

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

INTEGRILIN 0,75 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,75 mg eptifibatida.

Ena 100 ml viala raztopine za infundiranje vsebuje 75 mg eptifibatida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

100 ml viala vsebuje 161 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INTEGRILIN je namenjeno uporabi z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

Zdravilo INTEGRILIN je indicirano za preprečevanje zgodnjega miokardnega infarkta pri odraslih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu (EKG), ki so imeli zadnji napad bolečine v prsih v preteklih 24 urah ter imajo EKG spremembe, zvišano koncentracijo srčnih encimov ali oboje.

Verjetnost, da bo zdravljenje z zdravilom INTEGRILIN koristilo bolniku, je največja pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pectoris. Mednje sodijo na primer tudi vsi bolniki, pri katerih bo verjetno opravljena zgodnja PTCA (Perkutana Transluminalna Koronarna Angioplastika) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je namenjeno le bolnišnični uporabi. Dajati ga morajo specialisti z izkušnjami na področju zdravljenja akutnih koronarnih sindromov.

Raztopino za infundiranje INTEGRILIN morate uporabljati skupaj z raztopino za injiciranje INTEGRILIN.

Sočasna uporaba heparina je priporočljiva, če zanj ni kontraindikacij, npr. anamneze o trombocitopeniji, povezani z uporabo heparina, (glejte "Uporaba heparina", poglavje 4.4). Zdravilo INTEGRILIN je namenjeno tudi za sočasno uporabo z acetilsalicilno kislino, ker je del standardne sheme vodenja bolnikov z akutnim koronarnim sindromom, če zanj ni kontraindikacij.

Odmerjanje

Odrasli (starost ≥ 18 let) z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG

Priporočeni odmerek je intravenski bolus 180 mikrogramov/kg čimprej po diagnozi. Zdravljenje naj se nadaljuje s kontinuirano infuzijo 2 mikrograma/kg/min do 72 ur, bodisi do začetka koronarnega premostitvenega posega (CABG – Coronary Artery Bypass Graft) ali do odpusta iz bolnišnice (karkoli nastopi prej). Če je med zdravljenjem z eptifibatidom opravljen perkutani koronarni poseg (PCI – Percutaneous Coronary Intervention), morate nato z infuzijo nadaljevati še 20 do 24 ur po perkutanem koronarnem posegu; povprečno najdaljše skupno trajanje zdravljenja je 96 ur.

Urgentno ali polurgentno kirurško zdravljenje

Če bolnik med zdravljenjem z eptifibatidom potrebuje nujno ali urgentno operacijo na srcu, nemudoma prekinite infuzijo. Če pa potrebuje polurgentno operacijo, morate infuzijo eptifibatida ustaviti dovolj zgodaj, da še omogočite normalizacijo delovanja trombocitov.

Jetrna okvara

Izkušnje pri bolnikih z jetrno okvaro so zelo skope. Če bi bila pri takšnem bolniku lahko prizadeta tudi koagulacija, morate zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3, protrombinski čas). Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 30 - < 50 ml/min) morate uporabiti intravenski bolus v odmerku 180 mikrogramov/kg, ki mu nato sledi kontinuirana infuzija v odmerku 1 mikrogram/kg/min ves čas trajanja zdravljenja. To priporočilo temelji na farmakodinamičnih in farmakokinetičnih podatkih. Vendar klinični dokazi, ki so na voljo, ne morejo potrditi, da takšna prilagoditev odmerka ohrani koristi (glejte poglavje 5.1). Uporaba pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Z zdravilom INTEGRILIN ne smete zdraviti bolnikov z/s:

- preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znaki krvavitve v prebavilih, obilno krvavitvijo v sečilih ali spolnih organih ali kako drugo aktivno nenormalno krvavitvijo, ki nastopi v zadnjih 30 dneh pred zdravljenjem;
- anamnezo možganske kapi v zadnjih 30 dneh ali anamnezo hemoragične kapi kadarkoli;
- znano anamnezo intrakranialne bolezni (neoplazme, arteriovenske malformacije, anevrizme);
- večjo operacijo ali hujšo poškodbo v zadnjih 6 tednih;
- hemoragično diatezo v anamnezi;
- trombocitopenijo (< 100.000 celic/mm³);
- protrombinskim časom $> 1,2$ -krat večjim od kontrolne vrednosti ali mednarodnim normaliziranim količnikom (INR) $\geq 2,0$;
- hudo hipertenzijo (sistolični krvni tlak > 200 mm Hg ali diastolični krvni tlak > 110 mmHg ob antihipertenzivnem zdravljenju);
- hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) ali odvisnost od dialize;
- klinično pomembno jetrno okvaro;
- sočasno ali predvideno uporabo kakega drugega parenteralnega zaviralca glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve

Zdravilo INTEGRILIN je antitrombotično zdravilo, ki deluje tako, da zavira agregacijo trombocitov. Bolnika morate torej med zdravljenjem skrbno spremljati, da odkrijete znake krvavitve (glejte poglavje 4.8). Nevarnost za krvavitve je lahko večja pri ženskah, starejših bolnikih, bolnikih z majhno telesno maso ali z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 30 - < 50 ml/min). Takšne bolnike morate skrbno spremljati zaradi možnih krvavitev.

Večje tveganje krvavitev se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo INTEGRILIN zgodaj (npr. ob postavitvi diagnoze), v primerjavi s tistimi, ki ga prejmejo tik pred perkutanim koronarnim posegom, kot je pokazala študija Early ACS. V nasprotju z odmerjanjem, odobrenim v EU, so vsi bolniki v tej študiji pred infundiranjem dobili dvojni bolus (glejte poglavje 5.1).

Krvavitve se najpogosteje pojavijo na mestu arterijskega dostopa pri bolnikih, pri katerih izvajamo perkutani arterijski poseg. Skrbno morate opazovati vsa možna mesta krvavitve (npr. mesto vstavitve katetra, arterijska, venska ali igelna vbodna mesta, mesta vrezov; prebavila, sečila in spolne organe). Skrbno pregledajte tudi druga možna mesta krvavitev, npr. osrednje in periferno živčevje ter retroperitonealni prostor.

Ker zdravilo INTEGRILIN zavira agregacijo trombocitov, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo, vključno s tiklopidinom, klopidogrelom, trombolitiki, peroralnimi antikoagulantmi, raztopinami dekstrana, adenozinom, sulfpirazonom, prostaciklinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali dipiridamolom (glejte poglavje 4.5).

Izkušenj s sočasno uporabo nizkomolekularnih heparinov in zdravila INTEGRILIN ni.

Terapevtske izkušnje z uporabo zdravila INTEGRILIN so skope pri bolnikih, pri katerih je praviloma indicirano trombolitično zdravljenje (npr. tistih z akutnim transmuralnim miokardnim infarktom z novimi patološkimi zobci Q, zvišanjem spojnice ST ali levokračnim blokom v EKG). Uporaba zdravila INTEGRILIN pri takšnih bolnikih torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Infuzijo zdravila INTEGRILIN morate nemudoma ustaviti, če nastopijo okoliščine, ki zahtevajo trombolitično zdravljenje, če mora bolnik na nujen koronarni premostitveni poseg ali če potrebuje intraaortno balonsko črpalko.

Če se pojavi hujša krvavitev, ki je ni mogoče obvladati s pritiskom, morate nemudoma ustaviti infuzijo zdravila INTEGRILIN in morebitno sočasno uporabo nefrakcioniranega heparina.

Posegi na arterijah

Med zdravljenjem z eptifibatidom se znatno poveča pogostnost krvavitev, zlasti v predelu femoralne arterije, kjer se vstavi vodilo katetra. Pazite, da boste prebodli le sprednjo steno femoralne arterije. Vodilo katetra lahko vzamete iz arterije, ko se koagulacija normalizira (t.j. ko je aktivirani čas strjevanja (AČS) manjši od 180 sekund; ponavadi 2 do 6 ur po ukinitvi heparina). Po odstranitvi uvajalnega vodila morate zagotoviti skrbno hemostazo z natančnim spremljanjem bolnika.

Trombocitopenija in imunogenost, povezani z zaviralci GP IIb/IIIa

Zdravilo INTEGRILIN zavira agregacijo trombocitov, ni pa videti, da bi vplival na njihovo življenjsko dobo. V kliničnih raziskavah je bila pri bolnikih, zdravljenih z eptifibatidom, incidenca trombocitopenije majhna in podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Pri uporabi eptifibatida v obdobju trženja so opazili trombocitopenijo, vključno z akutno hudo trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8).

Mehanizem - imunski in/ali neimunski - po katerem lahko eptifibatid povzroči trombocitopenijo, ni povsem pojasnjen. Vendar je bilo zdravljenje z eptifibatidom povezano s protitelesi, ki prepoznajo z eptifibatidom zasedeni GPIIb/IIIa, in to kaže na imunski mehanizem. Trombocitopenijo, ki se pojavi po prvi izpostavljenosti zaviralcu GPIIb/IIIa, se lahko pojasni s tem, da so protitelesa pri nekaterih zdravih osebah naravno prisotna.

Ker je lahko tako ponavljajoča se izpostavljenost kateremukoli ligandomimetiku GP IIb/IIIa (npr. abciximabu ali eptifibatidu) kot prva izpostavljenost zaviralcu GP IIb/IIIa povezana z imunskimi trombocitopeničnimi odzivi, so potrebne kontrole: število trombocitov morate spremljati pred zdravljenjem in v roku 6 ur po dajanju zdravila, potem pa najmanj enkrat na dan v času zdravljenja in tudi takoj ob pojavu kliničnih znakov nepričakovane nagnjenosti h krvavitvam.

Če se pojavi potrjeno zmanjšanje števila trombocitov na < 100.000 celic/mm³, ali akutna izrazita trombocitopenija, je treba nemudoma prekiniti uporabo zdravil, za katere je znano ali se domneva, da učinkujejo trombocitopenično, vključno z eptifibatidom, heparinom in klopidoogrelom. Odločitev za dajanje transfuzije trombocitov mora temeljiti na klinični presoji posameznega primera.

Ni podatkov o uporabi zdravila INTEGRILIN pri bolnikih, ki so že imeli imunsko trombocitopenijo zaradi prejemanja drugih parenteralnih zaviralcev GP IIb/IIIa. Zato eptifibatida ni priporočljivo uporabiti pri bolnikih, ki so predhodno imeli imunsko trombocitopenijo med uporabo zaviralcev GP IIb/IIIa, vključno z eptifibatidom.

Uporaba heparina

Uporaba heparina je priporočljiva le, če zanj ni kontraindikacij (npr. trombocitopenija v anamnezi v povezavi z uporabo heparina).

Bolniki z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG: Za bolnike, s telesno maso ≥ 70 kg, je priporočen bolusni odmerek 5.000 enot, ki naj mu sledi stalna intravenska infuzija 1.000 enot/h. Če pa je bolnikova telesna masa < 70 kg, uporabite bolusni odmerek 60 enot/kg, ki naj mu sledi infuzija 12 enot/kg/h. Spremljajte aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) in ga ohranjajte med 50 in 70 sekundami. Pri vrednostih nad 70 sekund je lahko povečana nevarnost krvavitev.

Če je predviden perkutani koronarni poseg pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG, spremljajte aktivirani čas strjevanja krvi (AČS) in ga ohranjajte med 300 in 350 sekundami. Če AČS preseže 300 sekund, morate prenehati z dajanjem heparina in ga ne smete ponovno uporabiti, dokler AČS ne pade pod 300 sekund.

Spremljanje laboratorijskih vrednosti

Za ugotavljanje obstoječih motenj hemostaze je pred začetkom infuzije zdravila INTEGRILIN priporočljivo opraviti naslednje laboratorijske preiskave: določanje protrombinskega časa (PČ) in aPTČ, kreatinina v serumu, števila trombocitov ter koncentracije hemoglobina in hematokrita. Hemoglobin, hematokrit in število trombocitov morate spremljati tudi v prvih 6 urah po začetku zdravljenja, nato pa vsaj enkrat na dan ves čas zdravljenja ali pa še pogosteje, če pride do znakov občutnega zmanjšanja. Če se število trombocitov zmanjša pod 100.000 celic/mm³, bodo potrebne dodatne določitve števila trombocitov, da izključite psevdotrombocitopenijo. Ukinite uporabo nefrakcioniranega heparina. Pri bolnikih, ki so imeli perkutani koronarni poseg, merite tudi AČS.

