- timp de protrombină $> 1,2$ ori timpul martor sau INR (International Normalized) $\geq 2,0$

- hipertensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică > 200 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 110 mm Hg sub tratament antihipertensiv)
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau dependență de dializă renală
- insuficiență hepatică semnificativă clinic
- administrare concomitentă sau ulterioară a unui alt inhibitor parenteral al receptorilor glicoproteici (GP) IIb/IIIa

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragia

INTEGRILIN este un medicament antitrombotic care acționează prin inhibarea agregării plachetare; de aceea, pacientul trebuie atent supravegheat pentru depistarea semnelor de hemoragie pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8). Femeile, vârstnicii, persoanele cu greutate mică sau cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei > 30 - < 50 ml/min) pot avea un risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hemoragia.

Un risc crescut de sângerare a fost observat, de asemenea, în studiul clinic EARLY-ACS în cazul pacienților cărora li se administrează precoce INTEGRILIN (de exemplu după stabilirea diagnosticului), comparativ cu administrarea acestuia imediat înainte de ICP. Spre deosebire de modul de administrare al dozelor aprobat în UE, la toți pacienții din acest studiu clinic s-au administrat în bolus două doze înainte de perfuzie (vezi pct. 5.1).

În cazul pacienților care necesită intervenții vasculare percutanate, hemoragia apare cel mai frecvent la nivelul zonelor de abord arterial. Trebuie examinate cu atenție toate zonele potențial hemoragice (de exemplu locul de inserție a cateterului; locul de puncție arterială, venoasă sau al unei injecții; tăieturile; tracturile gastro-intestinal și genito-urinar). De asemenea, trebuie avute în vedere alte zone potențial hemoragice cum sunt sistemul nervos central și periferic și spațiul retroperitoneal.

Deoarece INTEGRILIN inhibă agregarea plachetară, se impune prudență atunci când se administrează concomitent cu alte medicamente care influențează hemostaza, inclusiv ticlopidină, clopidogrel, trombolitice, anticoagulante orale, dextran soluție, adenozină, sulfpirazonă, prostaciclină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau dipiridamol (vezi pct. 4.5).

Nu există experiență privind utilizarea concomitentă de INTEGRILIN și heparine cu greutate moleculară mică.

Experiența clinică privind utilizarea medicamentului INTEGRILIN la pacienții în cazul cărora tratamentul trombolitic este în general recomandat (de exemplu infarct miocardic acut transmural cu unde Q patologice nou apărute sau supradenivelare de segment ST sau bloc major de ramură stângă pe ECG) este limitată. Prin urmare, utilizarea medicamentului INTEGRILIN nu este recomandată în aceste situații (vezi pct. 4.5).

Perfuzia cu INTEGRILIN trebuie întreruptă imediat dacă apar situații care necesită tratament trombolitic sau dacă pacientul necesită de urgență o intervenție chirurgicală de CABG sau introducerea a unui balon intraaortic cu sistem de control.

În cazul în care apare o hemoragie masivă, care nu poate fi controlată prin presiune externă, perfuzia cu INTEGRILIN trebuie întreruptă imediat și oricare alte heparine nefracționate care se administrează concomitent.

Intervențiile arteriale

În cursul tratamentului cu eptifibatidă apare o creștere semnificativă a riscului de sângerare, în special în regiunea arterei femurale, unde se introduce teaca cateterului. Se recomandă prudență astfel încât să fie

punționat doar peretele anterior al arterei femurale. Tecile arteriale pot fi îndepărtate atunci când funcția de coagulare a revenit la parametrii normali (de exemplu când timpul de coagulare activată (TCA) este mai mic de 180 de secunde (în general, după 2-6 ore de la întreruperea administrării heparinei). După îndepărtarea tecii arteriale, trebuie realizată o hemostază riguroasă, sub control permanent.

Trombocitopenia și imunogenitatea asociate cu administrarea inhibitorilor GP IIb/IIIa

INTEGRILIN inhibă agregarea plachetară, dar nu pare să afecteze viabilitatea trombocitelor. Așa cum s-a demonstrat în cursul studiilor clinice, incidența trombocitopeniei a fost mică și similară la pacienții tratați cu eptifibatidă sau cu placebo. Trombocitopenia, inclusiv trombocitopenia acută severă, a fost observată în timpul administrării de eptifibatidă după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

Nu este pe deplin înțeles mecanismul prin care eptifibatida poate induce trombocitopenia, și anume dacă este mediat imun și/sau neimun. Cu toate acestea, tratamentul cu eptifibatidă a fost asociat cu anticorpi care recunosc receptorii GP IIb/IIIa de care s-a legat eptifibatida, sugerând un mecanism mediat imun. Trombocitopenia care apare după prima expunere la un inhibitor al GP IIb/IIIa poate fi explicată prin faptul că la unele persoane normale sunt prezenți anticorpi în mod obișnuit.

Din moment ce fie expunerea repetată la orice medicament mimetic al ligandului GP IIb/IIIa (ca de exemplu abciximab sau eptifibatidă), fie prima expunere la un inhibitor al GP IIb/IIIa, pot fi asociate cu răspunsuri trombocitopenice mediate imun, se recomandă monitorizarea, adică numărul de trombocite trebuie determinat înainte de începerea tratamentului, în primele 6 ore de administrare, cel puțin o dată pe zi în timpul tratamentului și imediat după apariția semnelor clinice de diateză hemoragică neașteptată.

Dacă fie se confirmă o scădere a numărului de trombocite până la $< 100000/\text{mm}^3$, fie se observă trombocitopenie acută severă, trebuie luată imediat în considerare întreruperea administrării oricărei medicații care are efecte trombocitopenice cunoscute sau suspectate, incluzând eptifibatidă, heparină sau clopidogrel. Decizia utilizării transfuziilor de masă trombocitară trebuie luată în funcție de situația clinică a fiecărui caz în parte. La pacienții cu trombocitopenie anterioară mediată imun, apărută în urma utilizării altor inhibitori parenterali ai receptorilor GP IIb/IIIa, nu există date privind utilizarea INTEGRILIN. Prin urmare, nu se recomandă administrarea eptifibatidei la pacienți care au prezentat anterior trombocitopenie mediată imun cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, incluzând eptifibatidă.

Administrarea heparinei

În cazul în care nu există o contraindicație (cum sunt antecedentele de trombocitopenie asociată cu utilizarea heparinei), administrarea heparinei este recomandată.

