

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTEGRILIN 0.75 mg/ml, инфузионен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

INTEGRILIN съдържа 0.75 mg/ml ептифибатид (eptifibatide).

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор  
Прозрачен, безцветен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

INTEGRILIN е предназначен за приложение с ацетилсалицилова киселина и нефракциониран хепарин.

INTEGRILIN е показан за профилактика на ранен миокарден инфаркт при пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец, при които последният епизод на гръдна болка е наблюдаван в рамките на последните 24 часа и при които има ЕКГ промени и/или повишени стойности на сърдечните ензими.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с INTEGRILIN да бъде от полза, са тези с висок риск за развитие на инфаркт на миокарда в рамките на първите 3-4 дни след поява на симптомите на остра стенокардия, включително тези, за които е вероятно да бъдат подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (ПТКА) (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение


Този продукт е предназначен само за болнична употреба от медицински специалисти с опит в овладяването на остри коронарни синдроми.

INTEGRILIN инфузионен разтвор трябва да се прилага заедно с INTEGRILIN инжекционен разтвор.

**Възрастни (≥ 18 години) с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец:** Препоръчителната доза е интравенозна бърза инжекция (болус) от 180 микрограма/kg, приложена възможно най-бързо след поставяне на диагнозата, последвана от продължителна инфузия на 2.0 микрограма/kg/min за до 72 часа, до започване на операция за поставяне на коронарен артериален байпас (CABG), или до изписване от болницата (което се случи първо). Ако по време на лечението с INTEGRILIN се проведе перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), инфузията трябва да продължи за 20-24 часа след ПКИ при обща максимална продължителност на терапията от 96 часа.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-15224/13.12.06

707/21.11.06 



#### Спешност или полу-елективна операция

Ако пациентът се нуждае от спешна или незабавна кардиологична операция по време на курса на лечение с INTEGRILIN, инфузията трябва да се прекрати незабавно. В случай че пациентът се нуждае от полу-елективна операция, инфузията с INTEGRILIN трябва да се прекъсне в подходящо време, за да може да се възстанови нормалната тромбоцитна функция.

#### Чернодробно увреждане

Опитът при пациенти с чернодробно увреждане е много ограничен. Продуктът трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно увреждане, при които може да е засегната коагулацията (вж. точка 4.3, протромбиново време).

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без Q зъбец, с леко до умерено бъбречно увреждане (серумен креатинин между 175 – 350 микромола/l), при които може да се наложи или не ПКИ, INTEGRILIN може да се прилага в стандартната доза. Опитът при пациенти с по-тежко бъбречно увреждане е ограничен.

#### Приложение при деца

Безопасността и ефикасността при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Поради тази причина не се препоръчва приложение при пациенти под 18 години.

### 4.3 Противопоказания

INTEGRILIN не трябва да се използва за лечение на пациенти с:

- данни за кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, тежък кръвоизлив от генитоуринарния тракт или друго активно абнормно кървене в рамките на 30 дни преди лечението;
- анамнеза за инсулт през последните 30 дни или анамнеза за хеморагичен инсулт без значение от времето на развитие;
- известна анамнеза за вътречерепно заболяване (неоплазма, артериовенозна малформация, аневризма);
- голяма хирургична интервенция или тежка травма в рамките на последните 6 седмици;
- анамнеза за хеморагична диатеза;
- тромбоцитопения ( $< 100,000$  клетки/ $\text{mm}^3$ );
- протромбиново време  $> 1.2$  пъти контролата или Международно нормализирано съотношение (INR)  $\geq 2.0$ ;
- тежка хипертония (систолично кръвно налягане  $> 200$  mm Hg или диастолично кръвно налягане  $> 110$  mm Hg при пациенти на антихипертензивна терапия);
- креатининов клирънс  $< 30$  ml/min или тежка бъбречна недостатъчност;
- клинично значимо чернодробно увреждане;
- съпътстващо или планирано прилагане на друг паренетерален GP IIb/IIIa инхибитор;
- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

#### Кървене

INTEGRILIN е антитромботично средство, което действа чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите; поради тази причина пациентът трябва да се проследява внимателно за симптоми на кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при жени, пациенти в напреднала възраст и пациенти с ниско телесно тегло. Тези пациенти трябва да се проследяват от близо за наличие на кръвоизлив.



Кървенето е по-често на мястото на артериален достъп при пациенти, подложени на перкутанни артериални процедури. Всички места, потенциални за кървене, като например места за въвеждане на катетър; места на артериален и венозен достъп, и места на обождаване при инжектиране; срезове; гастроинтестинален и генитоуринарен тракт, трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Други потенциални за кървене места като централна и периферна нервна система и ретроперитонеум също трябва да се наблюдават с повишено внимание.