Natrij

To zdravilo vsebuje 161 mg natrija na 100 ml vialo, kar je enako 8,1% največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varfarin in dipiridamol

Pri sočasni uporabi z varfarinom in dipiridamolom ni bilo videti, da bi zdravilo INTEGRILIN povečalo tveganje za pojav večjih ali manjših krvavitev. Tudi pri z zdravilom INTEGRILIN zdravljenih bolnikih, ki so imeli protrombinski čas (PČ) $> 14,5$ sekund in so sočasno prejeli varfarin, ni kazalo, da bi bili bolj ogroženi zaradi krvavitev.

Zdravilo INTEGRILIN in trombolitična zdravila

Podatki o uporabi zdravila INTEGRILIN pri bolnikih, zdravljenih s trombolitičnimi zdravili, so omejeni. Niti v raziskavi perkutanih koronarnih posegov niti v raziskavi akutnega miokardnega

infarkta ni bilo enotnih dokazov, da bi eptifibatid povečal tveganje za pojav večjih ali manjših krvavitev v povezavi z uporabo aktivatorja tkivnega plazminogena. V raziskavi akutnega miokardnega infarkta je kazalo, da eptifibatid poveča tveganje za krvavitve pri sočasni uporabi s streptokinazo. V raziskavi akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST je prišlo pri sočasni aplikaciji znižanega odmerka tenekteplaze in eptifibatida, v primerjavi s sočasno aplikacijo placeba in eptifibatida, do signifikantnega povečanja tveganja za večje in manjše krvavitve.

V raziskavi akutnega miokardnega infarkta, ki je zajela 181 bolnikov, so eptifibatid (v shemah z uporabo bolusne injekcije do 180 mikrogramov/kg, ki ji je sledila infuzija do 2 mikrograma/kg/min v trajanju do 72 ur) uporabili sočasno s streptokinazo (1,5 milijona enot v 60 minutah). Pri največjih proučenih hitrostih infundiranja (1,3 mikrograma/kg/min in 2,0 mikrograma/kg/min) je bila incidenca krvavitev in transfuzij pri sočasni uporabi eptifibatida večja kot pri uporabi same streptokinaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi eptifibatida pri nosečnicah.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možnost tveganja za ljudi ni znano. Zdravila INTEGRILIN ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se pri človeku eptifibatid izloča v materino mleko, zato priporočamo prekinitev dojenja v času zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben, ker je zdravilo INTEGRILIN namenjeno samo zdravljenju hospitaliziranih bolnikov.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, ki so jih imeli bolniki, zdravljeni z eptifibatidom, je bila praviloma povezana s krvavitvami ali kardiovaskularnimi pojavi, ki so v tej populaciji bolnikov tudi sicer pogosti.

Klinične raziskave

Vir podatkov za ugotovitev pogostosti neželenih učinkov sta dve klinični študiji III. faze (PURSUIT in ESPRIT). Na kratko sta opisani spodaj.

PURSUIT: To je bilo randomizirano, dvojno slepo ocenjevanje učinkovitosti in varnosti zdravila Integrilin v primerjavi s placebom za zmanjšanje umrljivosti in (ponovnega) miokardnega infarkta pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG.

ESPRIT: To je bila dvojno slepa, multicentrična, randomizirana, s placebom kontrolirana študija vzporednih skupin za oceno varnosti in učinkovitosti zdravljenja z eptifibatidom pri bolnikih s predvideno neurgentno perkutano koronarno intervencijo (PCI) z namestitvijo žilne opornice.

V študiji PURSUIT so od odpusta iz bolnišnice do pregleda 30. dan beležili krvavitvene in nekrvavitvene dogodke. V študiji ESPRIT so krvavitvene dogodke zabeležili po 48 urah, nekrvavitvene pa po 30 dneh. V obeh študijah, PURSUIT in ESPRIT, so bila za razvrstitev incidence večjih in manjših krvavitev uporabljena merila TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), toda v študiji PURSUIT so podatke zbirali 30 dni, v ESPRIT pa v 48 urah oz. do odpusta iz bolnišnice, kar od tega dvojega je bilo prej.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). To so absolutne zabeležene pogostnosti, neupoštevaje deleže pri placebo. V primeru, da so bili podatki na voljo tako iz študije PURSUIT kot ESPRIT, je bila za razvrstitev pogostnosti neželenega učinka za vsak posamezen neželen učinek uporabljena največja zabeležena incidenca.

Opozorilo: vzročnost ni bila ugotovljena za vse neželene učinke.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	krvavitve (večje ali manjše krvavitve, vključujoč femoralni arterijski dostop, v povezavi s CABG, v prebavilih, v sečilih in spolnih organih, retroperitonealno, intrakranialno, hematemezo, hematurijo, oralno ali orofaringealno, zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita in druge)
Občasni	trombocitopenija
Bolezni živčevja	
Občasni	možganska ishemija
Srčne bolezni	
Pogosti	srčni zastoj, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, kongestivno srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija
Žilne bolezni	
Pogosti	šok, hipotenzija, flebitis

Zastoj srca, kongestivno srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, hipotenzija in šok, pogosto zabeleženi dogodki v študiji PURSUIT, so bili povezani z osnovno boleznijo.

Uporabo eptifibatida spremlja večja pogostnost večjih in manjših krvavitev, razvrščenih po merilih raziskovalne skupine TIMI. V priporočenem terapevtskem odmerku, uporabljanem v študiji PURSUIT, ki je zajelo skoraj 11.000 bolnikov, so bile krvavitve med zdravljenjem z eptifibatidom najpogostejši zaplet. Najpogostejši krvavitveni zapleti so bili povezani z invazivnimi postopki na srcu (obvodom koronarne arterije ali na dostopu v stegensko arterijo).

Kot manjše krvavitve so bile v študiji PURSUIT opredeljene spontana močna hematurija, spontana hematemeza, opažena izguba krvi z znižanjem hemoglobina za več kot 3 g/dl, ali znižanje hemoglobina za več kot 4 g/dl brez opaženega mesta krvavitve. Manjše krvavitve so bile v tej študiji med zdravljenjem z zdravilom Integrilin zelo pogost zaplet ($> 1/10$ ali 13,1 % za zdravilo Integrilin v primerjavi s 7,6 % za placebo). Krvavitve so bile pogostejše pri bolnikih, ki so med perkutano koronarno intervencijo sočasno dobivali heparin, če je ACS presegal 350 sekund (glejte poglavje 4.4, Uporaba heparina).

Kot večje krvavitve so bile v študiji PURSUIT opredeljene intrakranialna krvavitev ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 5 g/dl. Tudi večje krvavitve so bile v študiji PURSUIT zelo pogoste in pogostejše opisane med zdravljenjem z zdravilom Integrilin kot s placebom ($\geq 1/10$ ali 10,8 % v primerjavi z 9,3 %), a niso bile pogoste pri veliki večini bolnikov, pri katerih ni bil narejen obvod koronarne arterije v 30 dneh od vključitve v študijo. Pri bolnikih z obvodom koronarne arterije incidenca krvavitev med uporabo zdravila Integrilin ni bila večja kot med uporabo placeba. V podskupini bolnikov, ki so jim naredili perkutano koronarno intervencijo, so bile večje krvavitve pogoste: pojavile so se pri 9,7 % zdravljenih z zdravilom Integrilin in 4,6 % prejemnikov placeba.

Incidenca hudih ali smrtno nevarnih krvavitev je bila med uporabo zdravila Integrilin 1,9 % in med uporabo placeba 1,1 %. Zdravljenje z zdravilom Integrilin je zmerno povečalo potrebo po transfuzijah krvi (11,8 % v primerjavi z 9,3 % pri placebo).

Spremembe med zdravljenjem z eptifibatidom nastanejo zaradi njegovega znanega farmakološkega delovanja, tj. zavrtja agregacije trombocitov. Spremembe laboratorijskih parametrov, povezanih s strjevanjem krvi (npr. časa krvavitve), so pogoste in pričakovane. Sicer pa med bolniki, zdravljenimi z eptifibatidom, in tistimi, ki so dobivali placebo, ni bilo očitnih razlik v testih delovanja jeter (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalna fosfataza) ali ledvic (kreatinin v serumu, sečnina).

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo redki	smrtne krvavitve (večinoma je šlo za motnje osrednjega in perifernega živčevja: možganske ali intrakranialne krvavitve), pljučne krvavitve, akutna huda trombocitopenija, hematomi
Bolezni imunskega sistema	
Zelo redki	anafilaktične reakcije
Bolezni kože in podkožja	
Zelo redki	težave na mestu aplikacije npr. urtikarija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem eptifibatida pri človeku so izredno skope. Pri pomotoma uporabljenih velikih bolusnih odmerkih, hitrih infuzijah, prijavljenih kot preveliko odmerjanje ali pri velikih kumulativnih odmerkih ni bilo znakov hudih neželenih učinkov. V študiji PURSUIT je bilo 9 bolnikov takih, ki so prejeli bolusni in/ali infuzijski odmerek, ki je bil več kot dvakrat večji od priporočenega odmerka, oz. ki so jih raziskovalci označili kot prejemnike prevelikega odmerka. Noben od teh bolnikov ni imel čezmerne krvavitve, le pri enem pa so poročali o zmerni krvavitvi med koronarno premostitveno operacijo. Noben bolnik ni imel intrakranialne krvavitve.

Preveliko odmerjanje eptifibatida bi lahko povzročilo krvavitve. Zaradi kratkega razpolovnega časa in hitrega očistka eptifibatida pa lahko njegovo delovanje hitro ustavite s prekinitvijo infuzije. Čeprav eptifibatid lahko odstranimo iz telesa z dializo, je torej malo verjetno, da bo ta potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotična zdravila (zaviralci agregacije trombocitov z izjemo heparina), ATC oznaka: B01AC16

Mehanizem delovanja

Eptifibatid, sintetični ciklični heptapeptid s šestimi aminokislinami, vključno z eno cisteinamidno in eno merkaptopropionilno (dezaminocisteinilno) skupino, je zaviralec agregacije trombocitov in sodi v skupino RGD (arginin-glicin-aspartat)-mimetikov.

Eptifibatid reverzibilno zavira agregacijo trombocitov, saj preprečuje vezavo fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in drugih adhezivnih ligandov na receptorje glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

Farmakodinamski učinki

Eptifibatid zavira agregacijo trombocitov odvisno od odmerka in koncentracije, kot je pokazala agregacija trombocitov *ex vivo* z uporabo adenoindifosfata (ADP) in drugih agonistov za indukcijo agregacije trombocitov. Učinek eptifibatida je opazen takoj po dajanju intravenskega bolusa 180 mikrogramov/kg. Če temu sledi trajna infuzija 2,0 mikrograma/kg/min, lahko taka shema pri več kot 80 % bolnikov povzroči > 80 % zaviranje z ADP-jem inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri fiziološki koncentraciji kalcija.

Zaviranje trombocitov je hitro reverzibilno; 4 ure po prekinitvi kontinuirane infuzije 2,0 mikrograma/kg/min se funkcija trombocitov povrne proti izhodiščni vrednosti (> 50 % agregacija trombocitov). Merjenje z ADP-jem inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri fiziološki koncentraciji kalcija (antikoagulant D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin klorometilketon) pri bolnikih z nestabilno angino pectoris in miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG je pokazalo od koncentracije odvisno zaviranje, z IK_{50} vrednostjo (50 % inhibicijsko koncentracijo) približno 550 nanogramov/ml in IK_{80} (80 % inhibicijsko koncentracijo) približno 1.100 nanogramov/ml.

Podatki o inhibiciji trombocitov pri bolnikih z okvaro ledvic so omejeni. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek od 30 do 50 ml/min) je bila 100 % inhibicija dosežena 24 ur po uporabi 2 mikrograma/kg/min. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), ki so prejeli 1 mikrogram/kg/min, je bila 80 % inhibicija po 24 urah dosežena pri več kot 80 % bolnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija PURSUIT

Osrednja klinična študija nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q v EKG je bila študija PURSUIT. Potekala je v 726 centrih v 27 državah in je bila dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana študija pri 10.948 bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG. Bolniki so bili lahko v to študijo vključeni le, če so imeli v preteklih 24 urah ishemijo miokarda v mirovanju (≥ 10 minut) in:

- bodisi spremembe spojnice ST: znižanje spojnice ST za > 0,5 mm za manj kot 30 minut ali trdovratno zvišanje spojnice ST za > 0,5 mm, ki ni zahtevalo reperfuzijske terapije ali trombolitičnih zdravil, inverzijo vala T (> 1 mm),
- ali povečanje vrednosti CK-MB.