AI/IMNQ: Pentru un pacient cu greutate ≥ 70 kg, se recomandă administrarea în bolus a unei doze de 5000 de unități, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă cu 1000 unități/oră. Dacă greutatea pacientului este < 70 kg, se recomandă administrarea în bolus a unei doze de 60 unități/kg, urmată de o perfuzie cu 12 unități/kg și oră. Timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) trebuie monitorizat pentru a fi menținut între 50 și 70 de secunde; peste 70 de secunde poate exista un risc crescut de sângerare.

Dacă la apariția AI/IMNQ urmează a fi efectuată ICP, trebuie monitorizat timpul de coagulare activată (TCA) pentru a fi menținut la o valoare de 300-350 de secunde. Se recomandă întreruperea administrării heparinei dacă TCA depășește 300 de secunde; administrarea nu trebuie reluată până când TCA nu scade sub 300 de secunde.

Efectuarea testelor de laborator

Înainte de a administra INTEGRILIN, se recomandă efectuarea următoarelor teste de laborator, pentru a identifica tulburările de coagulare preexistente: timp de protrombină (TP) și aPTT, creatininemie, număr de trombocite, valorile hemoglobinei și hematocritului. De asemenea, valorile hemoglobinei, hematocritului și numărul trombocitelor trebuie monitorizate în primele 6 ore de la începerea tratamentului și cel puțin o dată pe zi în timpul tratamentului (sau mai frecvent dacă rezultatele testelor

indică o scădere marcată). În cazul în care numărul trombocitelor scade sub 100000/mm³, sunt necesare determinări suplimentare ale numărului de trombocite pentru a exclude pseudotrombocitopenia. Trebuie întreruptă administrarea heparinei nefracționate. De asemenea, în cazul pacienților supuși ICP, trebuie determinat TCA.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 13,8 mg per flacon de 10 ml, echivalent cu 0,69% din doza zilnică maximă de 2 g sodiu, recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Warfarină și dipiridamol

Utilizarea concomitentă a medicamentului INTEGRILIN cu warfarină și dipiridamol nu pare să crească riscul de hemoragie minoră și majoră. Pacienții tratați cu INTEGRILIN, al căror timp de protrombină (TP) era > 14,5 secunde și care au primit concomitent warfarină, nu par să aibă un risc crescut de hemoragie.

INTEGRILIN și medicamente trombolitice

Datele privind utilizarea medicamentului INTEGRILIN la pacienții tratați cu medicamente trombolitice sunt limitate. În cursul studiilor privind ICP sau infarctul miocardic acut, nu au existat dovezi concludente care să ateste faptul că asocierea eptifibatidei cu activatorul tisular al plasminogenului crește riscul de hemoragie minoră sau majoră. În cursul unui studiu privind infarctul miocardic acut, administrarea concomitentă de eptifibatidă și streptokinază pare să crească riscul de hemoragie. Asocierea dintre doze reduse de tenecteplază și eptifibatidă comparativ cu placebo și eptifibatidă a crescut semnificativ riscul de hemoragie majoră și minoră atunci când au fost administrate concomitent într-un studiu privind infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

În cursul unui studiu privind infarctul miocardic acut, care a inclus 181 de pacienți, eptifibatida (în doză de până la 180 μg/kg administrată injectabil în bolus, urmată de o perfuzie cu până la 2,0 μg/kg și min timp de până la 72 de ore) a fost administrat concomitent cu streptokinaza (1,5 milioane de unități într-un interval de 60 de minute). La valorile maxime studiate ale ratei de perfuzie (1,3 μg/kg și min și 2,0 μg/kg și min), eptifibatida a fost asociată cu o incidență crescută a hemoragiilor și transfuziilor, comparativ cu incidența înregistrată la utilizarea streptokinazei ca monoterapie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de eptifibatidă la femeile gravide.

Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. INTEGRILIN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eptifibatida se excretă în laptele uman. Pe durata tratamentului se recomandă întreruperea alăptării la sân.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante, deoarece INTEGRILIN este conceput pentru a fi utilizat numai la pacienții spitalizați.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse apărute la pacienții tratați cu eptifibatidă au fost, în general, legate de hemoragie sau evenimente cardiovasculare, care apar frecvent la această categorie de pacienți.

Studii clinice

Sursele datelor utilizate pentru a determina descrierea frecvenței reacțiilor adverse au inclus două studii clinice de faza III (PURSUIT și ESPRIT). Aceste studii clinice sunt descrise pe scurt mai jos.

PURSUIT: acesta a fost un studiu dublu-orb, randomizat, de evaluare a eficacității și siguranței Integrilin comparativ cu placebo în reducerea mortalității și reapariției infarctului miocardic la pacienții cu angină instabilă sau infarct miocardic non-Q.

ESPRIT: acesta a fost un studiu controlat placebo dublu-orb, cu grupuri paralele, randomizat, multicentric, care a evaluat siguranța și eficacitatea terapiei cu eptifibatidă la pacienții programați pentru intervenții coronariene percutanate (ICP) non-emergente cu implant de stent.

În studiul PURSUIT, evenimentele hemoragice și non-hemoragice au fost colectate în perioada dintre externare și vizita la medic după 30 de zile. În studiul ESPRIT, evenimentele hemoragice au fost raportate la 48 ore și evenimentele non-hemoragice au fost raportate la 30 de zile. În timp ce criteriile de clasificare a hemoragiilor din Tromboliza în Infarctul Miocardic TIMI au fost utilizate pentru a clasifica incidența hemoragiilor majore și minore atât în studiul PURSUIT, cât și în studiul ESPRIT, datele din studiul PURSUIT au fost colectate la 30 de zile, în timp ce datele din studiul ESPRIT au fost limitate la evenimentele apărute în 48 ore sau până la externare, oricare ar fi fost prima.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). Acestea sunt frecvențe de raportare absolute fără a lua în considerare ratele placebo. Pentru o reacție adversă specială, dacă au fost disponibile date atât din studiul PURSUIT, cât și din studiul ESPRIT, s-a utilizat cea mai mare incidență raportată pentru a stabili frecvența reacției adverse.

Se va avea în vedere că nu a fost determinată cauza tuturor reacțiilor adverse.

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Hemoragie (hemoragie majoră și minoră, incluzând zona de abord a arterei femurale, în relație cu CABG, gastro-intestinală, genito-urinară, retroperitoneală, intracraniană, hematemeză, hematurie, orală/orofaringiană, scădere a hemoglobinei/hematocritului și altele).
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie.
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	Ischemie cerebrală.
Tulburări cardiace	
Frecvente	Stop cardiac, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrio-ventricular, fibrilație atrială.
Tulburări vasculare	
Frecvente	Șoc, hipotensiune arterială, flebită.