Тъй като INTEGRILIN инхибира агрегацията на тромбоцитите, трябва да се подхожда с повишено внимание когато се използва в комбинация с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, включително тиклопидин, клопидогрел, тромболитици, перорални антикоагуланти, декстранови разтвори (вж. точка 6.2), аденозин, сулфинпиразон, простаглицин, нестероидни противовъзпалителни средства или дипиридамол (вж. точка 4.5).

Няма опит в приложението на INTEGRILIN с нискомолекулни хепарини.

Съществува ограничен терапевтичен опит с INTEGRILIN при пациенти, за които като цяло е показана тромболитична терапия (напр. остър трансмурален инфаркт на миокарда с нови патологични Q-зъбци или елевация на ST-сегментите или ляв бедрен блок на ЕКГ). Поради тази причина, употребата на INTEGRILIN не се препоръчва при тези случаи.

Инфузията на INTEGRILIN трябва да се прекъсне незабавно, ако възникнат състояния, при които е необходима тромболитична терапия или пациентът трябва да се подложи на CABG операция по спешност, или се наложи поставянето на интрааортна балонна помпа.

При поява на сериозно кървене, което не може да се овладее с притискане, инфузията на INTEGRILIN и прилаганият едновременно с това нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне незабавно.

#### **Артериални процедури**

По време на лечение с епифибатид съществува значително повишаване на степента на кървене, по-специално от областта на феморалната артерия, където се въвежда катетъра. Трябва да е сигурно, че е прободена само предната стена на феморалната артерия. Артериалният катетър може да се отстрани, когато коагулацията стане отново нормална (напр. когато активираното време на съсирване [ACT] е по-малко от 180 секунди (обикновено 2-6 часа след спиране на лечението с хепарин). След премахване на катетъра, трябва да се проведе строго наблюдение, за да е сигурно наличието на хемостаза.

#### **Тромбоцитопения**

INTEGRILIN инхибира агрегацията на тромбоцитите, но изглежда не повлиява жизнеспособността им. Данните от клинични изпитвания показват, че броят на случаи с тромбоцитопения е нисък и сходен при пациенти на лечение с INTEGRILIN или плацебо. Тромбоцитопения, включително остра дълбока тромбоцитопения, е наблюдавана при приложение на INTEGRILIN (вж. точка 4.8). Броят на тромбоцитите трябва да се отчита преди лечение, в рамките на 6 часа след приложението и най-малко веднъж дневно след това по време на лечението, както и незабавно при клинични признаци за неочаквана склонност към кървене. Ако при пациентът има доказано намаляване на броя на тромбоцитите до  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ , приложението на INTEGRILIN и нефракциониран хепарин трябва да се спре и пациентът да се проследи и лекува подходящо. Решението за трансфузия на тромбоцити трябва да се основава на клинична оценка според индивидуалния случай. Няма данни за приложение на INTEGRILIN при пациенти с предшестваща тромбоцитопения, предизвикана от парентерални GP IIb/IIIa инхибитори, поради което за тези пациенти е необходимо строго наблюдение, както е посочено по-горе.



### **Приложение на хепарин**

Приложението на хепарин се препоръчва, освен в случаите когато съществува противопоказание за това (като анамнеза за тромбцитопения, свързана с приложение на хепарин).

Нестабилна стенокардия (НС)/Миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец: за пациенти с телесно тегло  $\geq 70$  kg се препоръчва прилагането на болус доза от 5000 единици, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия от 1000 единици/час. При пациенти с телесно тегло  $< 70$  kg се препоръчва прилагането на болус доза от 60 единици/kg, последвана от инфузия 12 единици/kg/час. Трябва да се проследява активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), за да се поддържат стойности между 50 и 70 секунди, тъй като над 70 секунди може да съществува повишен риск от кървене.

Ако при условия на НС/МИ без Q-зъбец трябва да се проведе ПКИ, трябва да се проследи активираното време на съсирване (ACT), за да се поддържат стойности между 300 и 350 секунди. В случай че стойностите на ACT надвишат 300, приложението на хепарин трябва да се спре и да не се прилага отново, докато ACT не падне под 300 секунди.