Bolniki so bili naključno razvrščeni bodisi v skupino za zdravljenje s placebom, skupino za zdravljenje z bolusom eptifibatida 180 mikrogramov/kg in potem z infuzijo 2,0 mikrograma/kg/min (180/2,0), ali pa v skupino za zdravljenje z bolusom eptifibatida 180 mikrogramov/kg in potem z infuzijo 1,3 mikrograma/kg/min (180/1,3).

Infuzijo so prejeli do odpusta iz bolnišnice, do koronarnega premostitvenega posega ali do preteka 72 ur, karkoli je nastopilo prej. Če je bil opravljen perkutani koronarni poseg, so infuzijo eptifibatida nadaljevali še 24 ur po posegu, tako da je infundiranje trajalo do 96 ur.

Krak 180/1,3 te študije so ustavili po vmesni analizi, kot je bilo vnaprej določeno v protokolu, ker je kazalo, da je incidenca krvavitev v obeh krakih z aktivnim zdravljenjem podobna.

Bolnike so vodili v skladu z običajnimi standardi, veljavnimi v kraju študije. Pogostnost angiografij, perkutanih koronarnih posegov in koronarnih premostitvenih operacij se je zato zelo razlikovala med posameznimi mesti in državami. Pri 13 % bolnikov vključenih v študijo PURSUIT so med infuzijo eptifibatida opravili perkutani koronarni poseg in od teh jih je približno 50 % dobilo intrakoronarne opornice (stente). 87 % so jih zdravili konzervativno (brez perkutane koronarne posega med infuzijo eptifibatida).

Velika večina bolnikov je prejela acetilsalicilno kislino (75 do 325 mg enkrat na dan). Nefrakcioniran heparin so jim dajali intravensko ali subkutano po presoji zdravnika, najpogosteje v obliki intravenskega bolusa po 5.000 enot/h, ki mu je sledila kontinuirana infuzija po 1.000 enot/h. Priporočeni ciljni aPTČ je bil od 50 do 70 sekund. V 72 urah po randomizaciji so perkutani koronarni

poseg opravili pri skupaj 1.250 bolnikih, ki so jim v tem primeru intravensko dajali nefrakcioniran heparin, da so aktivirani čas strjevanja (AČS) ves čas ohranjali med 300 in 350 sekundami.

Primarni končni cilj študije je bila smrt iz kakršnegakoli vzroka ali nov miokardni infarkt (MI) (po oceni Komisije za klinične pojave (KKP), ki ni imela podatka o skupini) v roku 30 dni od randomizacije. Miokardni infarkt so opredelili kot asimptomatski pri zvišanju encima CK-MB ali pri pojavu novega zobca Q.

V primerjavi s placebom je eptifibatid uporabljen po shemi 180/2,0 statistično značilno zmanjšal incidenco pojavov primarnega končnega cilja (Tabela 1): to pomeni približno 15 preprečenih pojavov na 1.000 zdravljenih bolnikov.

Tabela 1 Incidenca smrti oz. MI po oceni KKP (populacija “zdravljena v skladu z razporeditvijo v skupine”)			
Čas	Placebo	Eptifibatid	vrednost p
30 dni	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Pearsonov test hi-kvadrat za ugotavljanje statistične značilnosti razlike med placebom in eptifibatidom.			

Izsledki za primarni končni cilj so bili pripisani predvsem pojavu miokardnega infarkta. Zmanjšanje incidence pojavov končnega cilja pri bolnikih, ki so prejeli eptifibatid, se je pojavilo že zgodaj med zdravljenjem (v roku prvih 72 do 96 ur) in je bilo prisotno vseh 6 mesecev, brez bistvenega učinka na umrljivost.

Bolniki, pri katerih je verjetnost, da jim bo zdravljenje z eptifibatidom koristilo, največja, so predvsem tisti z velikim tveganjem za razvoj miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pektoris.

Po epidemioloških izsledkih je večja incidenca kardiovaskularnih pojavov povezana z določenimi pokazatelji, npr.:

- starostjo,
- zvišano srčno frekvenco ali krvnim tlakom,
- trdovratno ali ponavljajočo se ishemično srčno bolečino,
- izrazitimi spremembami v EKG (zlasti z nepravilnostmi spojnice ST),
- zvišanjem vrednosti srčnih encimov ali markerjev (npr. CK-MB, troponini),
- srčnim popuščanjem.

Študija PURSUIT je bila opravljena v času, ko je bilo standardno zdravljenje za obvladovanje akutnih koronarnih sindromov drugačno od trenutnega, kar zadeva uporabo tienopiridina in rutinske uporabe intrakoronarnih žilnih opornic.

Študija ESPRIT

Študija ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy, t.j. študija okrepljenega zaviranja trombocitnih receptorjev IIb/IIIa z eptifibatidom) je bila dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana študija (n = 2.064) neurgentnega perkutanega koronarnega posega (PCI) z vstavitvijo intrakoronarne opornice.

Vsi bolniki so bili deležni rutinske zdravstvene oskrbe in so bili naključno razporejeni bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, ali v skupino, ki bo prejela eptifibatid (2 bolusna odmerka po 180 mikrogramov/kg in kontinuirana infuzija do odpusta iz bolnišnice ali največ 18 do 24 ur).

Prvi bolusni odmerek in infuzijo so bolniki prejeli hkrati, tik pred perkutanim koronarnim posegom, drugi bolusni odmerek pa 10 minut po prvem. Hitrost infuzije pri bolnikih s serumskim kreatininom

≤ 175 mikromolov/l je bila 2,0 mikrograma/kg/min, pri tistih s serumskim kreatininom > 175 do 350 mikromolov/l pa 1,0 mikrogram/kg/min.

V kraku študije z eptifibatidom so praktično vsi bolniki prejeli tudi acetilsalicilno kislino (99,7 %), 98,1 % pa jih je prejelo zdravilo iz skupine tienopiridinov (klopidogrel 95,4 % in tiklopidin 2,7 %). Na dan perkutanega koronarnega posega je pred katetrizacijo 53,2 % bolnikov prejelo tienopiridin (klopidogrel 52,7 % in tiklopidin 0,5 %), večinoma v obliki udarnega odmerka (300 mg ali več). Za placebo krak študije je veljalo podobno: acetilsalicilna kislina (99,7 %, klopidogrel 95,9 % in tiklopidin 2,6 %).

V študiji ESPRIT so uporabili poenostavljen režim odmerjanja heparina ob perkutanem koronarnem posegu, ki je sestojil iz začetnega bolusa 60 enot/kg, tarčni AČS pa je bil med 200 in 300 sekund. Primarni končni cilj študije je vključeval smrt (D), miokardni infarkt (MI), urgentno revaskularizacijo prizadete žile (UTVR) in akutno antitrombotično terapijo z zaviralcem GP IIb/IIIa (RT) v roku 48 ur po randomizaciji.

Miokardni infarkt so ugotavljali na podlagi osrednjih laboratorijskih meril za CK-MB. Za to diagnozo sta morali biti v obdobju 24 ur po zadevnem perkutanem koronarnem posegu najmanj dve vrednosti CK-MB ≥ 3 x zgornji meji normalnih vrednosti. Validacija s strani Komisije za klinične pojave (KKP) tako ni bila potrebna. Miokardni infarkt je bil lahko prijavljen tudi po presoji KKP, na podlagi njihove ocene poročila raziskovalcev.

Analiza primarnega končnega cilja (štirikratni sestavljeni rezultat, opredeljen kot seštevek podatkov za smrt, miokardni infarkt, urgentno revaskularizacijo prizadete žile (UTVR) in trombolitično terapijo (TBO) v prvih 48 urah) je pokazala 37 % relativno in 3,9 % absolutno zmanjšanje v skupini za eptifibatid (6,6 % pojavov v primerjavi z 10,5 %, $p = 0,0015$). Rezultate za primarni končni cilj so večinoma pripisali zmanjšanju pojavljanja encimskega miokardnega infarkta, opredeljenega kot zgodnje zvišanje vrednosti srčnih encimov po perkutanem koronarnem posegu (PCI) (80 od 92 miokardnih infarktov v skupini placebo in 47 od 56 miokardnih infarktov v skupini za eptifibatid). Klinični pomen tako opredeljenega encimskega miokardnega infarkta je še vedno sporen.

Podobne rezultate so dobili tudi za dva sekundarna končna cilja, ocenjena po 30 dneh: trikratni sestavljeni rezultat, opredeljen kot seštevek podatkov za smrt, miokardni infarkt in urgentno revaskularizacijo prizadete žile ter bolj groba ocena, opredeljena kot seštevek podatkov za smrt in miokardni infarkt.

Zmanjšanje incidence pojavov končnega cilja pri bolnikih, ki so prejeli eptifibatid, je nastopilo zgodaj med zdravljenjem, kasneje (v času do 1 leta) pa več niso opazili povečanih koristi zdravljenja za bolnike.

Podaljšanje časa krvavitve

Uporaba eptifibatida v intravenskem bolusu in infuziji povzroči do 5-kratno podaljšanje časa krvavitve. To podaljšanje je hitro reverzibilno po prenehanju infuzije in čas krvavitve se vrne proti izhodiščni vrednosti v približno 6 (od 2 do 8) urah. Eptifibatid, uporabljen sam, nima merljivega učinka na protrombinski čas (PČ) ali aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ).

Študija EARLY-ACS

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) je bila študija zgodnje rutinske uporabe eptifibatida v primerjavi s placebom (z odloženo pomožno uporabo eptifibatida v kateterizacijskem laboratoriju) v kombinaciji z antitrombotičnimi zdravili (acetilsalicilna kislina, nefrakcioniran heparin, bivalirudinom, fondaparinuksom ali nizkomolekularnim heparinom) pri preiskovancih z velikim tveganjem akutnega koronarnega sindroma brez elevacije ST. Bolniki so imeli po 12- do 96-urnem prejemanju raziskovanega zdravila predvideno invazivno nadaljnje vodenje. Bolniki so bili lahko vodeni konzervativno, zdravljeni z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) ali s perkutanim koronarnim posegom. V nasprotju z odmerjanjem, odobrenim v EU, so v študiji pred infundiranjem uporabili dvojni bolus raziskovanega zdravila (v presledku 10 minut).

Zgodnja rutinska uporaba eptifibatida v tej optimalno zdravljeni populaciji z velikim tveganjem akutnega koronarnega sindroma brez elevacije ST ni statistično značilno zmanjšala sestavljene primarne končne točke (deleža smrti, MI, ponovne ishemije s potrebo po nujni revaskularizaciji (RI-UR) in reševanja tromboze (TBO)) v 96 urah v primerjavi s shemo odložene pomožne uporabe eptifibatida (9,3 % med bolniki z zgodnjo uporabo eptifibatida v primerjavi z 10,0 % med bolniki z odloženo pomožno uporabo; razmerje obojestransko = 0,920, 95% IZ = 0,802-1,055, $p = 0,234$). Hude/smrtne nevarne krvavitve po GUSTO so bile občasne in v obeh terapevtskih skupinah primerljive (0,8 %). Hude/smrtne nevarne krvavitve po GUSTO so se pojavile značilno pogosteje med zgodnjo rutinsko uporabo eptifibatida (7,4 % v prim. s 5,0 % v skupini z odloženo pomožno uporabo, $p < 0,001$). Podobne razlike so opazili za hude krvavitve po TIMI (118 [2,5 %] med zgodnjo rutinsko uporabo v prim. s 83 [1,8 %] med odloženo pomožno uporabo, $p = 0,016$).

V podskupini bolnikov, vodenih konzervativno ali v konzervativno vodenih obdobjih pred perkutanim koronarnim posegom ali CABG, niso ugotovili statistično značilne koristi zgodnje rutinske uporabe eptifibatida.