Stopul cardiac, insuficiența cardiacă congestivă, fibrilația atrială, hipotensiunea arterială și șocul, care au fost raportate frecvent în studiul PURSUIT, au fost evenimente legate de afecțiunea subiacentă.

Administrarea eptifibatidei este asociată cu o creștere a hemoragiilor majore și minore, conform criteriilor de clasificare ale grupului de studiu TIMI. La doza terapeutică recomandată, administrată și în studiul PURSUIT care a inclus aproximativ 11000 de pacienți, hemoragia a fost cea mai frecventă complicație întâlnită pe durata tratamentului cu eptifibatidă. Cele mai frecvente complicații hemoragice au fost asociate cu procedurile invazive cardiace (în relație cu intervenția de bypass aorto-coronarian (CABG) sau la nivelul zonei de abord a arterei femurale).

În studiul PURSUIT, hemoragia minoră a fost definită ca hematurie macroscopică spontană, hematemeză spontană, hemoragie de etiologie cunoscută cu o scădere a hemoglobinei cu peste 3 g/dl sau cu peste 4 g/dl în absența unei etiologii cunoscute. În timpul tratamentului cu Integrilin în acest studiu, hemoragia minoră a fost o complicație foarte frecventă (>1/10 sau 13,1% pentru Integrilin, comparativ cu 7,6% pentru placebo). Evenimentele hemoragice au fost mai frecvente la pacienții cărora le-a fost administrată concomitent heparină în timpul ICP, când TCA a depășit 350 de secunde (vezi pct. 4.4, administrarea heparinei).

În studiul PURSUIT, hemoragia majoră a fost definită fie ca o hemoragie intracraniană, fie ca o scădere a concentrației hemoglobinei cu peste 5 g/dl. Hemoragia majoră a fost, de asemenea, foarte frecventă și raportată mai frecvent în cazul pacienților tratați cu Integrilin față de cei cărora li s-a administrat placebo în studiul PURSUIT (>1/10 sau 10,8% comparativ cu 9,3%), dar a fost rară la marea majoritate a pacienților care nu au fost supuși unui CABG în decursul celor 30 zile de includere în studiu. La pacienții care au fost supuși unui CABG, incidența hemoragiei nu a fost crescută în urma tratamentului cu Integrilin comparativ cu pacienții tratați cu placebo. În subgrupul pacienților care au necesitat ICP, hemoragia majoră a fost observată frecvent, la 9,7% dintre pacienții tratați cu Integrilin, comparativ cu 4,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Incidența evenimentelor hemoragice severe sau care pun viața în pericol a fost 1,9% pentru Integrilin, comparativ cu 1,1% pentru placebo. Tratamentul cu Integrilin a crescut ușor necesitatea transfuziilor de sânge (11,8%, comparativ cu 9,3% pentru placebo).

Modificările apărute în cursul tratamentului cu eptifibatidă rezultă din acțiunea lui farmacologică cunoscută, adică inhibarea agregării plachetare. Astfel, modificările parametrilor de laborator asociate cu hemoragia (de exemplu, timp de sângerare) sunt frecvente și de așteptat. Nu au fost observate diferențe evidente între pacienții tratați cu eptifibatidă și cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește parametrii funcției hepatice (GOT/ASAT, GPT/ALAT, bilirubină, fosfatază alcalină) sau ai funcției renale (creatinină serică, uree serică).

Experiența după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Hemoragie letală (majoritatea au implicat tulburări la nivelul sistemului nervos central și periferic: hemoragii cerebrale sau intracraniene); hemoragie pulmonară, trombocitopenie acută severă, hematoame.
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții anafilactice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte rare	Erupție cutanată tranzitorie, tulburări la nivelul locului de administrare, cum este urticaria.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența la om privind supradozajul de eptifibatidă este foarte limitată. Nu au existat date care să indice apariția reacțiilor adverse severe asociate cu administrarea în bolus a unor doze accidentale mari, perfuzia rapidă raportată ca doză mai mare decât doza terapeutică recomandată sau dozele mari cumulate. În cadrul studiului PURSUIT au existat 9 pacienți cărora le-au fost administrate în bolus și/sau perfuzie doze de peste două ori mai mari decât doza recomandată sau care, din punctul de vedere al investigatorului, au primit o doză mai mare decât doza terapeutică recomandată. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat hemoragie masivă, însă hemoragia moderată a fost raportată în cazul unui pacient care a necesitat o intervenție chirurgicală de CABG. În particular, niciun pacient nu a prezentat hemoragie intracraniană.

Teoretic, supradozajul cu eptifibatidă poate determina hemoragie. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică scurt și a clearance-ului rapid, acțiunea eptifibatidei poate fi cu ușurință oprită prin întreruperea perfuziei. De aceea, deși eptifibatida poate fi eliminată prin dializă, necesitatea acesteia este puțin probabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitrombotice (antiagregante plachetare, exclusiv heparină), codul ATC: B01AC16

Mecanism de acțiune

Eptifibatida, un heptapeptid ciclic de sinteză, care conține șase aminoacizi, printre care o grupare cisteinamică și un rest mercapto-propionil (desamino-cisteinil), este un inhibitor al agregării plachetare și aparține clasei RGD (arginină-glicină-aspartat) -mimeticelelor.

Eptifibatida inhibă reversibil agregarea plachetară prin blocarea legării fibrinogenului, factorului von Willebrand și a altor liganzi adezivi de receptorii glicoproteici (GP) IIb/IIIa.

Efecte farmacodinamice

După cum s-a demonstrat *ex vivo*, utilizând adenosin-difosfat (ADP) și alți agoniști pentru a induce agregarea plachetară, eptifibatida produce o inhibare a agregării plachetare dependentă de doză și concentrație. Efectul eptifibatidei este observat imediat după administrarea intravenoasă, în bolus a unei doze de 180 μg/Kg. Când este urmată de o perfuzie continuă cu 2 μg/kg și min, la peste 80 % din pacienți acest regim terapeutic inhibă, la concentrații fiziologice de calciu, mai mult de 80 % din agregarea plachetară indusă de ADP *ex vivo*.

Inhibarea agregării plachetare a fost inversată cu ușurință, funcția trombocitară revenind la parametrii inițiali (> 50 % agregare plachetară) după 4 ore de la întreruperea perfuziei continue cu 2 μg/kg și min. Determinările efectuate pentru agregarea plachetară *ex vivo* indusă de ADP în prezența calciului în concentrație fiziologică (anticoagulant D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin-clorometilcetonol), la pacienții care prezentau angină pectorală instabilă și infarct miocardic non-Q, au demonstrat o inhibare a agregării

plachetare dependentă de concentrație, cu o CI_{50} (concentrație inhibitorie 50 %) de aproximativ 550 ng/ml și o CI_{80} (concentrație inhibitorie 80 %) de aproximativ 1100 ng/ml.

