

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Предназначено за регистрация в България

1. Име на лекарственото средство

- Integrilin 0.75 mg/ml, инфузионен разтвор .
- Integrilin 2.0 mg/ml, инжекционен разтвор .

2. Количествен и качествен състав

- Integrilin съдържа 0.75 mg/ml eptifibatide или
- Integrilin съдържа 2.0 mg/ml eptifibatide .

3. Лекарствена форма

- Инфузионен разтвор .
- Инжекционен разтвор .

4. Клинични данни

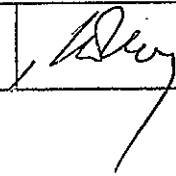
4.1. Показания

Integrilin е показан за превенция на смъртен изход или нов инфаркт на миокарда при пациенти, боледуващи от нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-зъбец; перкутанна коронарна интервенция(ПКИ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Integrilin разтвор за инфузия трябва да се прилага едновременно с Integrilin разтвор за инжекции.

Възрастни (≥ 18 г. възраст) с нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-зъбец (гърдна болка със снижение на ST-сегмента > 0.5 mm или

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-4328, 11-4329	
613/16.10.01	



дефинитивна инверсия на T-вълната > 1 mm или преходна елевация на ST-сегмента > 0.5 mm за по-малко от 30 min или постоянна елевация на ST-сегмента > 0.5 mm, която не налага реперфузионна терапия или прилагане на тромболитични медикаменти, или гръдна болка при пациенти без персистираща елевация на ST-сегмента със стойности на СРК-МВ по-високи от горната граница на нормата):

Препоръчваната доза е еднократно бързо венозно въвеждане (болус) на 180 micrograms/kg, приложена колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата, последвана от продължително вливане на 2.0 micrograms/kg/min в продължение най-много на 72 h, започване на хирургична интервенция за поставяне на коронарен байпас (ХИКБ) или до изписването от болницата (независимо кое от тези събития настъпи първо). Ако по време на терапията с Integrilin се направи ПКИ инфузията трябва да продължи още 20-24 h след интервенцията с обща продължителност на терапията с Integrilin до 96 h.

Възрастни (≥ 18 г. възраст), на които предстои ПКИ (Integrilin е показан и като допълнение към ПКИ (балонна ангиопластика, насочена атеректомия, транслуминална екстракционна атеректомия чрез катетър, ротационна аблационна ангиопластика или лазерна ангиопластика) за превенция на внезапна обструкция на лекувания коронарен съд и свързани с това сърдечни исхемични усложнения (смърт, инфаркт на миокарда, нужда от спешни хирургични интервенции):

Препоръчваната доза е еднократно венозно инжектиране на 180 micrograms/kg непосредствено преди началото на ПКИ, последвано от продължително вливане на 2.0 micrograms/kg/min в продължение на най-малко 24 h. В случай, че на пациентите вече се влива Integrilin по повод лечение на нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-зъбец, не е необходимо да се прави второ инжектиране, а трябва да се продължи с венозната инфузия за още 20-24 h.



Ако пациентът се нуждае от спешна или неотложна сърдечна операция по време на лечението с Integrilin, инфузията трябва да бъде прекратена незабавно. Ако състоянието на пациента налага полу-планова хирургическа интервенция, инфузията на Integrilin трябва да бъде прекратена в подходящ момент, за да има време функцията на тромбоцитите да се възстанови до началната.

Integrilin е предназначен за едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина и хепарин

4.3 Противопоказания

Integrilin не трябва да се използва за лечение на пациенти със следните състояния:

- данни за кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт, макроскопски кръвоизливи от генитоуринарния тракт или друго активно абнормно кървене (с изключение на менструалното) през предходните 30 дни от лечението;
- анамнеза за инсулт през последните 30 дни или каквито и да било данни за хеморагичен шок;
- големи хирургични интервенции през последните 6 седмици;
- анамнеза за хеморагична диатеза;
- тромбоцитопения ($< 100\,000$ клетки/ mm^3);
- протромбиново време по-голямо 1.2 пъти от контролното, или Международен индекс за нормализиране (INR) ≥ 2.0 ;
- тежка хипертония (систолично кръвно налягане > 200 mmHg или диастолично кръвно налягане > 110 mmHg по време на антихипертонична терапия)



- креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$, или тежка бъбречна недостатъчност;
- клинично изявено чернодробно увреждане;
- едновременно или планирано лечение с друг парентерален GPIIb/IIIa инхибитор;
- свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Кръвотечение

Integrilin е антитромботичен продукт, който действа чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По тази причина пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за индикации за кървене по време на лечението (вж. Раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Кървенето е най-честото усложнение, възникващо по време на лечение с Integrilin. Прилагането на Integrilin е свързано с увеличена честота на малки и големи кръвоизливи, класифицирани според критериите на Групата за изследване на тромбозата при инфаркт на миокарда (ГИТМИ).