V *post hoc* analizi preskušanja EARLY ACS razmerje koristi in tveganj znižanja odmerka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni omogočilo dokončnih sklepov. Delež primarnih opazovanih dogodkov je bil 11,9 % pri prejemnikih nižjega odmerka (1 mikrogram/kg/min) in 11,2 % pri prejemnikih standardnega odmerka (2 mikrograma/kg/min), če je bil eptifibatid uporabljen v zgodnjem rutinskem načinu ($p = 0,81$). V primeru odložene pomožne uporabe eptifibatida pa je bil delež dogodkov med prejemniki nižjega odmerka 10 % in med prejemniki standardnega odmerka 11,5 % ($p = 0,61$). Večje krvavitve po TIMI so se pojavile pri 2,7 % prejemnikov nižjega odmerka (1 mikrogram/kg/min) in pri 4,2 % prejemnikov standardnega odmerka (2 mikrograma/kg/min), če je bil eptifibatid uporabljen v zgodnjem rutinskem načinu ($p = 0,36$). V primeru odložene pomožne uporabe eptifibatida je bil delež večjih dogodkov po TIMI med prejemniki nižjega odmerka 1,4 % in med prejemniki standardnega odmerka 2 % ($p = 0,54$). Pri deležih hudih krvavitev GUSTO ni bilo opaznih razlik.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za bolusne odmerke od 90 do 250 mikrogramov/kg in za hitrosti infundiranja od 0,5 do 3,0 mikrograme/kg/min je farmakokinetika eptifibatida linearna in sorazmerna odmerku. Pri infundiranju 2,0 mikrograma/kg/min je srednja ravnovesna koncentracija eptifibatida v plazmi pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij od 1,5 do 2,2 mikrograma/ml. Plazemsko koncentracijo v tem območju lahko dosežete hitro, če pred infuzijo uporabite bolus 180 mikrogramov/kg. Delež vezave eptifibatida na plazemske proteine pri človeku je približno 25 %. V isti populaciji je razpolovni čas eliminacije zdravila iz plazme približno 2,5 ur, plazemski očistek od 55 do 80 ml/kg/h, porazdelitveni volumen pa približno 185 do 260 ml/kg.

Pri zdravih osebah gre približno 50 % celotnega telesnega očistka na račun ledvičnega izločanja, približno 50 % očiščene količine pa se izloči v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek < 50 ml/min) je očistek eptifibatida za približno 50 % manjši, plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so približno podvojene.

Formalnih študij farmakokinetičnih interakcij ni bilo. V neki populacijski farmakokinetični študiji ni bilo znakov farmakokinetičnih interakcij, če so bolniki sočasno z eptifibatidom prejeli naslednja zdravila: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furosemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrate, nifedipin in varfarin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med toksikološkimi študijami z eptifibatidom je potekalo tudi preučevanje uporabe enkratnih in večkratnih odmerkov pri podganah, kuncih in opicah, preučevanje reprodukcije pri podganah in kuncih, preučevanje genetične toksičnosti *in vitro* ter *in vivo* in ugotavljanje dražilnih učinkov, preobčutljivosti in antigenosti zdravila. Pri tem niso ugotovili nobenih nepričakovanih toksičnih

učinkov za snov s takšnimi farmakološkimi značilnostmi. Izsledki pa so bili tudi napovedni za klinične pojave, s krvavitvami kot glavnim neželenim dogodkom. Genotoksičnih učinkov pri eptifibatidu niso opazili.

Teratološke študije so bile opravljene s kontinuirano intravensko infuzijo eptifibatida pri brejih podganah s skupnimi dnevnimi odmerki do 72 mg/kg/dan (približno 4-kratni priporočeni največji dnevni odmerek za človeka na podlagi telesne površine) in pri brejih kunčjih samicah s skupnimi dnevnimi odmerki do 36 mg/kg/dan (približno 4-kratni priporočeni največji dnevni odmerek za človeka na podlagi telesne površine). Te študije niso pokazale nobenih znakov zmanjšane plodnosti ali škodljivih učinkov eptifibatida na plod. Reprodukcijskih študij pri živalskih vrstah, pri katerih ima eptifibatid podobno farmakološko delovanje kot pri ljudeh, ni bilo, zato te niso primerne za oceno toksičnosti eptifibatida za razmnoževanje (glejte poglavje 4.6).

Kancerogenosti eptifibatida niso ovrednotili z dolgoročnimi študijami.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat,
natrijev hidroksid,
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo INTEGRILIN ni združljivo s furosemidom.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila INTEGRILIN ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so naštet v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 100 ml viala iz stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz butilne gume in zapečaten z aluminijasto zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Testiranje fizikalne in kemične združljivosti z drugimi zdravili je pokazalo, da lahko INTEGRILIN dajete po intravenski liniji skupaj z atropinijevim sulfatom, dobutaminom, heparinom, lidokainom, meperidinom, metoprololom, midazolamom, morfinom, nitroglicerinom, tkivnim aktivatorjem plazminogena in verapamilom. Zdravilo INTEGRILIN je združljivo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za infundiranje in s 5 % dekstrozo v Normosolu R, z ali brez kalijevega klorida. Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Normosol R za podrobnosti o njegovi sestavi.

Pred uporabo morate pregledati vsebino vial. Če so v njej vidni delci ali je vsebina obarvana, je ne smete uporabiti. Med infundiranjem raztopine INTEGRILIN ni treba zaščititi pred svetlobo.

Po odprtju zavrzite morebitni neporabljeni ostanek zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/99/109/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.07.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 09.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

INTEGRILIN 2 mg/ml, raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg eptifibatida.

Ena 10 ml viala raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg eptifibatida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

10 ml viala vsebuje 13,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INTEGRILIN je namenjeno uporabi z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

Zdravilo INTEGRILIN je indicirano za preprečevanje zgodnjega miokardnega infarkta pri odraslih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v elektrokardiogramu (EKG), ki so imeli zadnji napad bolečine v prsih v preteklih 24 urah ter imajo EKG spremembe, zvišano koncentracijo srčnih encimov ali oboje.

Verjetnost, da bo zdravljenje z zdravilom INTEGRILIN koristilo bolniku, je največja pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pectoris. Mednje sodijo na primer tudi vsi bolniki, pri katerih bo verjetno opravljena zgodnja PTCA (Perkutana Transluminalna Koronarna Angioplastika) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je namenjeno le bolnišnični uporabi. Dajati ga morajo specialisti z izkušnjami na področju zdravljenja akutnih koronarnih sindromov.

Raztopino za injiciranje INTEGRILIN morate uporabljati skupaj z raztopino za infundiranje INTEGRILIN.

Sočasna uporaba heparina je priporočljiva, če zanj ni kontraindikacij, npr. anamneze o trombocitopeniji, povezani z uporabo heparina, (glejte "Uporaba heparina", poglavje 4.4). Zdravilo INTEGRILIN je namenjeno tudi za sočasno uporabo z acetilsalicilno kislino, ker je del standardne sheme vodenja bolnikov z akutnim koronarnim sindromom, če zanj ni kontraindikacij.

Odmerjanje

Odrasli (starost ≥ 18 let) z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG

Priporočeni odmerek je intravenski bolus 180 mikrogramov/kg čimprej po diagnozi. Zdravljenje naj se nadaljuje s kontinuirano infuzijo 2 mikrograma/kg/min do 72 ur, bodisi do začetka koronarnega premostitvenega posega (CABG – Coronary Artery Bypass Graft) ali do odpusta iz bolnišnice (karkoli nastopi prej). Če je med zdravljenjem z eptifibatidom opravljen perkutani koronarni poseg (PCI - Percutaneous Coronary Intervention), morate nato z infuzijo nadaljevati še 20 do 24 ur po perkutanem koronarnem posegu; povprečno najdaljše skupno trajanje zdravljenja je 96 ur.

Urgentno ali polurgentno kirurško zdravljenje

Če bolnik med zdravljenjem z eptifibatidom potrebuje nujno ali urgentno operacijo na srcu, nemudoma prekinite infuzijo. Če pa potrebuje polurgentno operacijo, morate infuzijo eptifibatida ustaviti dovolj zgodaj, da še omogočite normalizacijo delovanja trombocitov.

Jetrna okvara

Izkušnje pri bolnikih z jetrno okvaro so zelo skope. Če bi bila pri takšnem bolniku lahko prizadeta tudi koagulacija, morate zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3, protrombinski čas). Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 30 - < 50 ml/min) morate uporabiti intravenski bolus v odmerku 180 mikrogramov/kg, ki mu nato sledi kontinuirana infuzija v odmerku 1.0 mikrogram/kg/min ves čas trajanja zdravljenja. To priporočilo temelji na farmakodinamičnih in farmakokinetičnih podatkih. Vendar klinični dokazi, ki so na voljo, ne morejo potrditi, da takšna prilagoditev odmerka ohrani koristi (glejte poglavje 5.1). Uporaba pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Z zdravilom INTEGRILIN ne smete zdraviti bolnikov z/s:

- preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1;
- znaki krvavitve v prebavilih, obilno krvavitvijo v sečilih ali spolnih organih ali kako drugo aktivno nenormalno krvavitvijo, ki nastopi v zadnjih 30 dneh pred zdravljenjem;
- anamnezo možganske kapi v zadnjih 30 dneh ali anamnezo hemoragične kapi kadarkoli;
- znano anamnezo intrakranialne bolezni (neoplazme, arteriovenske malformacije, anevrizme);
- večjo operacijo ali hujšo poškodbo v zadnjih 6 tednih;
- hemoragično diatezo v anamnezi;
- trombocitopenijo (< 100.000 celic/mm³);
- protrombinskim časom $> 1,2$ -krat večjim od kontrolne vrednosti ali mednarodnim normaliziranim količnikom (INR) $\geq 2,0$;
- hudo hipertenzijo (sistolični krvni tlak > 200 mm Hg ali diastolični krvni tlak > 110 mmHg ob antihipertenzivnem zdravljenju);
- hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) ali odvisnost od dialize;
- klinično pomembno jetrno okvaro;
- sočasno ali predvideno uporabo kakega drugega parenteralnega zaviralca glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve

Zdravilo INTEGRILIN je antitrombotično zdravilo, ki deluje tako, da zavira agregacijo trombocitov. Bolnika morate torej med zdravljenjem skrbno spremljati, da odkrijete znake krvavitve (glejte poglavje 4.8). Nevarnost za krvavitve je lahko večja pri ženskah, starejših bolnikih, bolnikih z majhno

telesno maso ali z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek ≥ 30 - < 50 ml/min). Takšne bolnike morate skrbno spremljati zaradi možnih krvavitev.

Večje tveganje krvavitev se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki prejmejo zdravilo INTEGRILIN zgodaj (npr. ob postavitvi diagnoze), v primerjavi s tistimi, ki ga prejmejo tik pred perkutanim koronarnim posegom, kot je pokazala študija Early ACS. V nasprotju z odmerjanjem, odobrenim v EU, so vsi bolniki v tej študiji pred infundiranjem dobili dvojni bolus (glejte poglavje 5.1).

Krvavitve se najpogosteje pojavijo na mestu arterijskega dostopa pri bolnikih, pri katerih izvajamo perkutani arterijski poseg. Skrbno morate opazovati vsa možna mesta krvavitve, (npr. mesto vstavitve katetra, arterijska, venska ali igelna vbodna mesta, mesta vrezov; prebavila, sečila in spolne organe). Skrbno preglejte tudi druga možna mesta krvavitev, npr. osrednje in periferno živčevje ter retroperitonealni prostor.

Ker zdravilo INTEGRILIN zavira agregacijo trombocitov, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo, vključno s tiklopidinom, klopidoగrelom, trombolitiki, peroralnimi antikoagulantmi, raztopinami dekstrana, adenozinom, sulfipirazonom, prostaciklinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali dipiridamolom (glejte poglavje 4.5).

Izkušnje s sočasno uporabo nizkomolekularnih heparinov in zdravila INTEGRILIN ni.

Terapevtske izkušnje z uporabo zdravila INTEGRILIN so skope pri bolnikih, pri katerih je praviloma indicirano trombolitično zdravljenje (npr. tistih z akutnim transmuralnim miokardnim infarktom z novimi patološkimi zobci Q, zvišanjem spojnice ST ali levokračnim blokom v EKG). Uporaba zdravila INTEGRILIN pri takšnih bolnikih torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Infuzijo zdravila INTEGRILIN morate nemudoma ustaviti, če nastopijo okoliščine, ki zahtevajo trombolitično zdravljenje, če mora bolnik na nujen koronarni premostitveni poseg ali če potrebuje intraaortno balonsko črpalko.