Există date limitate cu privire la inhibarea agregării plachetare la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată, (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 50 mL/min), după administrarea a 2 micrograme/kg/min a fost atinsă inhibiție de 100% la 24 ore. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30mL/min) , după administrarea a 1microgram/kg/min, a fost atinsă inhibiție de 80% la 24 ore, la mai mult de 80% dintre aceștia.

Eficacitate clinică și siguranță

Studiul PURSUIT

Studiul clinic pivot pentru angina pectorală instabilă (AI)/infarctul miocardic non-Q (IMNQ) a fost studiul PURSUIT. Acest studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo s-a desfășurat în 726 de centre medicale din 27 de țări și a inclus 10948 de pacienți cu diagnosticul de AI sau IMNQ. Au fost incluși în studiu numai pacienții care prezentau ischemie cardiacă de repaus (≥ 10 minute) în ultimele 24 de ore și aveau:

- fie modificări ale segmentului ST: subdenivelare a segmentului ST $> 0,5$ mm pe o durată care nu depășea 30 de minute sau supradenivelare persistentă a segmentului ST $> 0,5$ mm care nu a necesitat terapie de reperfuzie sau medicamente trombolitice; inversare a undei T (> 1 mm),
- fie creșterea valorii serice a CK-MB.

Pacienților li s-a administrat în mod aleator placebo, eptifibatidă 180 μ g/kg în bolus, urmat de perfuzie cu 2 μ g/kg și min (180/2,0), sau eptifibatidă 180 μ g/kg în bolus, urmat de perfuzie cu 1,3 μ g/kg și min (180/1,3).

Perfuzia a fost continuată până în momentul externării, bypass-ului aorto-coronarian (CABG) sau timp de 72 de ore, în funcție de caz. Dacă s-a efectuat ICP, perfuzia cu eptifibatidă a fost continuată timp de 24 de ore după intervenție, acceptându-se o durată totală a acesteia de până la 96 de ore.

Brațul de tratament 180/1,3 a fost întrerupt după o analiză preliminară, așa cum este specificat în protocol, când două brațe de tratament utilizate păreau să aibă o incidență similară a hemoragiei.

Pacienții au fost tratați conform standardelor uzuale ale fiecărui centru medical în care se desfășura studiul; de aceea, frecvența angiografiei, ICP și CABG a variat larg de la centru la centru și de la țară la țară. Dintre pacienții care au participat la studiul PURSUIT, 13 % au necesitat ICP în timpul perfuziei cu eptifibatidă, dintre care aproximativ 50 % beneficiind de stent coronarian; 87 % au fost tratați medicamentos (fără ICP în timpul perfuziei cu eptifibatidă).

Marea majoritate a pacienților a primit acid acetilsalicilic (75-325 mg o dată pe zi).

Heparina nefracționată a fost administrată intravenos sau subcutanat, conform indicațiilor medicului, cel mai frecvent ca bolus intravenos de 5000 UI urmat de o perfuzie continuă cu 1000 UI/oră. S-a recomandat menținerea aPTT la valoarea țintă de 50-70 de secunde. Un total de 1250 de pacienți au necesitat ICP după 72 de ore de la randomizare, caz în care ei au primit intravenos heparină nefracționată pentru a menține timpul de coagulare activată (TCA) la 300-350 de secunde.

Obiectivul primar al studiului a fost apariția decesului de orice cauză sau a unui nou infarct miocardic acut (IMA) (evaluat „în orb” de către un Comitet pentru Evenimente Clinice – CEC) într-un interval de 30 de zile de la randomizare. Acest IMA putea fi asimptomatic, definit prin creșterea valorii serice a enzimei CK-MB sau apariția unei noi unde Q.

Comparativ cu placebo, administrarea de eptifibatidă conform schemei terapeutice 180/2,0 a redus semnificativ incidența evenimentelor care constituiau obiectivul primar (tabelul 1): aceasta reprezintă aproximativ 15 evenimente evitate la 1000 de pacienți tratați:

Tabelul 1 Incidența decesului/IMA evaluat de CEC (Populație „tratată aleator”)			
Timp	Placebo	Eptifibatidă	Valoare p
30 de zile	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Testul chi pătrat Pearson privind diferența dintre placebo și eptifibatidă.			

Rezultatele obținute pe baza obiectivului primar au fost atribuite în principal apariției infactului miocardic acut. La pacienții tratați cu eptifibatidă, reducerea incidenței evenimentelor care constituiau obiectivul primar a apărut rapid în cursul terapiei (în primele 72-96 de ore) și această reducere s-a menținut timp de 6 luni, fără un efect semnificativ asupra mortalității.

Probabilitatea maximă de a obține un beneficiu în urma tratamentului cu eptifibatidă se întâlnește în cazul pacienților cu risc major de apariție a infarctului miocardic în primele 3-4 zile de la debutul unui episod acut de angină pectorală.

Conform datelor epidemiologice, o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare a fost asociată cu anumiți indicatori; de exemplu:

- vârsta
- tahicardia sau hipertensiunea arterială
- durerea cardiacă de natură ischemică, persistentă sau recurentă
- modificările ECG majore (în special, modificări ale segmentului ST)
- valorile crescute ale markerilor sau enzimelor cardiace (de exemplu, CK-MB, troponinele) și
- insuficiența cardiacă

Studiul PURSUIT a fost efectuat într-o perioadă în care standardul îngrijirii pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute era diferit de cel din prezent în ceea ce privește utilizarea antagoniștilor receptorilor ADP plachetari (P2Y₁₂) și utilizarea de rutină a stenturilor intracoronariene.

Studiul ESPRIT

Studiul ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy – Amplificarea blocării receptorilor plachetari IIb/IIIa prin intermediul terapiei cu eptifibatidă) a fost un studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo (nr. pacienți = 2064) efectuat în cazurile cu ICP temporizate, cu implantare de stent coronarian.

Toți pacienții au primit îngrijirile uzuale standard și li s-a administrat aleator placebo sau eptifibatidă (2 doze de 180 μg/kg în bolus, urmate de o perfuzie continuă până în momentul externării sau pe o durată de maxim 18-24 de ore).