Рискът от кръвоизлив е най-чест в мястото на артериален достъп при пациенти, които са подложени на перкутанна артериална интервенция. Всички потенциални точки за кръвоизлив, например местата на въвеждане на катетри, местата на артериален и венозен достъп и местата на убождане при инжектиране; местата на венесекция; гастроинтестинални, генитоуринарни и ретроперитонеални места трябва внимателно да се наблюдават.



Преди да се започне вливане на Integrilin, трябва да се направят следните лабораторни изследвания, за да се идентифицира наличието на вече съществуващи отклонения в хемостазата: определяне количеството хематокрит или хемоглобин; брой на тромбоцити; серумен креатинин; протромбиново (ПВ) и активирано парциално тромбoplastиново време (аПТВ). При пациенти с ПКИ трябва да се изследва и активираното време на съсирване.

Жените, пациентите в напреднала възраст, както и пациентите с ниско телесно тегло може да са с повишен риск от кървене. Тези пациенти трябва да се проследяват често за поява на симптоми на кръвоизлив.

Тъй като Integrilin инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва да се действа много предпазливо, когато се използва в комбинация с други медикаменти, повлияващи хемостазата, включително тромболитици, орални антикоагуланти, нестероидни противовъзпалителни медикаменти, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрел.

Терапевтичният опит за използването на Integrilin при пациенти, за които по принцип е показана тромболитична терапия (напр. таква с остър трансмурален инфаркт на миокарда с нов патологичен Q-зъбец или елевация на ST-сегмента или ляв бедрен болк на ЕКГ) е ограничен. Следователно, при тези обстоятелства, използването на Integrilin не се препоръчва.

Инфузията на Integrilin трябва незабавно да се прекрати, ако в състоянието на пациента възникнат обстоятелства, които налагат тромболитична терапия или ако на пациента трябва да се направи коронарен байпас по спешност или състоянието му налага поставянето на интрааортна балонна помпа.



Ако се появи тежък кръвоизлив, които не може да бъде спрял чрез натиск, инфузията на Integrilin и хепаринът, даван едновременно с него, трябва да бъдат незабавно прекратени.

Тромбоцитопения

Integrilin инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда няма ефект върху жизненоспособността на тромбоцитите. Както сочат резултатите от клиничните проучвания, честотата на случаите с тромбоцитопения е ниска и е подобна на тази при пациенти на плацебо. Ако при пациента се установи лабораторно потвърдено намаление на броя на тромбоцитите под $100\ 000/\text{mm}^3$, Integrilin-ът и хепаринът трябва да се спрат незабавно и пациентът трябва да бъде наблюдаван и лекуван по подходящ начин.

На пациентите трябва да се дава хепарин с изключение на случаите, когато е противопоказан (в случаи когато има анамнеза за тромбоцитопения вследствие лечение с хепарин). За пациенти с телесно тегло $> 70\text{ kg}$ се препоръчва еднократна венозна доза от 5000 U, последвана от постоянна интравенозна инфузия от 1000 U/h. Ако пациентът е с тегло $< 70\text{ kg}$, се прави еднократна венозна апликация от 60 U/kg, последвана от инфузия с 12 U/kg/h. Активираното парциално тромбoplastиново време (аПТВ) трябва да се проследява, за да се поддържат стойности между 50 и 70 sec.

Ако трябва да се направи коронарна ангиопластика, активираното време на съсирване трябва да се контролира, за да се поддържат стойности между 300 ÷ 350 sec. Прилагането на хепарин трябва да се прекрати, ако ABC надвишава 300 sec и не трябва да се подновява преди ABC да спадне под 300 sec.



Имуногенност

При пациенти, които са лекувани с повече от една доза Integrilin, не са наблюдавани имуногенни реакции или изработване на антитела срещу този медикамент. Опитът от повторно прилагане на Integrilin е ограничен. Ако лечението с Integrilin трябва да се повтори, не се очаква появата на алергични реакции или намаляване на ефекта му (развиване на толерантност).