### **Мониторирание на лабораторните показатели**

Преди инфузия с INTEGRILIN се препоръчват следните лабораторни тестове, за да се установи наличието на предшестващи хемостатични аномалии: протромбиново време (PT) и aPTT, серумен креатинин, брой на тромбоцитите, хемоглобин и нива на хематокрита. Хемоглобинът, хематокритът и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват в рамките на 6 часа след започване на лечението и най-малко веднъж дневно след това, докато продължава терапията (или по-често, ако има данни за отчетено понижение). При понижаване на броя на тромбоцитите под  $100\ 000/\text{mm}^3$ , се изисква допълнително преброяване, за да се изключи псевдотромбцитопения. Приложението на нефракциониран хепарин трябва да се прекъсне. При пациенти, подложени на ПКИ, трябва да се измерва и ACT.

Пациентите трябва да се проследяват за кървене и да се лекуват при необходимост (вж. точка 4.9).

### **Имуногенност**

Имунен отговор или антитела срещу INTEGRILIN са наблюдавани при изолирани случаи при пациенти без предшестваща експозиция или в редки случаи при пациенти на повторна експозиция на INTEGRILIN. Съществува ограничен опит с повторно прилагане на INTEGRILIN. Не се очаква намален терапевтичен отговор при повторно лечение с INTEGRILIN.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

INTEGRILIN не показва повишен риск от сериозно или незначително кървене, свързан с едновременната употреба на варфарин и дипиридамол. При пациенти на лечение с INTEGRILIN и протромбиново време (PT)  $> 14,5$  секунди, приемащи едновременно варфарин, рискът от кървене не е бил повишен.

Данните за приложение на INTEGRILIN при пациенти, приемащи тромболитици, са ограничени. Не са получени утвърдителни доказателства, че INTEGRILIN повишава риска от сериозно или незначително кървене, свързано с тъканния плазминогенен активатор, при проучване както за ПКИ, така и за остър миокарден инфаркт. Въпреки това, има данни, че INTEGRILIN е повишил риска от кървене при приложение със стрептокиназа в проучване за остър миокарден инфаркт.

При проучване за остър миокарден инфаркт, включващо 181 пациента, INTEGRILIN (с режим на дозиране от болусна инжекция от 180 микрограма/kg, последвана от инфузия от до 2 микрограма/kg/min за до 72 часа) е приложен едновременно със стрептокиназа (1,5 милиона



единици за 60 минути). При най-високите проучени нива на инфузия (1,3 микрограма/kg/min и 2.0 микрограма/kg/min) INTEGRILIN е свързан с повишен брой на случаи на кървене и трансфузии в сравнение със самостоятелно приложение на стрептокиназа.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на INTEGRILIN при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. INTEGRILIN не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост.

Не е известно дали INTEGRILIN се екскретира в човешкото мляко или не. Препоръчва се прекъсване на кърменето за периода на лечение.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

INTEGRILIN е показан за употреба при хоспитализирани пациенти. Няма данни за пациенти, лекувани с INTEGRILIN извън болнично заведение.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти на лечение с INTEGRILIN, са свързани главно с кървене или ефекти от страна на сърдечно-съдовата система, които се срещат често при тази група пациенти.

В препоръчителната терапевтична доза, която е била приложена в изпитването PURSUIT, включващо почти 11 000 пациента, кървенето е най-често срещаното усложнение по време на лечение с INTEGRILIN. Приложението на INTEGRILIN е свързано с повишаване на случаите на сериозно и незначително кървене според класификацията по критериите на Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) study group.

##### Кървене

Незначително кървене е било много често усложнение ( $> 1/10$ ) при приложението на INTEGRILIN (13.1 % INTEGRILIN спрямо 7.6 % плацебо). Незначително кървене е дефинирано като спонтанна тежка хематурия, спонтанна хематемеза, наблюдавана кръвозагуба с понижаване на хемоглобина с повече от 3 g/dl, или с повече от 4 g/dl при липса на видимо кървене. Случаите на кървене са били по-чести при пациенти, приемащи едновременно хепарин, подложени на ПКИ и при повишаване на АСТ над 350 секунди (вж. точка 4.4, употреба на хепарин).

Сериозното кървене също е било много често ( $> 1/10$ ) и е докладвано по-често при пациенти на лечение с INTEGRILIN, в сравнение с плацебо - съответно 10.8 % спрямо 9.3 %. Сериозно кървене е дефинирано като вътречерепен кръвоизлив или понижаване на концентрацията на хемоглобина с повече от 5 g/dl (вж. таблица 1).

Често са наблюдавани случаи на тежко или животозастрашаващо кървене при приложение на INTEGRILIN ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 1,9 % спрямо 1,1 % с плацебо. Лечението с INTEGRILIN е повишило умерено необходимостта от кръвопреливане (11,8 % спрямо 9,3 % за плацебо).