Prima doză în bolus și perfuzia au fost administrate simultan, imediat înainte de ICP, și au fost urmate de a doua doză în bolus la un interval de 10 minute față de prima. Rata perfuziei a fost de 2 μg/kg și min pentru pacienții cu creatininemie ≤ 175 micromol/l sau de 1,0 μg/kg și min pentru pacienții cu creatininemie între 175 și 350 micromol/l.

În brațul de tratament cu eptifibatidă, aproape toți pacienții au primit aspirină (99,7 %), iar 98,1 % au primit o tienopiridină (95,4 % clopidogrel și 2,7 % ticlopidină). În ziua ICP, înaintea cateterizării, 53,2 % au primit o tienopiridină (52,7 % clopidogrel; 0,5 % ticlopidină) – în general, ca doză de încărcare (300 mg sau mai mult). Brațul de tratament cu placebo a fost comparabil (99,7 % aspirină, 95,9 % clopidogrel, 2,6 % ticlopidină).

Studiul ESPRIT a utilizat un regim terapeutic simplificat de administrare a heparinei în timpul ICP, care a constat într-o doză inițială de 60 unități/Kg în bolus, cu menținerea valorii țintă a TCA la 200-300 de secunde. Obiectivul primar al studiului a fost reprezentat de deces (D), IMA, revascularizarea urgentă a vasului afectat (RUVA) și tratamentul antitrombotic de urgență (TAU) cu inhibitori ai receptorilor GP IIb/IIIa, în primele 48 de ore de la randomizare.

IMA a fost diagnosticat cu ajutorul testelor de laborator referitoare la CK-MB. Pentru acest diagnostic, în primele 24 de ore de la ICP consemnată, trebuiau înregistrate cel puțin două valori ale CK-MB ≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale; în acest fel, validarea de către CEC nu era necesară. De asemenea, IMA putea fi consemnat după acceptarea de către CEC a unui raport întocmit de către investigator.

Analiza obiectivului primar [reprezentat de deces, IMA, revascularizarea urgentă a vasului afectat (RUVA) și recuperarea trombolitică (RT) la 48 de ore] a demonstrat o reducere relativă de 37 % și absolută de 3,9 % în grupul tratat cu eptifibatidă (6,6 % evenimente, comparativ cu 10,5 %; $p = 0,0015$). Rezultatele obținute pe baza obiectivului primar au fost atribuite în special reducerii incidenței IMA diagnosticat enzimatic, infarct definit prin creșterea promptă a enzimelor cardiace după ICP (80 din 92 IMA în grupul tratat cu placebo, comparativ cu 47 din 56 IMA în grupul tratat cu eptifibatidă). Relevanța clinică a acestor IMA diagnosticate enzimatic rămâne încă controversată.

De asemenea, rezultate similare au fost obținute pe baza celor două obiective secundare evaluate la 30 de zile: un triplu criteriu alcătuit din deces, IMA și RUVA, și acela mai concludent, alcătuit din deces și IMA.

La pacienții tratați cu eptifibatidă, reducerea incidenței evenimentelor care constituiau obiectivul primar a apărut rapid în cursul terapiei. Nu a existat niciun beneficiu major în intervalul următor de până la 1 an.

Prelungirea timpului de sângerare

Administrarea intravenoasă de eptifibatidă, în bolus și perfuzie determină creșteri de până la 5 ori ale timpului de sângerare. Aceste creșteri sunt rapid reversibile prin întreruperea perfuziei, timpul de sângerare revenind la valorile inițiale în aproximativ 6 (2-8) ore. Administrat în monoterapie, eptifibatida nu are un efect cuantificabil asupra timpului de protrombină (TP) sau timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT).

Studiul EARLY-ACS

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome – Inhibarea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST) a fost un studiu în care s-a comparat administrarea precoce de rutină a eptifibatidei versus placebo (cu administrare temporară întârziată de eptifibatidă în laboratorul de cateterism), în asociere cu tratament antitrombotic (acid acetilsalicilic, heparină nefracționată, bivalirudină, fondaparinux sau heparină cu greutate moleculară mică), la subiecți cu risc crescut de SCA fără supradenivelare de segment ST. Pentru managementul ulterior, pacienții au fost supuși unei strategii invazive după administrarea medicamentului studiat pe o perioadă de 12 până la 96 de ore. Pacienții puteau să fie tratați medicamentos, puteau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de bypass aorto-coronarian (CABG), sau puteau să fie supuși unei intervenții coronariene percutanate (ICP). Spre deosebire de modul de administrare al dozelor aprobat în UE, în acest studiu au fost administrate în bolus două doze din medicamentul studiat (la interval de 10 minute) înainte de perfuzie.

Administrarea precoce de rutină a eptifibatidei la populația cu SCA fără supradenivelare de segment ST cu risc crescut, optim tratată, supusă unei strategii invazive, nu a condus la reducerea semnificativă statistic a obiectivului primar compus din rata de deces, IM, ischemie refractară cu revascularizare de urgență și RT, într-un interval de 96 de ore comparativ cu o administrare temporară întârziată a eptifibatidei (9,3% la pacienții cu administrare precoce de eptifibatidă versus 10% la pacienții cu administrare temporară

întârziată de eptifibatidă; raportul de risc relativ=0,920; Î 95%=0,802-1,055; p=0,234). Sângerarea severă/care pune viața în pericol, definite conform criteriilor GUSTO, a fost puțin frecventă și comparabilă în ambele grupuri de tratament (0,8%). Sângerarea moderată sau severă/care pune viața în pericol, conform criteriilor GUSTO, a apărut semnificativ mai des în grupul cu administrare precoce de rutină a eptifibatidei (7,4% comparativ cu 5,0% în grupul cu administrare temporară întârziată a eptifibatidei; p <0,001). Diferențe asemănătoare au fost observate în apariția hemoragiei majore, definită conform criteriilor TIMI (118 [2,5%] în cazul administrării precoce de rutină comparativ cu 83 [1,8%] în cazul administrării temporare întârziate; p=0,016).

Nu s-a demonstrat nici un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei la subgrupul de pacienți tratați medicamentos sau în timpul perioadelor de management înainte de ICP sau CABG.