Če se pojavi hujša krvavitev, ki je ni mogoče obvladati s pritiskom, morate nemudoma ustaviti infuzijo zdravila INTEGRILIN in morebitno sočasno uporabo nefrakcioniranega heparina.

Posegi na arterijah

Med zdravljenjem z eptifibatidom se znatno poveča pogostnost krvavitev, zlasti v predelu femoralne arterije, kjer se vstavi vodilo katetra. Pazite, da boste prebodli le sprednjo steno femoralne arterije. Vodilo katetra lahko vzamete iz arterije, ko se koagulacija normalizira (t.j. ko je aktivirani čas strjevanja (ACS) manjši od 180 sekund; ponavadi 2 do 6 ur po ukinitvi heparina). Po odstranitvi uvajalnega vodila morate zagotoviti skrbno hemostazo z natančnim spremljanjem bolnika.

Trombocitopenija in imunogenost, povezani z zaviralci GP IIb/IIIa

Zdravilo INTEGRILIN zavira agregacijo trombocitov, ni pa videti, da bi vplival na njihovo življenjsko dobo. V kliničnih raziskavah je bila pri bolnikih, zdravljenih z eptifibatidom, incidenca trombocitopenije majhna in podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Pri uporabi eptifibatida v obdobju trženja so opazili trombocitopenijo, vključno z akutno hudo trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8).

Mehanizem - imunski in/ali neimunski - po katerem lahko eptifibatid povzroči trombocitopenijo, ni povsem pojasnjen. Vendar je bilo zdravljenje z eptifibatidom povezano s protitelesi, ki prepoznajo z eptifibatidom zasedeni GPIIb/IIIa, in to kaže na imunski mehanizem. Trombocitopenijo, ki se pojavi po prvi izpostavljenosti zaviralcu GPIIb/IIIa, je mogoče pojasniti s tem, da so protitelesa pri nekaterih zdravih osebah naravno prisotna.

Ker je lahko tako ponavljajoča se izpostavljenost kateremukoli ligandomimetiku GP IIb/IIIa (npr. abiciksimabu ali eptifibatidu) kot prva izpostavljenost zaviralcu GP IIb/IIIa povezana z imunskimi trombocitopeničnimi odzivi, so potrebne kontrole: število trombocitov morate spremljati pred

zdravljenjem in v roku 6 ur po dajanju zdravila, potem pa najmanj enkrat na dan v času zdravljenja in tudi takoj ob pojavu kliničnih znakov nepričakovane nagnjenosti h krvavitvam.

Če se pojavi potrjeno zmanjšanje števila trombocitov na < 100.000 celic/mm³, ali akutna izrazita trombocitopenija, je treba nemudoma prekiniti uporabo zdravil, za katere je znano ali se domneva, da učinkujejo trombocitopenično, vključno z eptifibatidom, heparinom in klopidoogrelom. Odločitev za dajanje transfuzije trombocitov mora temeljiti na klinični presoji posameznega primera. Ni podatkov o uporabi zdravila INTEGRILIN pri bolnikih, ki so že imeli imunsko trombocitopenijo zaradi prejetja drugih parenteralnih zaviralcev GP IIb/IIIa. Zato eptifibatida ni priporočljivo uporabiti pri bolnikih, ki so predhodno imeli imunsko trombocitopenijo med uporabo zaviralcev GP IIb/IIIa, vključno z eptifibatidom.

Uporaba heparina

Uporaba heparina je priporočljiva le, če zanj ni kontraindikacij (npr. trombocitopenija v anamnezi v povezavi z uporabo heparina).

Bolniki z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG: Za bolnike, s telesno maso ≥ 70 kg, je priporočen bolusni odmerek 5.000 enot, ki naj mu sledi stalna intravenska infuzija 1.000 enot/h. Če pa je bolnikova telesna masa < 70 kg, uporabite bolusni odmerek 60 enot/kg, ki naj mu sledi infuzija 12 enot/kg/h. Spremljajte aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) in ga ohranjajte med 50 in 70 sekundami. Pri vrednostih nad 70 sekund je lahko povečana nevarnost krvavitev.

Če je predviden perkutani koronarni poseg pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG, spremljajte aktivirani čas strjevanja krvi (AČS) in ga ohranjajte med 300 in 350 sekundami. Če AČS preseže 300 sekund, morate prenehati z dajanjem heparina in ga ne smete ponovno uporabiti, dokler AČS ne pade pod 300 sekund.

Spremljanje laboratorijskih vrednosti

Za ugotavljanje obstoječih motenj hemostaze je pred začetkom infuzije zdravila INTEGRILIN priporočljivo opraviti naslednje laboratorijske preiskave: določanje protrombinskega časa (PČ) in aPTČ, kreatinina v serumu, števila trombocitov ter koncentracije hemoglobina in hematokrita. Hemoglobin, hematokrit in število trombocitov morate spremljati tudi v prvih 6 urah po začetku zdravljenja, nato pa vsaj enkrat na dan ves čas zdravljenja ali pa še pogosteje, če pride do znakov občutnega zmanjšanja. Če se število trombocitov zmanjša pod 100.000 celic/mm³, bodo potrebne dodatne določitve števila trombocitov, da izključite psevdotrombocitopenijo. Ukinite uporabo nefrakcioniranega heparina. Pri bolnikih, ki so imeli perkutani koronarni poseg, merite tudi AČS.

Natrij

To zdravilo vsebuje 13,8 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 0,69 % največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varfarin in dipiridamol

Pri sočasni uporabi z varfarinom in dipiridamolom ni bilo videti, da bi zdravilo INTEGRILIN povečalo tveganje za pojav večjih ali manjših krvavitev. Tudi pri z zdravilom INTEGRILIN zdravljenih bolnikih, ki so imeli protrombinski čas (PČ) $> 14,5$ sekund in so sočasno prejeli varfarin, ni kazalo, da bi bili bolj ogroženi zaradi krvavitev.

Zdravilo INTEGRILIN in trombolitična zdravila

Podatki o uporabi zdravila INTEGRILIN pri bolnikih, zdravljenih s trombolitičnimi zdravili, so omejeni. Niti v raziskavi perkutanih koronarnih posegov niti v raziskavi akutnega miokardnega infarkta ni bilo enotnih dokazov, da bi eptifibatid povečal tveganje za pojav večjih ali manjših krvavitev v povezavi z uporabo aktivatorja tkivnega plazminogena. V raziskavi akutnega miokardnega infarkta je kazalo, da eptifibatid poveča tveganje za krvavitve pri sočasni uporabi s streptokinazo. V raziskavi akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST je prišlo pri sočasni aplikaciji

znižanega odmerka tenekteplaze in eptifibatida, v primerjavi s sočasno aplikacijo placeba in eptifibatida, do signifikantnega povečanja tveganja za večje in manjše krvavitve.

V raziskavi akutnega miokardnega infarkta, ki je zajela 181 bolnikov, so eptifibatid (v shemah z uporabo bolusne injekcije do 180 mikrogramov/kg, ki ji je sledila infuzija do 2 mikrograma/kg/min v trajanju do 72 ur) uporabili sočasno s streptokinazo (1,5 milijona enot v 60 minutah). Pri največjih proučenih hitrostih infundiranja (1,3 mikrograma/kg/min in 2,0 mikrograma/kg/min) je bila incidenca krvavitev in transfuzij pri sočasni uporabi eptifibatida večja kot pri uporabi same streptokinaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi eptifibatida pri nosečnicah.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možnost tveganja za ljudi ni znano. Zdravilo INTEGRILIN ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se pri človeku eptifibatid izloča v materino mleko, zato priporočamo prekinitev dojenja v času zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben, ker je zdravilo INTEGRILIN namenjeno samo zdravljenju hospitaliziranih bolnikov.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, ki so jih imeli bolniki, zdravljeni z eptifibatidom, je bila praviloma povezana s krvavitvami ali kardiovaskularnimi pojavi, ki so v tej populaciji bolnikov tudi sicer pogosti.

Klinične raziskave

Vir podatkov za ugotovitev pogostnosti neželenih učinkov sta dve klinični študiji III. faze (PURSUIT in ESPRIT). Na kratko sta opisani spodaj.

PURSUIT: To je bilo randomizirano, dvojno slepo ocenjevanje učinkovitosti in varnosti zdravila Integrilin v primerjavi s placebom za zmanjšanje umrljivosti in (ponovnega) miokardnega infarkta pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG.

ESPRIT: To je bila dvojno slepa, multicentrična, randomizirana, s placebom kontrolirana študija vzporednih skupin za oceno varnosti in učinkovitosti zdravljenja z eptifibatidom pri bolnikih s predvideno neurgentno perkutano koronarno intervencijo (PCI) z namestitvijo žilne opornice.

V študiji PURSUIT so od odpusta iz bolnišnice do pregleda 30. dan beležili krvavitvene in nekrvavitvene dogodke. V študiji ESPRIT so krvavitvene dogodke zabeležili po 48 urah, nekrvavitvene pa po 30 dneh. V obeh študijah, PURSUIT in ESPRIT, so bila za razvrstitev incidence večjih in manjših krvavitev uporabljena merila TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), toda v študiji PURSUIT so podatke zbirali 30 dni, v ESPRIT pa v 48 urah oz. do odpusta iz bolnišnice, kar od tega dvojega je bilo prej.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). To so absolutne zabeležene pogostnosti, neupoštevaje deleže pri

placebu. V primeru, da so bili podatki na voljo tako iz študije PURSUIT kot ESPRIT, je bila za razvrstitev pogostnosti neželenega učinka za vsak posamezen neželen učinek uporabljena največja zabeležena incidenca.

Opozorilo: vzročnost ni bila ugotovljena za vse neželene učinke.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	krvavitve (večje ali manjše krvavitve, vključujoč femoralni arterijski dostop, v povezavi s CABG, v prebavilih, v sečilih in spolnih organih, retroperitonealno, intrakranialno, hematemezo, hematurijo, oralno ali orofaringealno, zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita in druge)
Občasni	trombocitopenija
Bolezni živčevja	
Občasni	možganska ishemija
Srčne bolezni	
Pogosti	srčni zastoj, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, kongestivno srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija
Žilne bolezni	
Pogosti	šok, hipotenzija, flebitis

Zastoj srca, kongestivno srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, hipotenzija in šok, pogosto zabeleženi dogodki v študiji PURSUIT, so bili povezani z osnovno boleznijo.

Uporabo eptifibatida spremlja večja pogostnost večjih in manjših krvavitev, razvrščenih po merilih raziskovalne skupine TIMI. V priporočenem terapevtskem odmerku, uporabljanem v študiji PURSUIT, ki je zajelo skoraj 11.000 bolnikov, so bile krvavitve med zdravljenjem z eptifibatidom najpogostejši zaplet. Najpogostejši krvavitveni zapleti so bili povezani z invazivnimi postopki na srcu (obvodom koronarne arterije ali na dostopu v stegensko arterijo).

Kot manjše krvavitve so bile v študiji PURSUIT opredeljene spontana močna hematurija, spontana hematemeza, opažena izguba krvi z znižanjem hemoglobina za več kot 3 g/dl, ali znižanje hemoglobina za več kot 4 g/dl brez opaženega mesta krvavitve. Manjše krvavitve so bile v tej študiji med zdravljenjem z zdravilom Integrilin zelo pogost zaplet (> 1/10 ali 13,1 % za zdravilo Integrilin v primerjavi s 7,6 % za placebo). Krvavitve so bile pogostejše pri bolnikih, ki so med perkutano koronarno intervencijo sočasno dobivali heparin, če je ACS presegal 350 sekund (glejte poglavje 4.4, Uporaba heparina).

Kot večje krvavitve so bile v študiji PURSUIT opredeljene intrakranialna krvavitev ali zmanjšanje koncentracije hemoglobina za več kot 5 g/dl. Tudi večje krvavitve so bile v študiji PURSUIT zelo pogoste in pogostejše opisane med zdravljenjem z zdravilom Integrilin kot s placebom ($\geq 1/10$ ali 10,8 % v primerjavi z 9,3 %), a niso bile pogoste pri veliki večini bolnikov, pri katerih ni bil narejen obvod koronarne arterije v 30 dneh od vključitve v študijo. Pri bolnikih z obvodom koronarne arterije incidenca krvavitev med uporabo zdravila Integrilin ni bila večja kot med uporabo placeba. V podskupini bolnikov, ki so jim naredili perkutano koronarno intervencijo, so bile večje krvavitve pogoste: pojavile so se pri 9,7 % zdravljenih z zdravilom Integrilin in 4,6 % prejemnikov placeba.