Чернодробни увреждания

Опитът от прилагане на Integrilin при пациенти с чернодробни увреждания е много ограничен. Прилагайте го предпазливо при пациенти с чернодробни увреждания, при които може да е нарушен процесът на коагулация. (Виж Раздел 4.3 Противопоказания, протромбиново време).

Бъбречни увреждания

Integrilin, в обичайните дози, може да се прилага без риск при пациенти с леки до средно тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс $[Cl_{cr}] \geq 30 \text{ ml/min}$). Опитът от прилагането му за лечение при пациенти с по-тежки увреждания е ограничен.

Използване в педиатрията

Безопасността и ефикасността от прилагането на препарата при деца и юноши до 18 години не са установени. По тази причина използването му за лечение на пациенти на възраст под 18 г. не се препоръчва.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Досега не са провеждани официални изследвания върху фармакокинетичните взаимодействия. В едно популационно изследване на фармакокинетиката не се установиха данни за фармакокинетични взаимодействия между Integrilin и следните едновременно прилагани



медикаменти: амлодипин, атенолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин, и варфарин.

Тъй като Integrilin инхибира агрегацията на тромбоцитите, той трябва да се използва с предпазливост при едновременно прилагане с други медикаменти, които повлияват хемостазата, включително орални антикоагуланти и дипиридамола. Integrilin не увеличава риска от големи и малки кръвоизливи, свързани с едновременната употреба на варфарин и дипиридамола. Пациентите, лекувани с Integrilin, които имат протомбиново време (ПВ) > 14.5sec и едновременно с това получават варфарин, не са изложени на повишен риск от кървене. Няма опит от едновременното приложение на Integrilin и хепарин с ниско молекулярно тегло.

Кръвоизливи са наблюдавани по-често при пациенти, получаващи хепарин по време на ПКИ, когато АВС е по-голямо от 350 sec (виж Раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, използване на хепарин).

Данните за използването на Integrilin при пациенти, които получават тромболитични медикаменти, са ограничени. Липсват категорични данни за това, че Integrilin увеличава риска от големи или малки кръвоизливи, свързани с активатора на тъканния плазминоген както при проучване на ПКИ, така и при проучване на острия инфаркт на миокарда; Integrilin, обаче, според едно проучване върху острия инфаркт на миокарда, изглежда увеличава риска от кървене, когато се прилага заедно със стрептокиназа.

При едно проучване на острия инфаркт на миокарда, включващо 181 пациенти, Integrilin (прилаган еднократно венозно в дози до 180



micrograms/kg, последвани от инфузия с максимум 2 micrograms/kg/min в продължение на най-много 72 h) е прилаган едновременно със стрептокиназа (1.5 MU за 60 min). В най-високите изследвани дози за инфузия (1.3 micrograms/kg/min и 2.0 micrograms/kg/min), прилагането на Integrilin се свързва с увеличена честота на кръвоизливи и кръвопреливане, в сравнение с честотата, наблюдавана в случаите, когато стрептокиназата е прилагана самостоятелно .

4.6 Бременност и кърмене

Досега не са провеждани проучвания за използването на Integrilin при бременни жени. Проведени са тератологични изследвания с продължителна интравенозна инфузия на еptifibatide при бременни плъхове в обща дневна доза до 72 mg/kg/d (около 4 пъти по-голяма от препоръчваната максимална дневна доза за хора на базата на единица телесна повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза до 36 mg/kg/d (около 4 пъти по-висока от препоръчваната максимална дневна доза при хора на базата на телесната повърхност). Тези проучвания не разкриха никакви данни за нарушена фертилност или увреждане на плода, които да се дължат на еptifibatide. Тъй като проучванията върху репродуктивната способност на животните не винаги са показателни за реакцията при хора, Integrilin трябва да се използва по време на бременност само ако ползата за майката надхвърля потенциалният риск за плода.

Не е ясно дали Integrilin се излъчва с майчиното мляко. По време на лечението с Integrilin кърменето трябва да се прекрати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Integrilin е предназначен за употреба при хоспитализирани пациенти. Няма данни за пациенти, лекувани в извънболнична обстановка.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Преобладаващата част от нежеланите лекарствени реакции, които се наблюдават при пациенти, лекувани с Integrilin, като цяло са свързани с появата на кръвоизливи или на сърдечносъдови инциденти, които често се наблюдават при тази популация пациенти.

В препоръчаната терапевтична доза, както е прилаган при изследването PURSUIT, което включва близо 11 000 пациенти, кръвоизливите (класифицирани като леки или тежки според критериите на ГИТМИ) са най-честата нежелана лекарствена реакция.