Într-o analiză post hoc a studiului EARLY-ACS raportul beneficiu-risc în cazul reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată nu a fost concludent. Criteriul principal final de evaluare a incidenței evenimentelor în cazul administrării precoce de rutină a eptifibatidei (p=0,81) a fost de 11,9% la pacienții tratați cu doza redusă (1 microgram/kg/min) comparativ cu 11,2% la pacienții cărora li s-a administrat doza standard (2 micrograme/kg/min). La pacienții cu o administrare temporară întârziată a eptifibatidei incidența evenimentelor a fost de 10% pentru pacienții cărora li s-a administrat doza standard (p = 0,61), comparativ cu 11,5% la pacienții tratați cu doze reduse. Criteriile TIMI pentru hemoragiile majore, într-o administrare precoce de rutină a eptifibatidă (p=0.36), s-au manifestat la 2,7% dintre pacienții tratați cu doza redusă (1microgram/kg/min) în comparație cu 4,2% la pacienții cărora li s-a administrat doza standard (2micrograme/kg/min). În administrare temporară întârziată a eptifibatidei, criteriile TIMI pentru hemoragiile majore s-au manifestat la 1,4% dintre pacienții tratați cu doză standard (p=0.54), comparativ cu 2,0% dintre pacienții tratați cu doză redusă. Nu s-au observat diferențe semnificative la criteriile GUSTO privind sângerarea severă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eptifibatidei este liniară și direct proporțională cu doza, pentru doze administrate în bolus cuprinse între 90 și 250 µg/kg și rate ale perfuziei cuprinse între 0,5 și 3 µg/kg și min. În cazul pacienților cu boală arterială coronariană, pentru perfuzia cu 2 µg/kg și min, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale eptifibatidei variază în medie de la 1,5 la 2,2 µg/ml. Aceste concentrații plasmatice sunt rapid atinse atunci când perfuzia este precedată de o doză de 180 µg/kg administrată în bolus. Eptifibatida se leagă de proteinele umane plasmatice în proporție de aproximativ 25 %. Pentru aceeași categorie de pacienți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore, clearance-ul plasmatic între 55 și 80 ml/kg și oră și volumul de distribuție de aproximativ 185-260 ml/kg.

În cazul subiecților sănătoși, aproximativ 50 % din clearance-ul sistemic total s-a realizat prin excreție renală; aproximativ 50 % din cantitatea excretată este nemetabolizată. În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance creatinină < 50 ml/min), clearance-ul eptifibatidei este redus cu aproximativ 50% și concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt aproximativ dublate.

Nu s-au realizat studii specifice privind interacțiunile farmacocinetice. Cu toate acestea, în cursul unui studiu populațional farmacocinetic, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între eptifibatidă și următoarele substanțe medicamentoase administrate concomitent: amlodipină, atenolol, atropină, captopril, cefazolină, diazepam, digoxină, diltiazem, difenhidramină, enalapril, fentanil, furosemid, heparină, lidocaină, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfină, nitrați, nifedipină și warfarină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice efectuate cu eptifibatidă includ studii cu doză unică și repetată la șobolan, iepure și maimuță, studii privind funcția de reproducere la șobolan și iepure, studii *in vitro* și *in vivo* de

genotoxicitate și studii privind potențialul alergen, hipersensibilitatea și antigenitatea. Nu s-au observat efecte toxice imprevizibile pentru un compus cu acest profil farmacologic, iar datele obținute puteau fi deduse din experiența clinică, evenimentele hemoragice fiind principala reacție adversă. Nu s-au observat efecte genotoxice în urma utilizării eptifibatidei.

Studiile teratologice s-au efectuat prin administrarea de perfuzii intravenoase continue cu eptifibatidă la femelele de șobolan gestante, cu doze zilnice totale de până la 72 mg/kg și zi (de aproximativ 4 ori doza zilnică maximă recomandată la om, în funcție de aria suprafeței corporale), și la femelele de iepure gestante, cu doze zilnice totale de până la 36 mg/kg și zi (de aproximativ 4 ori doza zilnică maximă recomandată la om, în funcție de aria suprafeței corporale). Aceste studii nu au evidențiat tulburări ale funcției de reproducere sau efecte dăunătoare asupra fătului datorate utilizării eptifibatidei. Nu există studii privind funcția de reproducere la speciile de animale la care eptifibatida are o activitate farmacologică similară cu cea întâlnită la om. Prin urmare, aceste studii nu sunt adecvate pentru a evalua toxicitatea eptifibatidei asupra funcției de reproducere (vezi pct. 4.6).

Potențialul carcinogenic al eptifibatidei nu a fost evaluat prin studii pe termen lung.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

INTEGRILIN nu este compatibil cu furosemid.

În absența studiilor privind compatibilitatea, INTEGRILIN nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon din sticlă tip I, a 10 ml, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și capsă de aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Testele de compatibilitate fizică și chimică au indicat faptul că INTEGRILIN poate fi administrat prin intermediul unei perfuzii intravenoase împreună cu sulfat de atropină, dobutamină, heparină, lidocaină, meperidină, metoprolol, midazolam, morfină, nitroglicerină, activator tisular al plasminogenului sau verapamil. INTEGRILIN este compatibil cu soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5% în Normosol R, cu sau fără clorură de potasiu. A se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului Normosol R pentru detalii referitoare la compoziție.

A se verifica conținutul flaconului înainte de utilizare. A nu se utiliza dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Protejarea soluției INTEGRILIN de lumină în timpul administrării nu este necesară.

A se elimina orice medicament neutilizat după desigilare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/109/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01.07.1999
Data ultimei reautorizări: 09.07.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ
ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml soluție perfuzabilă
eptifibatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține eptifibatidă 0,75 mg.

Un flacon a 100 ml conține eptifibatidă 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține sodiu (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon a 100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se verifica conținutul flaconului. A nu se utiliza dacă soluția prezintă particule sau modificări de culoare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina orice produs neutilizat după desigilare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/109/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

INTEGRILIN 0,75 mg/ml soluție perfuzabilă
eptifibatidă

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 flacon a 100 ml

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INTEGRILIN 2 mg/ml soluție injectabilă
eptifibatidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de soluție injectabilă conține eptifibatidă 2 mg.

Un flacon a 10 ml conține eptifibatidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține sodiu (a se vedea prospectul pentru informații suplimentare)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon a 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se verifica conținutul flaconului. A nu se utiliza dacă soluția prezintă particule sau modificări de culoare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina orice produs neutilizat după desigilare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/109/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

INTEGRILIN 2 mg/ml soluție injectabilă
eptifibatidă

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 flacon a 10 ml

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU PACIENT

Integrilin 0,75 mg/ml soluție perfuzabilă eptifibatidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect :

1. Ce este Integrilin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Integrilin
3. Cum să utilizați Integrilin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Integrilin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. CE ESTE INTEGRILIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Integrilin este un inhibitor al agregării plachetare. Aceasta înseamnă că el ajută la prevenirea formării cheagurilor de sânge.