Incidenca hudih ali smrtno nevarnih krvavitev je bila med uporabo zdravila Integrilin 1,9 % in med uporabo placeba 1,1 %. Zdravljenje z zdravilom Integrilin je zmerno povečalo potrebo po transfuzijah krvi (11,8 % v primerjavi z 9,3 % pri placebu).

Spremembe med zdravljenjem z eptifibatidom nastanejo zaradi njegovega znanega farmakološkega delovanja, tj. zavrtja agregacije trombocitov. Spremembe laboratorijskih parametrov, povezanih s strjevanjem krvi (npr. časa krvavitve), so pogoste in pričakovane. Sicer pa med bolniki, zdravljenimi z eptifibatidom, in tistimi, ki so dobivali placebo, ni bilo očitnih razlik v testih delovanja jeter (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalna fosfataza) ali ledvic (kreatinin v serumu, sečnina).

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo redki	smrtne krvavitve (večinoma je šlo za motnje osrednjega in perifernega živčevja: možganske ali intrakranialne krvavitve), pljučne krvavitve, akutna huda trombocitopenija, hematomi
Bolezni imunskega sistema	
Zelo redki	anafilaktične reakcije
Bolezni kože in podkožja	
Zelo redki	izpuščaj, težave na mestu aplikacije npr. urtikarija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem eptifibatida pri človeku so izredno skope. Pri pomotoma uporabljenih velikih bolusnih odmerkih, hitrih infuzijah, prijavljenih kot preveliko odmerjanje ali pri velikih kumulativnih odmerkih ni bilo znakov hudih neželenih učinkov. V študiji PURSUIT je bilo 9 bolnikov takih, ki so prejeli bolusni in/ali infuzijski odmerek, ki je bil več kot dvakrat večji od priporočenega odmerka, oz. ki so jih raziskovalci označili kot prejemnike prevelikega odmerka. Noben od teh bolnikov ni imel čezmerne krvavitve, le pri enem pa so poročali o zmerni krvavitvi med koronarno premostitveno operacijo. Noben bolnik ni imel intrakranialne krvavitve.

Preveliko odmerjanje eptifibatida bi lahko povzročilo krvavitve. Zaradi kratkega razpolovnega časa in hitrega očistka eptifibatida pa lahko njegovo delovanje hitro ustavite s prekinitvijo infuzije. Čeprav eptifibatid lahko odstranimo iz telesa z dializo, je torej malo verjetno, da bo ta potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotična zdravila (zaviralci agregacije trombocitov z izjemo heparina), ATC oznaka: B01AC16

Mehanizem delovanja

Eptifibatid, sintetični ciklični heptapeptid s šestimi aminokislinami, vključno z eno cisteinamidno in eno merkaptopropionilno (dezaminocisteinilno) skupino, je zaviralec agregacije trombocitov in sodi v skupino RGD (arginin-glicin-aspartat)-mimetikov.

Eptifibatid reverzibilno zavira agregacijo trombocitov, saj preprečuje vezavo fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in drugih adhezivnih ligandov na receptorje glikoproteina (GP) IIb/IIIa.

Farmakodinamski učinki

Eptifibatid zavira agregacijo trombocitov odvisno od odmerka in koncentracije, kot je pokazala agregacija trombocitov *ex vivo* z uporabo adenoindifosfata (ADP) in drugih agonistov za indukcijo agregacije trombocitov. Učinek eptifibatida je opazen takoj po dajanju intravenskega bolusa 180 mikrogramov/kg. Če temu sledi trajna infuzija 2,0 mikrograma/kg/min, lahko taka shema pri več kot 80 % bolnikov povzroči > 80 % zaviranje z ADP-jem inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri fiziološki koncentraciji kalcija.

Zaviranje trombocitov je hitro reverzibilno; 4 ure po prekinitvi kontinuirane infuzije 2,0 mikrograma/kg/min se funkcija trombocitov povrne proti izhodiščni vrednosti (> 50 % agregacija trombocitov). Merjenje z ADP-jem inducirane agregacije trombocitov *ex vivo* pri fiziološki koncentraciji kalcija (antikoagulant D-fenilalanil-L-prolil-L-arginin klorometilketon) pri bolnikih z nestabilno angino pectoris in miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG je pokazalo od koncentracije odvisno zaviranje, z IK_{50} vrednostjo (50 % inhibicijsko koncentracijo) približno 550 nanogramov/ml in IK_{80} (80 % inhibicijsko koncentracijo) približno 1.100 nanogramov/ml.

Podatki o inhibiciji trombocitov pri bolnikih z okvaro ledvic so omejeni. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek od 30 do 50 ml/min) je bila 100 % inhibicija dosežena 24 ur po uporabi 2 mikrograma/kg/min. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), ki so prejeli 1 mikrogram/kg/min, je bila 80 % inhibicija po 24 urah dosežena pri več kot 80 % bolnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija PURSUIT

Osrednja klinična študija nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q v EKG je bila študija PURSUIT. Potekala je v 726 centrih v 27 državah in je bila dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana študija pri 10.948 bolnikih z nestabilno angino pectoris ali miokardnim infarktom brez zobca Q v EKG. Bolniki so bili lahko v to študijo vključeni le, če so imeli v preteklih 24 urah ishemijo miokarda v mirovanju (≥ 10 minut) in:

- bodisi spremembe spojnice ST: znižanje spojnice ST za > 0,5 mm za manj kot 30 minut ali trdovratno zvišanje spojnice ST za > 0,5 mm, ki ni zahtevalo reperfuzijske terapije ali trombolitičnih zdravil, inverzijo vala T (> 1 mm),
- ali povečanje vrednosti CK-MB.

Bolniki so bili naključno razvrščeni bodisi v skupino za zdravljenje s placebom, skupino za zdravljenje z bolusom eptifibatida 180 mikrogramov/kg in potem z infuzijo 2,0 mikrograma/kg/min (180/2,0), ali pa v skupino za zdravljenje z bolusom eptifibatida 180 mikrogramov/kg in potem z infuzijo 1,3 mikrograma/kg/min (180/1,3).

Infuzijo so prejeli do odpusta iz bolnišnice, do koronarnega premostitvenega posega ali do preteka 72 ur, karkoli je nastopilo prej. Če je bil opravljen perkutani koronarni poseg, so infuzijo eptifibatida nadaljevali še 24 ur po posegu, tako da je infundiranje trajalo do 96 ur.

Krak 180/1,3 te študije so ustavili po vmesni analizi, kot je bilo vnaprej določeno v protokolu, ker je kazalo, da je incidenca krvavitev v obeh krakih z aktivnim zdravljenjem podobna.

Bolnike so vodili v skladu z običajnimi standardi, veljavnimi v kraju študije. Pogostnost angiografij, perkutanih koronarnih posegov in koronarnih premostitvenih operacij se je zato zelo razlikovala med posameznimi mesti in državami. Pri 13 % bolnikov vključenih v študijo PURSUIT so med infuzijo eptifibatida opravili perkutani koronarni poseg in od teh jih je približno 50 % dobilo intrakoronarne opornice (stente). 87 % so jih zdravili konzervativno (brez perkutanega koronarnega posega med infuzijo eptifibatida).

Velika večina bolnikov je prejela acetilsalicilno kislino (75 do 325 mg enkrat na dan).

Nefrakcioniran heparin so jim dajali intravensko ali subkutano po presoji zdravnika, najpogosteje v obliki intravenskega bolusa po 5.000 enot/h, ki mu je sledila kontinuirana infuzija po 1.000 enot/h. Priporočeni ciljni aPTČ je bil od 50 do 70 sekund. V 72 urah po randomizaciji so perkutani koronarni poseg opravili pri skupaj 1.250 bolnikih, ki so jim v tem primeru intravensko dajali nefrakcioniran heparin, da so aktivirani čas strjevanja (AČS) ves čas ohranjali med 300 in 350 sekundami.

Primarni končni cilj študije je bila smrt iz kakršnegakoli vzroka ali nov miokardni infarkt (MI) (po oceni Komisije za klinične pojave (KKP), ki ni imela podatka o skupini) v roku 30 dni od randomizacije. Miokardni infarkt so opredelili kot asimptomatski pri zvišanju encima CK-MB ali pri pojavu novega zobca Q.

V primerjavi s placebom je eptifibatid uporabljen po shemi 180/2,0 statistično značilno zmanjšal incidenco pojavov primarnega končnega cilja (Tabela 1): to pomeni približno 15 preprečenih pojavov na 1.000 zdravljenih bolnikov.

Tabela 1 Incidenca smrti oz. MI po oceni KKP (populacija “zdravljena v skladu z razporeditvijo v skupine”)			
Čas	Placebo	Eptifibatid	vrednost p
30 dni	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a
a: Pearsonov test hi-kvadrat za ugotavljanje statistične značilnosti razlike med placebom in eptifibatidom.			

Izsledki za primarni končni cilj so bili pripisani predvsem pojavu miokardnega infarkta. Zmanjšanje incidence pojavov končnega cilja pri bolnikih, ki so prejeli eptifibatid, se je pojavilo že zgodaj med zdravljenjem (v roku prvih 72 do 96 ur) in je bilo prisotno vseh 6 mesecev, brez bistvenega učinka na umrljivost.

Bolniki, pri katerih je verjetnost, da jim bo zdravljenje z eptifibatidom koristilo, največja, so predvsem tisti z velikim tveganjem za razvoj miokardnega infarkta v prvih 3 do 4 dneh po pojavu akutnih simptomov angine pektoris.

Po epidemioloških izsledkih je večja incidenca kardiovaskularnih pojavov povezana z določenimi pokazatelji, npr.:

- starostjo,
- zvišano srčno frekvenco ali krvnim tlakom,
- trdovratno ali ponavljajočo se ishemično srčno bolečino,
- izrazitimi spremembami v EKG (zlasti z nepravilnostmi spojnice ST),
- zvišanjem vrednosti srčnih encimov ali markerjev (npr. CK-MB, troponini),
- srčnim popuščanjem.

Študija PURSUIT je bila opravljena v času, ko je bilo standardno zdravljenje za obvladovanje akutnih koronarnih sindromov drugačno od trenutnega, kar zadeva uporabo tienopiridina in rutinske uporabe intrakoronarnih žilnih opornic.

Študija ESPRIT

Študija ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy, t.j. študija okrepljenega zaviranja trombocitnih receptorjev IIb/IIIa z eptifibatidom) je bila dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana študija (n = 2.064) neurgentnega perkutanega koronarnega posega (PCI) z vstavitvijo intrakoronarne opornice.

Vsi bolniki so bili deležni rutinske zdravstvene oskrbe in so bili naključno razporejeni bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, ali v skupino, ki bo prejela eptifibatid (2 bolusna odmerka po 180 mikrogramov/kg in kontinuirana infuzija do odpusta iz bolnišnice ali največ 18 do 24 ur).

Prvi bolusni odmerek in infuzijo so bolniki prejeli hkrati, tik pred perkutanim koronarnim posegom, drugi bolusni odmerek pa 10 minut po prvem. Hitrost infuzije pri bolnikih s serumskim kreatininom ≤ 175 mikromolov/l je bila 2,0 mikrograma/kg/min, pri tistih s serumskim kreatininom > 175 do 350 mikromolov/l pa 1,0 mikrogram/kg/min.

V kraku študije z eptifibatidom so praktično vsi bolniki prejeli tudi acetilsalicilno kislino (99,7 %), 98,1 % pa jih je prejelo zdravilo iz skupine tienopiridinov (klopidogrel 95,4 % in tiklopidin 2,7 %). Na dan perkutanega koronarnega posega je pred katetrizacijo 53,2 % bolnikov prejelo tienopiridin (klopidogrel 52,7 % in tiklopidin 0,5 %), večinoma v obliki udarnega odmerka (300 mg ali več). Za

placebo krak študije je veljalo podobno: acetilsalicilna kislina (99,7 %, klopido­grel 95,9 % in tiklopidin 2,6 %).