Кръвоизливи

Леките кръвоизливи са най-честото усложнение при прилагането на Integrilin (13.1% Integrilin в сравнение със 7.6% плацебо). Като лек кръвоизлив се определя спонтанна макроскопска хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба със спадане на хемоглобина с повече от 3 g/dl или с повече от 4 g/dl при отсъствието на очевидно място на кръвене.

Като тежък кръвоизлив се определя наличието или на интракраниална хеморагия или на намаление на хемоглобиновата концентрация с повече от 5 g/dl. При пациенти, лекувани с Integrilin, честотата на тежките кръвоизливи е по-висока в сравнение с тази при пациенти, получавали плацебо (т.е. съответно 10.8% към 9.3%). Integrilin, обаче, не повишава риска от интракраниални кръвоизливи (събитие, което се наблюдава рядко) (приблизително 0.1% от пациентите лекувани с Integrilin в сравнение с 0.06% при пациентите, получавали плацебо). При пациенти, на които е поставен коронарен байпас, честотата на кръвоизливите вследствие лечение с Integrilin, не се увеличава в сравнение с плацебо.



Честотата на тежки или животозастрашаващи кръвоизливи по време на терапия с Integrilin е 1.9% в сравнение с 1.1% при плацебо. Лечението с Integrilin повишава умерено нуждата от кръвопреливане (11.8% в сравнение с 9.3% при плацебо).

Други нежелани ефекти

Като цяло, в същото проучване се съобщава за тежки нежелани ефекти, които не са свързани с кръвоизливи, като честотата им при пациенти, лекувани с Integrilin, е същата както при тези, получавали плацебо.

Често съобщавани нежелани ефекти (които се наблюдават при $\geq 2\%$ във всички групи пациенти)* са ефектите, свързани с основното заболяване като: предсърдно мъждене, хипотония, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечен арест и шок.

Нежеланите ефекти, съобщени в рамките на 30 дни след започване на лечение с Integrilin, са описани в табл.1. Пациенти с нестабилна стенокардия / инфаркт на миокарда без Q-зъбец [според данните от изследването PURSUIT] са получавали венозни болус инжекции с доза 180 micrograms/kg последвани от продължително вливане на 2.0 micrograms/kg/min за най-много 72 h (съответно 96 h, ако е направена ПКИ).



Табл.1 Наблюдавани нежелани събития при PURSUIT за 30 дни

Нежелан ефект	Плацебо Брой пациенти 4696	Eptifibatide Брой пациенти 4679
Голям кръвоизлив	9.3%	10.8%
<u>Вид и локализация на кръвоизлива</u>		
Достъп до а. femoralis	1.3	2.7
Свързан с коронарен байпас	6.7	6.5
Генитоуринарни	0.3	0.8
Гастроинтестинални	0.4	1.5
Ретроперитонеални	0.04	0.2
Орални/оро-фарингеални	0.2	1.6
Снижение на хемоглобин/хематокрит	1.5	1.4
Интракраниални	0.06	0.1
Малки кръвоизливи	7.6%	13.1%
<u>Вид и локализация на кръвоизлива</u>		
Достъп до а. femoralis	1.3	3.3
Свързан с коронарен байпас	2.7	2.8
Генитоуринарни	1.6	3.9
Гастроинтестинални	0.8	2.8
Орални/оро-фарингеални	0.3	3.0
Снижение на хемоглобин/хематокрит	1.4	1.4
Други несвързани с кръвоизлив нежелани събития	18.7%	19.8%



<i>Сърдечно-съдови</i>		
Хипотония	6.2	6.9
Предсърдно мъждене	6.4	6.3
Застойна сърдечна недостатъчност	5.5	5.1
Шок	2.5	2.6
Сърдечен блок	2.7	2.3
Атриовентрикуларен блок	1.3	1.5
Флебит	1.5	1.4
Камерно мъждене	1.4	1.3
Камерна тахикардия	1.1	1.1
<i>Хематологични лимфни</i>		
Тромбоцитопения	<0.1	0.2
<i>Неврологични</i>		
Церебрална исхемия	0.5	0.4

Не за всички нежелани ефекти е определена причинно-следствената връзка.

Табл.2 представя честотата на кръвоизливи според критериите на ГИТМИ и чрез инвазивните интервенции върху сърцето при проучването PURSUIT.