В подгрупата на пациенти, подложени на ПКИ, често е наблюдавано сериозно кървене, като за пациентите на лечение с INTEGRILIN е било в 9,7 % спрямо 4,6 % за пациентите на лечение с плацебо.



### Други нежелани реакции

Като цяло, в същото изпитване сериозни нежелани реакции, различни от кървене, са докладвани в една и съща степен от пациентите на лечение с INTEGRILIN и тези на лечение с плацебо.

Често ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) докладвани нежелани реакции (наблюдавани при  $\geq 2\%$  във всички групи) в PURSUIT са били реакции, свързани с основно заболяване като предсърдно мъждене, хипотония, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечен блок и шок.

В Таблица 1 по-долу са посочени нежеланите реакции, докладвани в рамките на 30 дни след започване на лечение с INTEGRILIN в PURSUIT. На пациентите с НС/МИ без Q зъбец [изпитване PURSUIT] са приложени IV болус от 180 микрограма/kg, последван от продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min за до 72 часа (96 часа при провеждане на ПКИ).

Таблица 1. Докладвани нежелани събития в PURSUIT за 30 дни*		
Много чести ( $> 1/10$ ), чести ( $> 1/100$ , $< 1/10$ ), нечести ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ ), редки ( $> 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ )		
Нежелано събитие	Плацебо (N=4696)	Ептифибатид (N=4679)
<b>Голям кръвоизлив</b> много чести	9,3 %	10,8 %
<u>Тип или локализация на голям кръвоизлив</u>		
Достъп до феморалната артерия	1,3	2,7
Свързан с CABG	6,7	6,5
Генитоуринарен	0,3	0,8
Гастроинтестинален	0,4	1,5
Ретроперитонеален	0,04	0,2
Перорален/Орофарингеален	0,2	1,6
Понижаване на хемоглобин/хематокрит	1,5	1,4
Интракраниален	0,06	0,1
<b>Малък кръвоизлив</b> много чести	7,6 %	13,1 %
<u>Тип или локализация на малък кръвоизлив</u>		
Достъп до феморалната артерия	1,3	3,3
Свързан с CABG	2,7	2,8
Генитоуринарен	1,6	3,9
Гастроинтестинален	0,8	2,8
Перорален/Орофарингеален	0,3	3,0
Понижаване на хемоглобин/хематокрит	1,4	1,4
<b>Други, несвързани с кръвоизлив нежелани събития</b>	18,7 %	19,0 %
<i>Сърдечни нарушения</i> чести		
Предсърдно мъждене	6,4	6,3



Застойна сърдечна недостатъчност	5,5	5,1
Сърдечен блок	2,7	2,3
Предсърдно-камерен блок	1,3	1,5
Камерно мъждене	1,4	1,3
Камерна тахикардия	1,1	1,1
<i>Съдови нарушения</i>		
чести		
Хипотония	6,2	6,9
Шок	2,5	2,6
Флебит	1,5	1,4
<i>Нарушения на кръвоносната и лимфна системи</i>		
нечести		
Тромбоцитопения	< 0,1	0,2
<i>Нарушения на нервната система</i>		
нечести		
Мозъчна исхемия	0,5	0,4

\*Не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции

Таблица 2 (по-долу) представя случаите на кървене според критериите на TIMI и според инвазивните сърдечни процедури в изпитването PURSUIT.

<b>Таблица 2. Кръвоизливи (по TIMI критерии) по процедури в изпитването PURSUIT</b>				
	<b>Големи</b>		<b>Малки</b>	
	<b>Плацебо n (%)</b>	<b>Епitifибатид n (%)</b>	<b>Плацебо n (%)</b>	<b>Епitifибатид n (%)</b>
<b>Пациенти</b>	<b>4577</b>	<b>4604</b>	<b>4577</b>	<b>4604</b>
Общ брой на случаи с кръвоизливи	425 (9,3 %)	498 (10,8 %)	347 (7,6 %)	604 (13,1 %)
Разделяне по процедури:				
CABG	375 (8.2 %)	377 (8.2 %)	157 (3.4 %)	156 (3.4 %)
Ангиопластика без CABG	27 (0.6 %)	64 (1.4 %)	102 (2.2 %)	197 (4.3 %)
Ангиография без ангиопластика или CABG	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, за които е било възможно класифициране по TIMI.				

Най-честите усложнения с кървене са били свързани със сърдечни инвазивни процедури (CABG-свързани или на мястото на достъп към феморалната артерия). При по-голяма част от пациентите в изпитването PURSUIT, които не са били подложени на CABG в рамките на 30 дни от включване в изпитването, не е съобщаван често тежък кръвоизлив



В таблица 3 са посочени нежеланите събития, докладвани в изпитването ESPRIT.