V študiji ESPRIT so uporabili poenostavljen režim odmerjanja heparina ob perkutanem koronarnem posegu, ki je sestojil iz začetnega bolusa 60 enot/kg, tarčni AČS pa je bil med 200 in 300 sekund. Primarni končni cilj študije je vključeval smrt (D), miokardni infarkt (MI), urgentno revaskularizacijo prizadete žile (UTVR) in akutno antitrombotično terapijo z zaviralcem GP IIb/IIIa (RT) v roku 48 ur po randomizaciji.

Miokardni infarkt so ugotavljali na podlagi osrednjih laboratorijskih meril za CK-MB. Za to diagnozo sta morali biti v obdobju 24 ur po zadevnem perkutanem koronarnem posegu najmanj dve vrednosti CK-MB $\geq 3 \times$ zgornji meji normalnih vrednosti. Validacija s strani Komisije za klinične pojave (KKP) tako ni bila potrebna. Miokardni infarkt je bil lahko prijavljen tudi po presoji KKP, na podlagi njihove ocene poročila raziskovalcev.

Analiza primarnega končnega cilja (štirikratni sestavljeni rezultat, opredeljen kot seštevek podatkov za smrt, miokardni infarkt, urgentno revaskularizacijo prizadete žile (UTVR) in trombolitično terapijo (TBO) v prvih 48 urah) je pokazala 37 % relativno in 3,9 % absolutno zmanjšanje v skupini za eptifibatid (6,6 % pojavov v primerjavi z 10,5 %, $p = 0,0015$). Rezultate za primarni končni cilj so večinoma pripisali zmanjšanju pojavljanja encimskega miokardnega infarkta, opredeljenega kot zgodnje zvišanje vrednosti srčnih encimov po perkutanem koronarnem posegu (PCI) (80 od 92 miokardnih infarktov v skupini placebo in 47 od 56 miokardnih infarktov v skupini za eptifibatid). Klinični pomen tako opredeljenega encimskega miokardnega infarkta je še vedno sporen.

Podobne rezultate so dobili tudi za dva sekundarna končna cilja, ocenjena po 30 dneh: trikratni sestavljeni rezultat, opredeljen kot seštevek podatkov za smrt, miokardni infarkt in urgentno revaskularizacijo prizadete žile ter bolj groba ocena, opredeljena kot seštevek podatkov za smrt in miokardni infarkt.

Zmanjšanje incidence pojavov končnega cilja pri bolnikih, ki so prejeli eptifibatid, je nastopilo zgodaj med zdravljenjem, kasneje (v času do 1 leta) pa več niso opažali povečanih koristi zdravljenja za bolnike.

Podaljšanje časa krvavitve

Uporaba eptifibatida v intravenskem bolusu in infuziji povzroči do 5-kratno podaljšanje časa krvavitve. To podaljšanje je hitro reverzibilno po prenehanju infuzije in čas krvavitve se vrne proti izhodiščni vrednosti v približno 6 (od 2 do 8) urah. Eptifibatid, uporabljen sam, nima merljivega učinka na protrombinski čas (PČ) ali aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ).

Študija EARLY-ACS

EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) je bila študija zgodnje rutinske uporabe eptifibatida v primerjavi s placebom (z odloženo pomožno uporabo eptifibatida v kateterizacijskem laboratoriju) v kombinaciji z antitrombotičnimi zdravili (acetilsalicilna kislina, nefrakcioniran heparin, bivalirudinom, fondaparinuksom ali nizkomolekularnim heparinom) pri preiskovancih z velikim tveganjem akutnega koronarnega sindroma brez elevacije ST. Bolniki so imeli po 12- do 96-urnem prejemanju raziskovanega zdravila predvideno invazivno nadaljnje vodenje. Bolniki so bili lahko vodeni konzervativno, zdravljeni z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) ali s perkutanim koronarnim posegom. V nasprotju z odmerjanjem, odobrenim v EU, so v študiji pred infundiranjem uporabili dvojni bolus raziskovanega zdravila (v presledku 10 minut).

Zgodnja rutinska uporaba eptifibatida v tej optimalno zdravljeni populaciji z velikim tveganjem akutnega koronarnega sindroma brez elevacije ST ni statistično značilno zmanjšala sestavljene primarne končne točke (deleža smrti, MI, ponovne ishemije s potrebo po nujni revaskularizaciji (RI-UR) in reševanja tromboze (TBO)) v 96 urah v primerjavi s shemo odložene pomožne uporabe eptifibatida (9,3 % med bolniki z zgodnjo uporabo eptifibatida v primerjavi z 10,0 % med bolniki z odloženo pomožno uporabo; razmerje obetov = 0,920, 95% IZ = 0,802-1,055, $p = 0,234$).

Hude/smrtne nevarne krvavitve po GUSTO so bile občasne in v obeh terapevtskih skupinah primerljive (0,8 %). Hude/smrtne nevarne krvavitve po GUSTO so se pojavile značilno pogosteje med zgodnjo rutinsko uporabo eptifibatida (7,4 % v prim. s 5,0 % v skupini z odloženo pomožno uporabo, $p < 0,001$). Podobne razlike so opazili za hude krvavitve po TIMI (118 [2,5 %] med zgodnjo rutinsko uporabo v prim. s 83 [1,8 %] med odloženo pomožno uporabo, $p = 0,016$).

V podskupini bolnikov, vodenih konzervativno ali v konzervativno vodenih obdobjih pred perkutanim koronarnim posegom ali CABG, niso ugotovili statistično značilne koristi zgodnje rutinske uporabe eptifibatida.

V *post hoc* analizi preskušanja EARLY ACS razmerje koristi in tveganj znižanja odmerka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni omogočilo dokončnih sklepov. Delež primarnih opazovanih dogodkov je bil 11,9 % pri prejemnikih nižjega odmerka (1 mikrogram/kg/min) in 11,2 % pri prejemnikih standardnega odmerka (2 mikrograma/kg/min), če je bil eptifibatid uporabljen v zgodnjem rutinskem načinu ($p = 0,81$). V primeru odložene pomožne uporabe eptifibatida pa je bil delež dogodkov med prejemniki nižjega odmerka 10 % in med prejemniki standardnega odmerka 11,5 % ($p = 0,61$). Večje krvavitve po TIMI so se pojavile pri 2,7 % prejemnikov nižjega odmerka (1 mikrogram/kg/min) in pri 4,2 % prejemnikov standardnega odmerka (2 mikrograma/kg/min), če je bil eptifibatid uporabljen v zgodnjem rutinskem načinu ($p = 0,36$). V primeru odložene pomožne uporabe eptifibatida je bil delež večjih dogodkov po TIMI med prejemniki nižjega odmerka 1,4 % in med prejemniki standardnega odmerka 2 % ($p = 0,54$). Pri deležih hudih krvavitev GUSTO ni bilo opaznih razlik.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za bolusne odmerke od 90 do 250 mikrogramov/kg in za hitrosti infundiranja od 0,5 do 3,0 mikrograme/kg/min je farmakokinetika eptifibatida linearna in sorazmerna odmerku. Pri infundiranju 2,0 mikrograma/kg/min je srednja ravnovesna koncentracija eptifibatida v plazmi pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij od 1,5 do 2,2 mikrograma/ml. Plazemsko koncentracijo v tem območju lahko dosežete hitro, če pred infuzijo uporabite bolus 180 mikrogramov/kg. Delež vezave eptifibatida na plazemske proteine pri človeku je približno 25 %. V isti populaciji je razpolovni čas eliminacije zdravila iz plazme približno 2,5 ur, plazemski očistek od 55 do 80 ml/kg/h, porazdelitveni volumen pa približno 185 do 260 ml/kg.

Pri zdravih osebah gre približno 50 % celotnega telesnega očistka na račun ledvičnega izločanja, približno 50 % očiščene količine pa se izloči v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek < 50 ml/min) je očistek eptifibatida za približno 50 % manjši, plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so približno podvojene.

Formalnih študij farmakokinetičnih interakcij ni bilo. V neki populacijski farmakokinetični študiji ni bilo znakov farmakokinetičnih interakcij, če so bolniki sočasno z eptifibatidom prejeli naslednja zdravila: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoksin, diltiazem, difenhidramin, enalapril, fentanil, furosemid, heparin, lidokain, lizinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrate, nifedipin in varfarin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med toksikološkimi študijami z eptifibatidom je potekalo tudi preučevanje uporabe enkratnih in večkratnih odmerkov pri podganah, kuncih in opicah, preučevanje reprodukcije pri podganah in kuncih, preučevanje genetične toksičnosti *in vitro* ter *in vivo* in ugotavljanje dražilnih učinkov, preobčutljivosti in antigenosti zdravila. Pri tem niso ugotovili nobenih nepričakovanih toksičnih učinkov za snov s takšnimi farmakološkimi značilnostmi. Izsledki pa so bili tudi napovedni za klinične pojave, s krvavitvami kot glavnim neželenim dogodkom. Genotoksičnih učinkov pri eptifibatidu niso opazili.

Teratološke študije so bile opravljene s kontinuirano intravensko infuzijo eptifibatida pri bregjih podganah s skupnimi dnevnimi odmerki do 72 mg/kg/dan (približno 4-kratni priporočeni največji dnevni odmerek za človeka na podlagi telesne površine) in pri bregjih kunčjih samicah s skupnimi

dnevnimi odmerki do 36 mg/kg/dan (približno 4-kratni priporočeni največji dnevni odmerek za človeka na podlagi telesne površine). Te študije niso pokazale nobenih znakov zmanjšane plodnosti ali škodljivih učinkov eptifibatida na plod. Reprodukcijskih študij pri živalskih vrstah, pri katerih ima eptifibatid podobno farmakološko delovanje kot pri ljudeh, ni bilo, zato te niso primerne za oceno toksičnosti eptifibatida za razmnoževanje (glejte poglavje 4.6).

Kancerogenosti eptifibatida niso ovrednotili z dolgoročnimi študijami.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat,
natrijev hidroksid,
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

INTEGRILIN ni združljiv s furosemidom.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila INTEGRILIN ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so naštet v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 10 ml viala iz stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz butilne gume in zapečaten z aluminijasto zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Testiranje fizikalne in kemične združljivosti z drugimi zdravili je pokazalo, da lahko INTEGRILIN dajete po intravenski liniji skupaj z atropinijevim sulfatom, dobutaminom, heparinom, lidokainom, meperidinom, metoprololom, midazolamom, morfinom, nitroglicerinom, tkivnim aktivatorjem plazminogena in verapamilom. Zdravilo INTEGRILIN je združljivo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje in s 5 % dekstrozo v Normosolu R, z ali brez kalijevega klorida. Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Normosol R za podrobnosti o njegovi sestavi.

Pred uporabo morate pregledati vsebino vial. Če so v njej vidni delci ali je vsebina obarvana, je ne smete uporabiti. Med injiciranjem raztopine INTEGRILIN ni treba zaščititi pred svetlobo.

Po odprtju zavrzite morebitni neporabljeni ostanek zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/99/109/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.07.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 09.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml raztopina za infundiranje
eptifibatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,75 mg eptifibatida.

Ena 100 ml viala vsebuje 75 mg eptifibatida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

To zdravilo vsebuje natrij (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za infundiranje

1 viala 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Preglejte vsebino viala. Če so v njej vidni delci ali je barva spremenjena, je ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Morebitni neporabljeni ostanek zdravila, ki ostane po odprtju, zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/109/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

INTEGRILIN 0,75 mg/ml raztopina za infundiranje
eptifibatid

intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 viala 100 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INTEGRILIN 2 mg/ml raztopina za injiciranje
eptifibatid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg eptifibatida.

Ena 10 ml viala vsebuje 20 mg eptifibatida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

To zdravilo vsebuje natrij (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 viala 10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Preglejte vsebino viala. Če so v njej vidni delci ali je barva spremenjena, je ne smete uporabiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Morebitni neporabljeni ostanek zdravila, ki ostane po odprtju, zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/109/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

INTEGRILIN 2 mg/ml raztopina za injiciranje
eptifibatid

intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 viala 10 ml

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Integrilin 0,75 mg/ml raztopina za infundiranje eptifibatid

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Integrilin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Integrilin
3. Kako uporabljati zdravilo Integrilin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Integrilin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Integrilin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Integrilin zavira agregacijo trombocitov, kar pomeni, da pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov.