Табл. 2 Кръвоизливи (критерии на ГИТМИ) при инвазивни сърдечни процедури по време на проучването PURSUIT

	Големи		Малки	
	Плацебо Брой пациенти (%)	Ertifibatide Брой пациенти (%)	Плацебо Брой пациенти (%)	Ertifibatide Брой пациенти (%)
Пациенти	4577	4604	4577	4604
Общ брой случаи с кръвоизливи	425 (9.3%)	498 (10.8%)	347 (7.6%)	604 (13.1%)
Вследствие хирургични интервенции:				
Коронарен байпас	375 (8.2%)	377 (8.2%)	157 (3.4%)	156 (3.4%)



Ангиопластика без коронарен байпас	27 (0.6%)	64 (1.4%)	102 (2.2%)	197 (4.3%)
Ангиография без ангиопластика или коронарен байпас	11 (0.2%)	29 (0.6%)	36 (0.8%)	102 (2.2%)
Само медикаментозна терапия	12 (0.3%)	28 (0.6%)	52 (1.1%)	149 (3.2%)
Процентите са базирани на общия брой пациенти, които попадат в критериите на ГИТМИ				

Най-честите усложнения, свързани с кръвоизлив, са в резултат на инвазивни интервенции върху сърцето (свързани с поставянето на коронарен байпас или на мястото на достъп във феморалната артерия). В проучването PURSUIT сред преобладаващата част от пациентите, на които не е поставян коронарен байпас в рамките на 30 дни след включване в изследването, рядко се наблюдават тежки кръвоизливи.

Лабораторни стойности

Промените по време на лечението с Integrilin са в резултат на неговото известно фармакологично действие, а именно, инхибиране на тромбоцитната агрегация. По този начин, промените в лабораторните параметри свързани с кръвенето (напр. време на кръвене) са обичайни и очаквани. Не са наблюдавани очевидни разлики между пациентите, лекувани с Integrilin и плацебо по отношение стойностите на показателите за чернодробна функция (SGOT/AST, SGPT/ALT, билирубин, алкална фосфатаза) или бъбречна функция (серумен креатинин, остатъчен азот).

4.9 Предозиране

Опитът от предозиране на Integrilin при хора е силно ограничен. Няма показания за тежки нежелани събития, свързани с инцидентното прилагане на големи болусни дози, бърза инфузия съобщена като свръхдоза или големи кумулативни дози. В проучването PURSUIT имаше 9 пациента,



които получиха дози, надвишаващи повече от два пъти определените в протокола дози или под формата на венозни инжекции или като инфузия, или пък които бяха определени от изследователите като получили свръхдоза. При никой от тези пациенти не се наблюдава ексцесивен кръвоизлив, макар че при един пациент, след операция за коронарен байпас, се наблюдава кръвоизлив, определен като умерен. По-специално нито един пациент не получи вътречерепен кръвоизлив.

Съществува потенциалната възможност предозирането на Integrilin да доведе до кръвоизлив. Поради краткото му време на полу-елиминиране и бързия клирънс, въздействието на Integrilin може да бъде прекратено бързо чрез прекратяване на вливането. Така, макар че Integrilin може да бъде диализиран, малко вероятно е да се наложи диализа.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АНТИТРОМБОТИЧЕН ПРОДУКТ (инхибитор на тромбоцитната агрегация, изключващ хепарин).

АТС код: B01A-C16

Eptifibatide е синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионил (дезаминоцистеинил) остатък. Той е инхибитор на тромбоцитната агрегация и принадлежи към групата на АГА (аргинин-глицин-аспартат) - миметиците.



Eptifibatide инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите като пречи на свързването на фибриногена, фактора на von Willerband и други адхезивни лиганди към рецепторите на гликопротеина (ГП) IIb/IIIa.

Инхибирането на тромбоцитната агрегация от eptifibatide зависи от дозата и концентрацията, както е демонстрирано чрез *ex vivo* тромбоцитна агрегация със аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за предизвикване на тромбоцитна агрегация. Ефектът на eptifibatide се наблюдава незабавно след прилагането на 180 micrograms/kg еднократно венозно. Когато веднага след това се продължи с вливане на 2.0 micrograms/kg/min, този медикаментозен режим води до 80% инхибиране на предизвиканата от АДФ *ex vivo* тромбоцитна агрегация (във физиологични калциеви концентрации) при повече от 80% от пациентите.