Este utilizat la adulții cu manifestări de insuficiență coronariană severă, definite ca durere în piept spontană și recentă, însoțită de modificări electrocardiografice sau ale parametrilor de laborator. De regulă, este administrat cu aspirină și heparină nefracționată.

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA INTEGRILIN

Nu trebuie să vi se administreze Integrilin:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la eptifibatidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați avut recent sângerări la nivelul stomacului, intestinelor, vezicii urinare sau altor organe; de exemplu, dacă ați observat prezența anormală a sângelui în materiile fecale sau urină (cu excepția sângerării menstruale) în ultimele 30 de zile
- dacă ați suferit un accident vascular cerebral de tip ischemic în ultimele 30 de zile sau orice accident vascular cerebral de tip hemoragic (de asemenea, asigurați-vă ca medicul dumneavoastră să fie informat dacă ați suferit vreodată un accident vascular cerebral)
- dacă ați avut vreodată o formațiune tumorală cerebrală sau o boală care afectează vasele de sânge din regiunea cerebrală
- dacă ați suferit o intervenție chirurgicală majoră sau un traumatism sever în ultimele 6 săptămâni;
- dacă aveți sau ați avut sângerări
- dacă aveți sau ați avut tulburări de coagulare sau un număr mic de trombocite
- dacă aveți sau ați avut hipertensiune arterială severă (presiune sanguină crescută)
- dacă aveți sau ați avut afecțiuni hepatice sau renale severe
- dacă ați fost tratat cu un alt medicament de același tip ca Integrilin.

Vă rugăm să vă informați medicul dacă v-ați aflat în una dintre aceste situații. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.

Aveți grijă deosebită când utilizați Integrilin:

- Integrilin este recomandat pentru a fi utilizat numai la pacienții adulți, spitalizați în cadrul unităților coronariene.
- Integrilin nu este conceput pentru a fi utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.
- Înainte și în timpul tratamentului cu Integrilin, se vor efectua teste hematologice ca măsură de siguranță pentru a reduce posibilitatea apariției unei sângerări neașteptate.
- Pe durata utilizării medicamentului Integrilin, veți fi atent consultat pentru a se descoperi orice semn de sângerare neobișnuită sau neașteptată.

Integrilin împreună cu alte medicamente

Pentru a evita posibilele interacțiuni cu alte medicamente vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. În special:

- fluidifiant ai sângelui (anticoagulante orale) sau
- medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge, inclusiv warfarina, dipiridamolul, ticlopidina, aspirina (cu excepția celor care v-ar putea fi prescrise în cadrul schemei de tratament cu Integrilin).

Sarcina și alăptarea

De regulă, nu se recomandă utilizarea Integrilin în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți, dacă credeți ca ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va pune în balanță beneficiul pentru dumneavoastră, comparativ cu riscul pentru copilul dumneavoastră în urma administrării Integrilin în timpul sarcinii.

În cazul în care vă alăptați copilul la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Integrilin conține sodiu

- Acest medicament conține sodiu 161 mg (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare flacon de 100 ml. Aceasta este echivalentă cu 8,1% din doza zilnică de sodiu din alimentație recomandată pentru un adult.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI INTEGRILIN

Integrilin se administrează intravenos prin injecție directă, urmată de o perfuzie (picătură cu picătură).

Doza administrată variază în funcție de greutatea dumneavoastră. Doza recomandată este de 180 µg/kg administrată în bolus (injecție rapidă intravenoasă), urmată de o perfuzie (picătură cu picătură) cu 2 µg/kg și min timp de până la 72 de ore. Dacă aveți afecțiuni renale perfuzia poate fi redusă la 1 µg/kg și min.

Dacă se efectuează o intervenție coronariană percutanată (ICP) în timpul tratamentului cu Integrilin, perfuzia intravenoasă poate fi menținută până la 96 de ore.

De asemenea, trebuie să vi se administreze aspirină și heparină (dacă nu este contraindicată în cazul dumneavoastră).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- sângerare minoră sau majoră, (de exemplu sânge în urină, sânge în materiile fecale, sânge în lichidul de vărsătură sau sângerare în intervenții chirurgicale)
- anemie (reducerea numărului de globule roșii din sânge)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 10

- inflamarea unei vene

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 100

- scăderea numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- scăderea circulației sângelui la nivelul creierului

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 10000

- sângerări severe (de exemplu sângerări în interiorul abdomenului, creierului și plămânului)
- sângerări finalizate cu deces
- scăderea severă a numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- erupții pe piele (de exemplu urticarie)
- reacții alergice severe, apărute brusc

În cazul în care observați semne de sângerare, anunțați imediat medicul sau farmacistul de spital sau asistenta medicală. Foarte rar, sângerările au fost severe sau chiar finalizate cu deces. Măsurile de siguranță pentru prevenirea acestor incidente includ testele hematologice și consultul atent din partea personalului medical în grija căruia vă aflați.

În cazul în care apar reacții alergice severe sau urticarie, informați imediat medicul sau farmacistul de spital sau asistenta medicală.

Alte evenimente care pot să apară la pacienții care necesită acest tip de tratament sunt reprezentate de cele aflate în relație cu afecțiunea pentru care sunteți tratat, cum sunt bătăi ale inimii rapide sau neregulate, hipotensiunea arterială, șocul sau stopul cardiac.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ INTEGRILIN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare (EXP) înscrisă pe ambalaj și pe flacon. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Cu toate acestea, protejarea soluției Integrilin de lumină în timpul administrării nu este necesară.

A se verifica conținutul flaconului înainte de utilizare.

Integrilin nu trebuie utilizat dacă prezintă particule sau modificări de culoare.

A se elimina orice medicament neutilizat după desigilare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul de spital cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.

6. CONȚINUTUL AMBALAJULUI ȘI ALTE INFORMAȚII

Ce conține Integrilin

- Substanța activă este eptifibatidă. Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține eptifibatidă 0,75 mg. Un flacon a 100 ml soluție perfuzabilă conține eptifibatidă 75 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Integrilin și conținutul ambalajului

INTEGRILIN soluție perfuzabilă: flacon a 100 ml, cutie cu un flacon.

Soluția clară, incoloră este conținută într-un flacon din sticlă, a 100 ml, care este închis cu un dop din cauciuc bromobutlic sigilat cu o capsă de aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU PACIENT

Integrilin 2 mg/ml soluție injectabilă eptifibatidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect găsiți:

1. Ce este Integrilin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Integrilin
3. Cum să utilizați Integrilin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Integrilin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. CE ESTE INTEGRILIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Integrilin este un inhibitor al agregării plachetare. Aceasta înseamnă că el ajută la prevenirea formării cheagurilor de sânge.