Uporablja se pri odraslih z znaki hude koronarne insuficience, ki je opredeljena kot nedavna spontana bolečina v prsih z nepravilnostmi v EKG ali biološkimi spremembami. Običajno se ga da skupaj z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Integrilin

Zdravila Integrilin ne smete dobiti:

- če ste alergični na eptifibatid ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste pred nedavnim krvaveli iz želodca, črevesja, sečnega mehurja ali drugih organov, npr. če ste imeli v preteklih 30 dneh kri v blatu ali seču (razen v primeru menstruacije);
- če ste imeli v zadnjih 30 dneh možgansko kap ali če ste kdaj v preteklosti imeli hemoragično možgansko kap (svojemu zdravniku morate tudi povedati, če ste kdaj doživeli možgansko kap);
- če ste imeli možganski tumor ali katero od bolezni, ki vplivajo na možganske krvne žile;
- če ste imeli v zadnjih 6 tednih večjo operacijo ali hudo poškodbo;
- če imate ali ste kdaj v preteklosti imeli težave s krvavitvami;
- če imate ali ste imeli težave s strjevanjem krvi ali premajhno število trombocitov v krvi;
- če imate ali ste kdaj imeli močno zvišan krvni tlak (hipertenzijo);
- če imate ali ste kdaj imeli hude težave z ledvicami ali jetri;
- če ste bili zdravljeni z drugim zdravilom iste vrste, kot je Integrilin.

Če ste imeli katero od naštetih bolezni ali motenj, morate to povedati svojemu zdravniku. Če imate kakršnakoli vprašanja, vprašajte svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Integrilin

- Zdravilo Integrilin priporočamo za uporabo le pri odraslih bolnikih, hospitaliziranih na bolnišničnih koronarnih oddelkih.
- Zdravilo Integrilin ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti.

- Pred in med zdravljenjem z zdravilom Integrilin bodo pri vas opravili krvne preiskave kot varnostni ukrep za zmanjšanje možnosti za pojav nepričakovanih krvavitev.
- Med uporabo zdravila Integrilin vas bodo skrbno spremljali, da ugotovijo morebitne znake nenavadne ali nepričakovane krvavitve.

Druga zdravila in zdravilo Integrilin

Da bi se izognili morebitnemu medsebojnemu delovanju z drugimi zdravili, obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Še posebej pozorni bodite na:

- zdravila za redčenje krvi (peroralne antikoagulate) ali,
- zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov, vključno z varfarinom, dipiridamolom, tiklopidinom in acetilsalicilno kislino (razen tistih, ki jih boste morda dobili v okviru zdravljenja z zdravilom Integrilin).

Nosečnost in dojenje

Zdravila Integrilin po navadi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravnik bo pretehtal koristi, ki jih uporaba zdravila Integrilin med nosečnostjo pomeni za vas, v primerjavi s tveganjem, ki ga pomeni za otroka.

Če dojite, morate v času zdravljenja z dojenjem prenehati.

Zdravilo Integrilin vsebuje natrij

- To zdravilo vsebuje 161 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki 100 ml viali. To je enako 8,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo.

3. Kako uporabljati zdravilo Integrilin

Zdravilo Integrilin se daje z injekcijo v veno, temu pa sledi (kapalna) infuzija. Odmerek, ki ga boste prejeli, se določi glede na telesno maso. Priporočeni odmerek je 180 mikrogramov/kg v bolusu (hitri intravenski injekciji), čemur sledi (kapalna) infuzija 2 mikrograma/kg/minuto, ki traja do 72 ur. Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1 mikrogram/kg/minuto.

Če je bil med zdravljenjem z zdravilom Integrilin opravljen perkutani koronarni poseg (PCI), lahko intravenska infuzija traja do 96 ur.

Dobiti morate tudi odmerke acetilsalicilne kisline in heparina (če ta ni kontraindiciran pri vas).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

- manjše ali večje krvavitve (npr. kri v seču, kri v blatu, kri v izbruhani vsebini ali krvavitve med kirurškimi posegi);
- anemija (zmanjšano število rdečih krvnih celic).

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov

- vnetje ven.

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov

- zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, ki so potrebne za strjevanje krvi);
- zmanjšana prekrvavitev možganov.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov

- hude krvavitve (na primer, krvavitve v trebušni votlini, možganih ali v pljuča);
- usodne krvavitve;
- hudo zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, ki so potrebne za strjevanje krvi);
- kožni izpuščaj (kot je koprivnica);
- nenadna, huda alergijska reakcija.

Če opazite kakršnekoli znake krvavitve, to nemudoma povejte zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V zelo redkih primerih so bile krvavitve hude in celo smrtne. Med varnostne ukrepe za preprečevanje krvavitve sodijo krvne preiskave in skrbno spremljanje bolnika s strani zdravstvenega osebja, ki skrbi zanj.

Če se pojavi huda alergijska reakcija ali koprivnica, to nemudoma povejte zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri.

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri bolnikih, ki potrebujejo tovrstno zdravljenje, vključujejo tiste, ki so povezani z zdravstvenim stanjem, ki se zdravi, npr. hiter ali nepravilen srčni utrip, nizek krvni tlak, šok ali srčni zastoj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Integrilin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zaščita raztopine Integrilin pred svetlobo med uporabo ni potrebna.

Pred uporabo preglejte vsebino vial.

Ne uporabljajte zdravila Integrilin, če ste opazili delce ali obarvanje vsebine.

Morebitni neporabljeni ostanek zdravila po odprtju morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z bolnišničnim farmacevtom.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Integrilin

- Zdravilna učinkovina je eptifibatid. Vsak ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,75 mg eptifibatida. Ena 100 ml viala raztopine za infundiranje vsebuje 75 mg eptifibatida.
- Pomožne snovi so: citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Integrilin in vsebina pakiranja

Integrilin raztopina za infundiranje: 100 ml viala, pakiranje po ena viala.

Bistra brezbarvna raztopina v 100-ml stekleni viali, ki je zaprta z zamaškom iz butilne gume in zapečaten z aluminijским pokrovčkom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska
Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

NAVODILO ZA UPORABO

Integrilin 2 mg/ml raztopina za injiciranje eptifibatid

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Integrilin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Integrilin
3. Kako uporabljati zdravilo Integrilin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Integrilin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Integrilin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Integrilin zavira agregacijo trombocitov, kar pomeni, da pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov.

Zdravilo Integrilin se uporablja pri odraslih z znaki hude koronarne insuficience, ki je opredeljena kot nedavna spontana bolečina v prsih z nepravilnostmi v EKG ali biološkimi spremembami. Običajno se ga da skupaj z acetilsalicilno kislino in nefrakcioniranim heparinom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Integrilin

Zdravila Integrilin ne smete dobiti:

- če ste alergični na eptifibatid ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste pred nedavnim krvaveli iz želodca, črevesja, sečnega mehurja ali drugih organov, npr. če ste imeli v preteklih 30 dneh kri v blatu ali seču (razen v primeru menstruacije);
- če ste imeli v zadnjih 30 dneh možgansko kap ali če ste kdaj v preteklosti imeli hemoragično možgansko kap (svojemu zdravniku morate tudi povedati, če ste kdaj doživeli možgansko kap);
- če ste imeli možganski tumor ali katero od bolezni, ki vplivajo na možganske krvne žile;
- če ste imeli v zadnjih 6 tednih večjo operacijo ali hudo poškodbo;
- če imate ali ste kdaj v preteklosti imeli težave s krvavitvami;
- če imate ali ste imeli težave s strjevanjem krvi ali premajhno število trombocitov v krvi;
- če imate ali ste kdaj imeli močno zvišan krvni tlak (hipertenzijo);
- če imate ali ste kdaj imeli hude težave z ledvicami ali jetri;
- če ste bili zdravljeni z drugim zdravilom iste vrste, kot je Integrilin.

Če ste imeli katero od naštetih bolezni ali motenj, morate to povedati svojemu zdravniku. Če imate kakršnakoli vprašanja, vprašajte svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Integrilin

- Zdravilo Integrilin priporočamo za uporabo le pri odraslih bolnikih, hospitaliziranih na bolnišničnih koronarnih oddelkih.
- Zdravilo Integrilin ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti.
- Pred in med zdravljenjem z zdravilom Integrilin bodo pri vas opravili krvne preiskave kot varnostni ukrep za zmanjšanje možnosti za pojav nepričakovanih krvavitev.
- Med uporabo zdravila Integrilin vas bodo skrbno spremljali, da ugotovijo morebitne znake nenavadne ali nepričakovane krvavitve.

Druga zdravila in zdravilo Integrilin

Da bi se izognili morebitnemu medsebojnemu delovanju z drugimi zdravili, obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Še posebej pozorni bodite na:

- zdravila za redčenje krvi (peroralne antikoagulate) ali,
- zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov, vključno z varfarinom, dipiridamolom, tiklopidinom in acetilsalicilno kislino (razen tistih, ki jih boste morda dobili v okviru zdravljenja z zdravilom Integrilin).

Nosečnost in dojenje

Zdravila Integrilin po navadi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Zdravnik bo pretehtal koristi, ki jih uporaba zdravila Integrilin med nosečnostjo pomeni za vas, v primerjavi s tveganjem, ki ga pomeni za otroka.

Če dojite, morate v času zdravljenja z dojenjem prenehati.

Zdravilo Integrilin vsebuje natrij

- To zdravilo vsebuje 13,8 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki 10 ml viali. To je enako 0,69 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo.

3. Kako uporabljati zdravilo Integrilin

Zdravilo Integrilin se daje z injekcijo v veno, temu pa sledi (kapalna) infuzija. Odmerek, ki ga boste prejeli, se določi glede na telesno maso. Priporočeni odmerek je 180 mikrogramov/kg v bolusu (hitri intravenski injekciji), čemur sledi (kapalna) infuzija 2 mikrograma/kg/minuto, ki traja do 72 ur. Če imate bolezen ledvic, se odmerek lahko zmanjša na 1 mikrogram/kg/minuto.

Če je bil med zdravljenjem z zdravilom Integrilin opravljen perkutani koronarni poseg (PCI), lahko intravenska infuzija traja do 96 ur.

Dobiti morate tudi odmerke acetilsalicilne kisline in heparina (če ta ni kontraindiciran pri vas).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov

- manjše ali večje krvavitve (npr. kri v seču, kri v blatu, kri v izbruhani vsebini ali krvavitve med kirurškimi posegi);
- anemija (zmanjšano število rdečih krvnih celic).

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov

- vnetje ven.

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov

- zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, ki so potrebne za strjevanje krvi);
- zmanjšana prekrvavitev možganov.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov

- hude krvavitve (na primer, krvavitve v trebušni votlini, možganih ali v pljuča);
- usodne krvavitve;
- hudo zmanjšanje števila trombocitov (krvnih celic, ki so potrebne za strjevanje krvi);
- kožni izpuščaj (kot je koprivnica);
- nenadna, huda alergijska reakcija.

Če opazite kakršnekoli znake krvavitve, to nemudoma povejte zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V zelo redkih primerih so bile krvavitve hude in celo smrtne. Med varnostne ukrepe za preprečevanje krvavitev sodijo krvne preiskave in skrbno spremljanje bolnika s strani zdravstvenega osebja, ki skrbi zanj.

Če se pojavi huda alergijska reakcija ali koprivnica, to nemudoma povejte zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri.

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri bolnikih, ki potrebujejo tovrstno zdravljenje, vključujejo tiste, ki so povezani z zdravstvenim stanjem, ki se zdravi, npr. hiter ali nepravilen srčni utrip, nizek krvni tlak, šok ali srčni zastoj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Integrilin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zaščita raztopine Integrilin pred svetlobo med uporabo ni potrebna.

Pred uporabo preglejte vsebino vial.

Ne uporabljajte zdravila Integrilin, če ste opazili delce ali obarvanje vsebine.

Morebitni neporabljeni ostanek zdravila po odprtju morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z bolnišničnim farmacevtom.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Integrilin

- Zdravilna učinkovina je eptifibatid. Vsak ml raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg eptifibatida. Ena 10 ml viala z raztopino za injiciranje vsebuje 20 mg eptifibatida.
- Pomožne snovi so: citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Integrilin in vsebina pakiranja

Integrilin raztopina za injiciranje: 10 ml viala, pakiranje po ena viala.

Bistra brezbarvna raztopina v 10-ml stekleni viali, ki je zaprta z zamaškom iz butilne gume in zapečaten z aluminijским pokrovčkom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska
Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.