<b>Таблица 3. Докладвани нежелани събития в ESPRIT *</b>		
Много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1000), много редки (< 1/10 000)		
Нежелано събитие	Плацебо (N=1024)	INTEGRILIN (N=1040)
<b>Голям кръвоизлив чести</b>	<b>(4) 0,4 %</b>	<b>(13) 1,3 %</b>
<u>Тип или локализация на голям кръвоизлив</u>		
Достъп до феморалната артерия	0,1	0,8
Генитоуринарен	0,0	0,1
Ретроперитонеален	0,0	0,3
Интракраниален	0,1	0,2
Хематемеза	0,0	0,1
Хематурия	0,0	0,1
Други	0,2	0,4
<b>Малък кръвоизлив чести</b>	<b>(18) 1,8 %</b>	<b>(29) 2,8 %</b>
<u>Тип или локализация на малък кръвоизлив</u>		
Достъп до феморалната артерия	0,9	1,0
Гастроинтестинален	0,2	0,1
Хематемеза	0,4	0,6
Хематурия	0,9	1,4
Други	0,2	0,5
<b>Други, несвързани с кръвоизлив нежелани събития чести</b>	<b>(35) 3,4 %</b>	<b>(34) 3,3 %</b>
<u>Сърдечни нарушения нечести</u>		
Предсърдно мъждене	0,3	0,3
Сърдечна недостатъчност	0,5	0,0
Сърдечен блок	0,4	0,3
Предсърдно-камерен блок	0,1	0,0
Камерно мъждене	0,0	0,1
Камерна тахикардия	0,1	0,1
<u>Съдови нарушения</u>		
Хипотония	0,2	0,0
<u>Нарушения на кръвоносната и лимфна системи нечести</u>		
Тромбоцитопения	0,0	0,2
<u>Нарушения на нервната система нечести</u>		
Мозъчна исхемия	0,1	0,2

\* Не е установена причинно-следствената връзка за всички нежелани реакции. Случаите на кръвене са докладвани до 48-мия час, а останалите нежелани реакции до 30-тия ден.





### Постмаркетингов опит:

#### **Нарушения на кръвоносната и лимфна системи**

*Много редки:* фатален кръвоизлив (по-голяма част от случаите са включвали нарушения на централната и периферна нервни система: мозъчни или вътречерепни кръвоизливи); белодробен кръвоизлив; остра дълбока тромоцитопения; хематом, анемия.

#### **Нарушения на имунната система**

*Много редки:* анафилактични реакции.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*Много редки:* обрив, нарушения на мястото на приложение като уртикария.

#### **Лабораторни показатели**

Промените по време на лечение с INTEGRILIN са резултат от известното му фармакологично действие, т.е. инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Поради тази причина промените в лабораторните показатели, свързани с кръвене (напр. време на кръвене) са чести и очаквани. Не са наблюдавани явни разлики между пациентите, лекувани с INTEGRILIN, и групата на плацебо по отношение на показателите за чернодробната функция (АЛАТ, АСАТ, билирубин, алкална фосфатаза) или за бъбречната функция (серумен креатинин, азот от уреа в кръвта).

### **4.9 Предозиране**

Опитът с предозиране на INTEGRILIN при хора е изключително ограничен. Няма данни за тежки нежелани реакции, свързани със случайното приложение на високи болусни дози, бърза инфузия, докладвана като предозиране, или големи кумулативни дози. В изпитването PURSUIT 9 пациента са получили болусни и/или инфузионни дози по-високи от два пъти определените в протокола, или са определени от изследователя като получили по-високи дози. При никой от тези пациенти не е наблюдавано прекомерно кръвене, въпреки че при един от пациентите, подложен на CABG операция, е докладвано умерено кръвене. По-специално, при никой от пациентите не е наблюдавано интракраниално кръвене.

Потенциално предозирането на INTEGRILIN може да причини кръвене. Поради краткия му полуживот и бързия клирънс, действието на INTEGRILIN може бързо да бъде прекратено чрез спиране на инфузията. Поради това, въпреки че INTEGRILIN може да бъде диализиран, не е вероятно да се наложи провеждането на диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антитромботично средство (инхибитор на агрегацията на тромбоцитите, изключващ хепарин), АТС код: B01A C16

Епitifибатид, синтетичен цикличен хептапептид, съдържащ шест аминокиселини, включително един цистеинамид и един меркаптопропионил (дезаминоцистеинил) остатък, е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите и принадлежи към класа на RGD (аргинин-глицин-аспартат) миметиците.