Агрегацията на тромбоцитите е бързо обратима с възстановяване на тромбоцитната функция до началната (>50% агрегация на тромбоцитите) 4 h след прекратяване на продължителната инфузия от 2.0 micrograms/kg/min. Измерването на предизвиканата от АДФ *ex vivo* агрегация на тромбоцитите при физиологични калциеви концентрации (D-phenylalanyl-L-prolyl-L-arginine chlormethyl ketone [PPACK] антикоагулант) при пациенти с нестабилна стенокардия и инфаркт на миокарда без Q-зъбец, показва зависимо от концентрацията инхибиране с KI₅₀ (50% инхибиторна концентрация) от приблизително 550 ng/ml и KI₈₀ (80% инхибиторна концентрация) от приблизително 1100 ng/ml.

5.1.1 Изследването PURSUIT

Основното клинично изследване върху нестабилната стенокардия (НС)/инфаркт на миокарда без Q-зъбец (IMQ3) е PURSUIT. Това проучване обхваща 726 центъра в 27 страни и беше двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изследване на 10 948



диагнози НС или ИМQ3. Критериите за включване на пациентите бяха: наличие на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 min) през последните 24 h и наличие или на промени в ST-сегмента (елевация между 0.6 mm и 1 mm или снижение >0.5 mm), инверсия на Т-вълната (>1 mm) или увеличени стойности на СРК-МВ.

Пациентите бяха разпределени на случаен принцип към една от следните групи: плацебо; Integrilin 180 micrograms/kg болус инжекционно, последван от инфузия с 2.0 micrograms/kg/min (180/2.0) или Integrilin 180 micrograms/kg болус инжекционно, последван от инфузия с 1.3 micrograms/kg/min (180/1.3). Инфузиите продължиха до: изписването от болницата; поставянето на коронарен байпас; или до 72 h, независимо кое от горензброените настъпи първо. При извършване на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) инфузията на Integrilin се удължаваше с 24 h след интервенцията, което позволяваше обща продължителност на инфузията до 96 h.

Изследването на групата, получаваща дози 180/1.3 беше прекратено след междинен анализ. В протокола на изследването беше предварително определено това да се случи, когато двете групи на активно лечение покажат еднаква честота на инциденти, свързани с кръвоизливи.

Това беше проучване в "реалния свят"; всеки пациент беше лекуван според обичайните стандарти в съответния изследователски център; по тази причина честотата на ангиографиите, ПКИ и коронарен байпас се различаваше както между изследователските центрове, така и между различните страни. От пациентите, включени в PURSUIT: на 13% беше направена ПКИ по време на медикаментозното вливане, от които на приблизително 50% бяха поставени интракоронарни разширители; 87% бяха лекувани само медикаментозно (без ПКИ по време на инфузията).



Преобладаващото мнозинство от пациентите получаваха ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно). Хепарин беше прилаган интравенозно или перкутанно по лекарска преценка, най-често като еднократна венозна доза от 5000 U, последвана от инфузия от 1000 U/h. Препоръчваше се постигане на aПТВ от 50-70 sec. Общо на 1250 пациенти беше направена ПКИ в рамките на 72 h след рандомизирането им. В този случай те получаваха хепарин интравенозно, за да поддържат активирано време на съсирване (АВС) от 300-350 sec. Първичните енд-пойнт критерии на изследването бяха: смъртен изход (независимо от причината) или нов инфаркт на миокарда (ИМ) (оценени наляпо от Комисията за клинични събития) в рамките на 30 дни след рандомизирането.

В сравнение с плацебо, Integrilin в доза 180/2.0 статистически значимо намалява честотата на енд-пойнт събитията (виж табл.3). Редукцията в честотата на крайните състояния при пациенти, лекувани с Integrilin, стана очевидно още рано в хода на лечението и това снижение се поддържаше в продължение най-малко на 6 месеца след прекратяване на лечението (виж фиг.1).

Табл.3 Честота на смъртни изходи/оценен от ККИ ИМ (популация пациенти, лекувана според групата, в която са попаднали)

Честота на смъртни изходи/оценен от ККИ ИМ (популация пациенти, лекувана според групата, в която са попаднали)			
Време	Плацебо	Integrilin	p-стойност
96 часа	427/4697 (9.1%)	356/4680(7.6%)	0.009 ^a
7 дни	550/4697 (11.7%)	472/4680 (10.1%)	0.012 ^a
30 дни	743/4697 (15.8%)	667/4680 (14.3%)	0.034 ^a
a: тест на Пийърсън с chi-квадрат за разликите между плацебо и Integrilin			



Фиг.1 Анализ на времето до настъпване на инфаркт на миокарда (според преценката на изследователите) или смъртен изход в рандомизираната популация .