Este utilizat la adulții cu manifestări de insuficiență coronariană severă, definite ca durere în piept spontană și recentă, însoțită de modificări electrocardiografice sau ale parametrilor de laborator. De regulă, este administrat cu aspirină și heparină nefracționată.

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA INTEGRILIN

Nu trebuie să vi se administreze Integrilin:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la eptifibatidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați avut recent sângerări la nivelul stomacului, intestinelor, vezicii urinare sau altor organe; de exemplu, dacă ați observat prezența anormală a sângelui în materiile fecale sau urină (cu excepția sângerării menstruale) în ultimele 30 de zile
- dacă ați suferit un accident vascular cerebral de tip ischemic în ultimele 30 de zile sau orice accident vascular cerebral de tip hemoragic (de asemenea, asigurați-vă ca medicul dumneavoastră să fie informat dacă ați suferit vreodată un accident vascular cerebral)
- dacă ați avut vreodată o formațiune tumorală cerebrală sau o boală care afectează vasele de sânge din regiunea cerebrală
- dacă ați suferit o intervenție chirurgicală majoră sau un traumatism sever în ultimele 6 săptămâni;
- dacă aveți sau ați avut sângerări
- dacă aveți sau ați avut tulburări de coagulare sau un număr mic de trombocite
- dacă aveți sau ați avut hipertensiune arterială severă (presiune sanguină crescută)
- dacă aveți sau ați avut afecțiuni hepatice sau renale severe

- dacă ați fost tratat cu un alt medicament de același tip ca Integrilin.

Vă rugăm să vă informați medicul dacă v-ați aflat în una dintre aceste situații. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.

Aveți grijă deosebită când utilizați Integrilin:

- Integrilin este recomandat pentru a fi utilizat numai la pacienții adulți, spitalizați în cadrul unităților coronariene.
- Integrilin nu este conceput pentru a fi utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.
- Înainte și în timpul tratamentului cu Integrilin, se vor efectua teste hematologice ca măsură de siguranță pentru a reduce posibilitatea apariției unei sângerări neașteptate.
- Pe durata utilizării medicamentului Integrilin, veți fi atent consultat pentru a se descoperi orice semn de sângerare neobișnuită sau neașteptată.

Integrilin împreună cu alte medicamente

Pentru a evita posibilele interacțiuni cu alte medicamente vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului din spital sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. În special:

- fluidifianți ai sângelui (anticoagulante orale) sau
- medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge, inclusiv warfarina, dipiridamolul, ticlopidina, aspirina (cu excepția celor care v-ar putea fi prescrise în cadrul schemei de tratament cu Integrilin).

Sarcina și alăptarea

De regulă, nu se recomandă utilizarea Integrilin în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau dacă credeți ca ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va pune în balanță beneficiul pentru dumneavoastră, comparativ cu riscul pentru copilul dumneavoastră în urma administrării Integrilin în timpul sarcinii.

În cazul în care vă alăptați copilul la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Integrilin conține sodiu

- Acest medicament conține sodiu 13,8 mg (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare flacon de 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 0,69% din doza zilnică de sodiu din alimentație recomandată pentru un adult.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI INTEGRILIN

Integrilin se administrează intravenos prin injecție directă, urmată de o perfuzie (picătură cu picătură). Doza administrată variază în funcție de greutatea dumneavoastră. Doza recomandată este de 180 µg/kg administrată în bolus (injecție rapidă intravenoasă), urmată de o perfuzie (picătură cu picătură) cu 2 µg/kg și min timp de până la 72 de ore. Dacă aveți afecțiuni renale perfuzia poate fi redusă la 1 µg/kg și min.

Dacă se efectuează o intervenție coronariană percutanată (ICP) în timpul tratamentului cu Integrilin, perfuzia intravenoasă poate fi menținută până la 96 de ore.

De asemenea, trebuie să vi se administreze aspirină și heparină (dacă nu este contraindicată în cazul dumneavoastră).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, aceste medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- sângerare minoră sau majoră, (de exemplu sânge în urină, sânge în materiile fecale, sânge în lichidul de vărsătură sau sângerare în intervenții chirurgicale)
- anemie (reducerea numărului de globule roșii din sânge)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 10

- inflamarea unei vene

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 100

- scăderea numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- scăderea circulației sângelui la nivelul creierului

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta cel mult 1 persoană din 10000

- sângerări severe (de exemplu sângerări în interiorul abdomenului, creierului și plămânului)
- sângerări finalizate cu deces
- scăderea severă a numărului de trombocite (celule sanguine necesare pentru coagulare)
- erupții pe piele (de exemplu urticarie)
- reacții alergice severe, apărute brusc

În cazul în care observați semne de sângerare, anunțați imediat medicul sau farmacistul de spital sau asistenta medicală. Foarte rar, sângerările au fost severe sau chiar finalizate cu deces. Măsurile de siguranță pentru prevenirea acestor incidente includ testele hematologice și consultul atent din partea personalului medical în grija căruia vă aflați. Foarte rar, ca urmare a sângerării, poate apărea anemia sau formarea unui cheag de sânge.

În cazul în care apar reacții alergice severe sau urticarie, informați imediat medicul sau farmacistul de spital sau asistenta medicală.

Alte evenimente care pot să apară la pacienții care necesită acest tip de tratament sunt reprezentate de cele aflate în relație cu afecțiunea pentru care sunteți tratat, cum sunt bătăi ale inimii rapide sau neregulate, hipotensiunea arterială, șocul sau stopul cardiac.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului de spital sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ INTEGRILIN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare (EXP) înscrisă pe ambalaj și pe flacon. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Cu toate acestea, protejarea soluției Integrilin de lumină în timpul administrării nu este necesară.

A se verifica conținutul flaconului înainte de utilizare.

Integrilin nu trebuie utilizat dacă prezintă particule sau o modificări de culoare.

A se elimina orice medicament neutilizat după desigilare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul de spital cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Integrilin

- Substanța activă este eptifibatidă. Fiecare ml de soluție injectabilă conține eptifibatidă 2 mg. Un flacon a 10 ml soluție injectabilă conține eptifibatidă 20 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Integrilin și conținutul ambalajului

Integrilin soluție injectabilă: flacon a 10 ml, cutie cu un flacon.

Soluția clară, incoloră este conținută într-un flacon din sticlă, a 10 ml, care este închis cu un dop din cauciuc bromobutlic, sigilat cu o capsă de aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>