Епitifибатид инхибира обратимо агрегацията на тромбоцитите чрез възпрепятстване на свързването на фибриноген, фактора на von Willebrand и други адхезивни лиганди към гликопротеиновите (GP) IIb/IIIa рецептори.



Ептифибатид инхибира агрегацията на тромбоцитите по зависим от дозата и концентрацията механизъм, което е показано при *ex vivo* агрегацията на тромбоцитите с използването на аденозин дифосфат (АДФ) и други агонисти за индуциране на тромбоцитната агрегация. Ефектът на ептифибатид се наблюдава незабавно след приложението на 180 микрограма/kg интравенозен болус. При продължаване на този режим с продължителна инфузия на 2,0 микрограма/kg/min резултатът е > 80 % инхибиране на предизвиканата от АДФ *ex vivo* агрегация на тромбоцитите, при физиологични концентрации на калция, при повече от 80 % от пациентите.

Инхибирането на тромбоцитите е било лесно обратимо с възвръщане на функцията на тромбоцитите към началното ниво (> 50 % агрегацията на тромбоцитите) 4 часа след прекъсване на продължителната инфузия на 2,0 микрограма/kg/min. Измерването на предизвиканата от АДФ тромбоцитна агрегация *ex vivo* при физиологични калциеви концентрации (с антикоагулант D-phenylalanyl-L-prolyl-L-arginine chloromethyl ketone [PPACK]) при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец, са показали зависимо от концентрацията инхибиране с IC<sub>50</sub> (50 % инхибиторна концентрация) на приблизително 550 ng/ml и с IC<sub>80</sub> (80 % инхибиторна концентрация) на приблизително 1100 ng/ml.

### Изпитване PURSUIT

Основното клинично изпитване за нестабилна стенокардия (НС)/ миокарден инфаркт (МИ) без Q-зъбец е PURSUIT. Това изпитване е проведено в 726 центъра, 27 дъжави, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, включващо 10 948 пациента с НС и МИ без Q-зъбец. Пациентите са били включвани само след преживяването на сърдечна исхемия в покой (≥ 10 минути) в рамките на последните 24 часа и са имали:

- Или промени в ST-сегмента: ST депресия > 0.5 mm за по-малко от 30 минути или трайна ST елевация > 0.5 mm, които не са налагали реперфузионна терапия или приложение на тромболитични средства, инверсия на T-вълната (> 1 mm),
- Или повишени СК-МВ.

Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо, или INTEGRILIN 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 2,0 микрограма/kg/min (180/2,0), или INTEGRILIN 180 микрограма/kg болус, последван от инфузия от 1.3 микрограма/kg/min (180/1,3).

Инфузията е продължена до изписване от болницата, до времето за поставяне на коронарен артериален (CABG) или до 72 часа, което се случи най-напред. При провеждане на ПКИ инфузията с INTEGRILIN е продължена за 24 часа след процедурата, което е осигурило продължителност на инфузията до 96 часа.

Групата със схема 180/1,3 е спряна при фазов анализ, както е посочено предварително в протокола, когато е установено, че при двете схеми на активно лечение има сходен брой на случаи на кръвене.

Пациентите са овладявани според обичайните стандарти на мястото на проучването. Поради това, честотата на провеждане на ангиография, ПКИ и CABG се различават в голяма степен в зависимост от мястото и от държавата. От пациентите в PURSUIT, 13 % са овладяни с ПКИ по време на инфузия с INTEGRILIN, като приблизително на 50 % от тях са поставени коронарни стентове; 87 % са овладяни медикаментозно (без ПКИ по време на инфузия с INTEGRILIN).

По-голяма част от пациентите са получавали ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно).

По преценка на лекаря е прилаган и нефракциониран хепарин интравенозно или подкожно, най-често под формата на интравенозен болус от 5000 единици, последван от продължителна инфузия от 1000 U/h. Препоръчана е целева стойност на aPTT от 50-70 секунди. Общо 1250 пациента са били подложени на ПКИ в рамките на 72 часа след рандомизацията, като при тях



е приложен интравенозно нефракциониран хепарин за поддържане на активираното време на съсърване (ACT) в границите от 300-350 секунди.

Първичният краен критерий на изпитването е поява на смъртни случаи, независимо от причината, или нов миокарден инфаркт (оценен от Clinical Events Committee) в рамките на 30 дни след рандомизацията. Компонентният МИ може да бъде определен като асимптоматичен с повишаване на ензимите СК-МВ или поява на нов Q-зъбец.