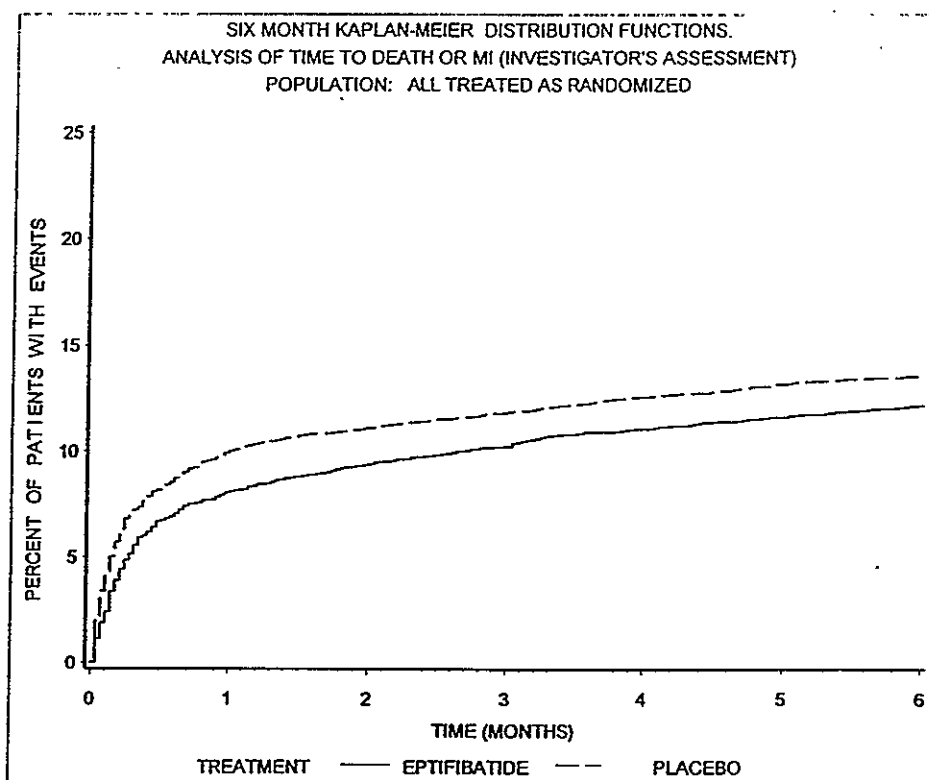
Шест месеца функция на разпределение по Kaplan-Meier.

Анализ на времето до настъпване на смъртен изход или ИМ (според преценката на изследователите)

Популация : Всички са лекувани според рандомизирането

Процент пациенти със събития време (в месеци)

Лечение : eptifibate : плацебо



p=0.028



12.1.2 Изследването IMPACT II

Пилотното клинично изследване върху ПКИ, IMPACT II, беше рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно изследване на използването на Integrilin за намаляване честотата на исхемични усложнения при пациенти, подложени на коронарна ангиопластика. Пациентите получаваха Integrilin, като венозна болус инжекция в доза 135 micrograms/kg, последвана непосредствено след това от инфузия с 0.5 micrograms/kg за 20-24 h или съответно плацебо. Всички пациенти получаваха ацетилсалицилова киселина 325 mg дневно и хепарин интравенозно.

Най-честият енд-пойнт, измерен на 30-ия ден, беше смъртен изход, независимо от причината за него, не-фатален инфаркт на миокарда и спешна или неотложна коронарна реваскуларизация.

В изследването бяха включени 4 010 пациенти; 3 871 бяха лекувани; от тях 2 900 бяха мъже и 971 - жени на възраст между 24 и 80 години (средно 60 години).



Табл.4 Разлики с плацебо в честотата на енд-пойнт събитията при пациенти, лекувани с Integrilin

Разлики с плацебо в честотата на енд-пойнт събитията при пациенти , лекувани с Integrilin			
		Разлики с Integrilin	
Време след лечението	Честота при плацебо Брой пациенти	135/0.5 micrograms/kg (95 % интервал на доверителност) Брой пациенти 1300	135/0.75 micrograms/kg (95% интервал на доверителност) Брой пациенти 1285
48 h	10.2 %	- 2.6 %, (-4.8, -0.4)	- 2.3 %, (-4.5, 0)
30 дни	11.6 %	- 2.5 %, (-4.9, -0.2)	-1-6 %, (-4.0, 0.8)
60 месеца	31.4 %	- 1.1 %, (-4.7, 2.4)	-1.9 %, (-5.4, 1.7)