В сравнение с плацебо, INTEGRILIN, приложен по схемата 180/2,0, значително намалява броя на случаи от първичния краен критерий (таблица 4): това представлява около 15 избегнати смъртни случая на 1000 лекувани пациента:

Време	Плацебо	INTEGRILIN	p-стойност
30 дни	743/4,697 (15.8 %)	667/4,680 (14.3 %)	0.034 <sup>a</sup>

a:  $\chi$  квадратен тест на Pearson за разлика между плацебо и INTEGRILIN.

Резултатите от първичния краен критерий се дължат главно на развитието на миокарден инфаркт.

Намаляването на броя на смъртни случаи при пациенти, приемащи INTEGRILIN, е наблюдавано рано по време на лечението (в рамките на първите 72-96 часа) и това намаляване е задържано за 6 месеца без значителен ефект върху смъртността.

Пациентите, при които е най-вероятно лечението с INTEGRILIN да бъде от полза, са тези с висок риск от развитие на миокарден инфаркт през първите 3-4 дни след появата на остра стенокардия.

Според епидемиологичните данни по-високият брой на случаи със сърдечни проблеми е свързан с някои показатели като например:

- възраст
- повишена сърдечна честота или кръвно налягане
- постоянна или рецидивираща исхемична сърдечна болка
- регистрирани ЕКГ промени (главно патологични промени в ST-сегмента)
- повишени сърдечни ензими или маркери (напр. СК-МВ, тропонини) и
- сърдечна недостатъчност

#### Изпитване ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with INTEGRILIN Therapy – Засилено потискане на тромбоцитния рецептор IIb/IIIa при лечение с INTEGRILIN) е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване (n= 2064) при неспешна ПКИ с интракоронарен стент.

Всички пациенти са получавали установените стандартни грижи и са били рандомизирани да приемат плацебо или INTEGRILIN (2 болусни дози от 180 микрограма/kg и продължителна инфузия до изписване от болницата или за максимум от 18-24 часа).

Първият болус и инфузията са започнати едновременно и непосредствено преди ПКИ и са последвани от втори болус 10 минути след първия. Степента на инфузия е била



2,0 микрограма/kg/min за пациенти със серумен креатинин  $\leq$  175 микромола/l или  
1,0 микрограма/kg/min за серумен креатинин > 175 до 350 микромола/l.

В групата на INTEGRILIN в проучването почти всички пациенти са приемали аспирин (99,7 %), и 98,1 % са приемали тиенопиридин, (клопидогрел при 95,4 % и тиклопидин при 2,7 %). В деня на ПКИ, преди катетеризацията, 53,2 % са приели тиенопиридин (клопидогрел 52,7 %; тиклопидин 0,5 %) – главно под формата на натоварваща доза (300 mg или повече). Групата с плацебо е сравнима (аспирин 99,7 %, клопидогрел 95,9 %, тиклопидин 2,6 %).

При изпитването ESPRIT се прилага опростен режим на приложение на хепарин по време на ПКИ, който включва начален болус от 60 единици/kg, с целева стойност на АСТ от 200 - 300 секунди. Първичният краен критерий на изпитването са смъртен случай, миокарден инфаркт, спешна целева съдова ревакуларизация и остра антитромботична животоспасяваща терапия с GP IIb/IIIa инхибитор в рамките на 48 часа след рандомизацията.

МИ е идентифициран по основните СК-МВ лабораторни критерии. За поставяне на тази диагноза 24 часа след индексна ПКИ процедура трябва да се отчетат най-малко два пъти стойности на СК-МВ  $\geq$  3 x над горната граница на нормата; така не се изисква потвърждаване от СЕС. МИ може да се докладва и след решение на СЕС на базата на доклад на изследователя.

Анализът на първичния краен критерий [четворна комбинация от смърт, МИ, спешна целева съдова ревакуларизация и антитромботична животоспасяваща терапия до 48-мия час] е показал 37 % релативно и 3.9 % абсолютно намаление в групата на ептифибатид (6,6 % случая спрямо 10,5 %,  $p = 0.0015$ ). Резултатите от първичния краен критерий се дължат главно на развитието на ензимен миокарден инфаркт, идентифициран като ранно покачване на сърдечните ензими след ПКИ (80 от 92 МИ в плацебо групата спрямо 47 от 56 МИ в групата на ептифибатид). Клиничната значимост на такива ензимни МИ все още спорна.

Подобни резултати са получени и за двата вторични крайни критерия, оценени на 30-тия ден: смърт, МИ, спешна целева съдова ревакуларизация, както и за по-силната комбинация от смърт и МИ.

Намаляването на броя случаи от крайните критерии при пациенти, приемащи ептифибатид, е наблюдавано рано по време на лечението. След това, до края на първата година, не е наблюдавано повишаване на ползите от лечението.

#### **Удължаване на времето на кървене**

Приложението на INTEGRILIN чрез интравенозен болус и инфузия води до 5-кратно увеличаване на времето на кървене. Това повишаване е лесно обратимо при прекъсване на инфузията, като времето на кървене се връща към началните си стойности за приблизително 6 (2-8) часа. При самостоятелно приложение INTEGRILIN не проявява измерим ефект върху протромбиновото време (PT) или активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на ептифибатид е линейна и пропорционална на дозата за болусни дози в рамките на 90 до 250 микрограма/kg и скорост на инфузията 0,5 до 3,0 микрограма/kg/min. За инфузия от 2.0 микрограма/kg/min средната равновесна плазмена концентрация на ептифибатид варира от 1,5 до 2,2 микрограма/ml при пациенти с коронарно артериално заболяване. Плазмените концентрации се достигат бързо, когато инфузията се предшества от болус от 180 микрограма/kg. Степента на свързване на ептифибатид с плазмените протеини е около 25 %. В същата група пациенти, плазменият елиминационен полуживот е приблизително 2,5 часа, плазменият клирънс - 55 до 80 ml/kg/час и обемът на разпределение е приблизително 185 до 260 ml/kg. При здрави лица



бъбречната екскреция представлява около 50% от общия телесен клирънс, като приблизително 50 % от елиминираното вещество се екскретира непроменено.

Не са проведени официални изпитвания за взаимодействия на фармакокинетично ниво. Въпреки това, в популационно фармакокинетично проучване, не са получени данни за фармакокинетично взаимодействие между INTEGRILIN и следните едновременно прилагани лекарствени продукти: амлодипин, атенолол, атропин, каптоприл, цефазолин, диазепам, дигоксин, дилтиазем, дифенхидрамин, еналаприл, фентанил, фуросемид, хепарин, лидокаин, лизиноприл, метопролол, мидазолам, морфин, нитрати, нифедипин и варфарин.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания, проведени с ептифибатид, включват проучвания за единична и повтаряща се доза при плъхове, зайци и маймуни, репродуктивни проучвания при плъхове и зайци, *in vitro* и *in vivo* проучвания за генетична токсичност и проучвания за раздразнителност, свръхчувствителност и антигенност. Не са наблюдавани неочаквани токсични ефекти за средство с такъв фармакологичен профил и находките са били предсказуеми от клиничния опит, като основното нежелано събитие е било кървенето. Не е наблюдаван генотоксичен ефект при приложение на ептифибатид.

Тератологичните проучвания са проведени чрез продължителна интравенозна инфузия на ептифибатид при бременни плъхове в обща дневна доза от до 72 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност) и при бременни зайци в обща дневна доза от до 36 mg/kg/дневно (около 4 пъти препоръчителната максимална дневна доза при хора въз основа на телесната повърхност). Тези проучвания не са дали данни за нарушена фертилност или увреждане на плода от ептифибатид. Няма проведени репродуктивни проучвания при животински видове, при които ептифибатид показва сходна фармакологична активност с тази при хора. Поради тази причина, наличните проучвания не са подходящи за определяне на токсичността на ептифибатид върху репродуктивната функция (вж. точка 4.6).

Карциногенният потенциал на ептифибатид не е оценен в дългосрочни проучвания.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

- лимонената киселина, монохидрат
- натриев хидроксид
- вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

INTEGRILIN не е съвместим с фуросемид.

Няма данни за приложение на INTEGRILIN в комбинация с декстран.

При липса на проучвания за несъвместимости, INTEGRILIN не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.6.6.

### 6.3 Срок на годност

3 години



#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

#### 6.5 Данни за опаковката

Един флакон от 100 ml от стъкло тип I, затворен със запушалка от бутилова гума, запечатана с гофрирана алуминиева пломба.

#### 6.6 Указания за употреба и изхвърляне

Тестовите за физична и химична съвместимост показват, че INTEGRILIN може да се прилага през една интравенозна линия с atropine sulfate, dobutamine, heparin, lidocaine, meperidine, metoprolol, midazolam, morphine, nitroglycerin, тъканен плазминогенен активатор или vegaramil. INTEGRILIN е съвместим с 0.9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид и с Декстроза 5 % в Normosol R, при наличие или липса на калиев хлорид.

Преди употреба съдържанието на шишенцето трябва да се прегледа. Да не се използва при наличието на чужди частици или промяна на цвета. По време на приложение не е необходимо предпазване на разтвора на INTEGRILIN от светлина. Неизползваните количества след отваряне трябва да се изхвърлят.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Великобритания

### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20011092

### 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12 ноември 2001 г.

### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2006 г.