5.1.3 Удължаване на времето на кървене

Прилагането на Integrilin като венозна инжекция и инфузия води до петкратно нарастване на времето на кървене. Това увеличение е бързо обратимо след прекратяване на инфузията, като времето на кървене се възстановява до изходното за приблизително 6 (2-8) h. Прилаган самостоятелно Integrilin няма измерим ефект върху протромбиновото време (ПВ) или активираното парциално тромбопластиново време (аПТВ).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на eptifibatide е линейна и зависи от дозата, при дози за венозно болус инжектиране от 90 до 250 micrograms/kg и вливане в дози от 0.5 до 3.0 micrograms/kg/min. При инфузия от 2.0 micrograms/kg/min средните равновесни плазмени концентрации на eptifibatide варират от 1.5 до 2.2 micrograms/ml при пациенти с исхемична болест на сърцето. Тези



плазмени концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предхожда от венозно инжектиране на 180 micrograms/kg. Степента на свързване на ертифибатид с плазмените протеини е около 25%. В същата популация, плазменото време на полу-елиминиране е приблизително 2.5 h, плазменият клирънс 55-80 ml/kg/h и обема на разпределение - приблизително 185 до 260 ml/kg. При здрави хора приблизително 50% от медикамента се излъчва през бъбреците, като около 50 процента от това количество се екскретира непроменено.

С нарастване на възрастта на пациентите, намаляване на телесното тегло (<74 kg) и/или при намален креатининов клирънс (<30 ml/min) се наблюдава умерено повишаване на плазменият време на полу-елиминиране и обема на разпределение. Фармакокинетиката не се влияе от дозата и пола. Това означава, че промени в дозирането се налагат при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с леко до средно тежко бъбречно увреждане ($Cl_{cr} \geq 30$ ml/min).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията върху токсикологичните свойства на ертифибатид включват изследвания с еднократни или многократни дози при плъхове, зайци и маймуни; репродуктивни изследвания върху плъхове и зайци; in vivo и in vitro изследвания за генетична токсичност и изследвания за локално дразнене, свръхчувствителност и антигенност. При препарат с този фармакологичен профил не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти и находките са предсказуеми според клиничния опит, като главното нежелано събитие са кръвоизливите. При прилагането на ертифибатид не са наблюдавани генетични мутации.



Резултатите от изследванията на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци, които не показват чувствителност към фармакологичното действие на еptifibatide дори и във високи дози, бяха негативни.

Карциногенният потенциал на еptifibatide не е оценяван в дългосрочни проучвания.

6. Фармацевтични данни

6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

Monohydrate citric acid

Sodium hydroxide

Water for injection

6.2 Физико-химични несъвместимости

Integrilin е несъвместим с фуросемид.

Изследването на физичната и химичната съвместимост показва, че Intergilin може да се прилага интравенозно заедно с атропинов сулфат, добутамин, хепарин, лидокаин, меперидин, метопролол, мидазолам, морфин, нитроглицерин, активатор на тъканния плазминоген или верапамил. Integrilin е съвместим с физиологичен разтвор и 5% глюкоза в Normosol R, със или без калиев хлорид.

При липсата на данни Integrilin не бива да се смесва с други освен изброените по-горе лекарства. Няма данни за прилагането на Integrilin заедно с Dextran.

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява от 2⁰ до 8⁰С.

Съхранявайте контейнера във външната опаковка .

6.5 Данни за опаковката

Integrilin инфузионен разтвор се съдържа в един 100 ml флакон от стъкло тип I, затворен с тапа от синтетичен каучук и запечатан с гофрирана алуминиева пломба.

Integrilin инжекционен разтвор се съдържа в един 10 ml флакон от стъкло тип I , затворен с тапа от синтетичен каучук и запечатан с гофрирана алуминиева пломба .

6.6 Препоръки за употреба

Преди употреба проверете съдържанието. Не го използвайте, ако забележите твърди частици или промяна на цвета. По време на прилагането му Integrilin не е необходимо да се пази от светлина. Изхвърлете неизползваното съдържание на флакона.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба :

SP Europe,
73, Rue de Staalle,
B-1180 Bruxelles,
BELGIUM

Производител :

SP Labo N.V.,
Industriepark 30,
B-2220 Heist-op-den-Berg,
BELGIUM



8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 ЗЛАХМ :

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт :

10.Дата на актуализация на текста :

14 септември, 1998

