

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Integrilin 0,75 mg/ml, roztwór do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Preparat Integrilin zawiera 0,75 mg eptyfibatydu/ml.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Integrilin jest przeznaczony do stosowania z kwasem acetylosalicylowym i niefrakcjonowaną heparyną.

Integrilin wskazany jest w zapobieganiu wystąpienia wczesnego zawału mięśnia sercowego u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q, z ostatnim epizodem bólu w klatce piersiowej, występującym w ciągu 24 godzin i zmianami w obrazie EKG i(lub) zwiększeniem aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego.

Leczenie preparatem Integrilin jest prawdopodobnie najbardziej korzystne u pacjentów, z dużym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego w ciągu 3-4 dni po wystąpieniu ostrych objawów dławicy piersiowej, w tym np. u pacjentów, którzy prawdopodobnie zostaną poddani wczesnej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - PTCA) (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych, przez lekarzy specjalistów, posiadających doświadczenie w postępowaniu w ostrych stanach wieńcowych.

Integrilin roztwór do infuzji musi być stosowany w połączeniu z preparatem Integrilin roztwór do wstrzykiwań.

**Dorośli (≥ 18 lat) z objawami niestabilnej dławicy piersiowej lub zawałem serca bez załamka Q:** Zalecaną dawką jest dożylny bolus 180 mikrogramów/kg mc., który należy podać jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, a następnie ciągła infuzja 2,0 mikrogramów/kg mc./min trwająca do 72 godzin, do czasu rozpoczęcia zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub do czasu wypisania ze szpitala (zależnie od tego co nastąpi pierwsze). Jeśli podczas podawania preparatu Integrilin wykonywana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), infuzję należy kontynuować przez 20-24 godziny po zakończeniu PCI; całkowity czas leczenia wynosi wówczas maksymalnie 96 godzin.

Zabieg chirurgiczny w trybie pilnym lub przyspieszonym

Jeśli podczas leczenia preparatem Integrilin, pacjent wymaga natychmiastowego lub pilnego wykonania zabiegu kardiochirurgicznego, należy natychmiast przerwać infuzję. Jeśli pacjent wymaga zabiegu chirurgicznego w trybie przyspieszonym, należy przerwać infuzję preparatu Integrilin w odpowiednim czasie, pozwalającym na powrót prawidłowej czynności płytek krwi.

### **Zaburzenie czynności wątroby**

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest bardzo ograniczone. Należy ostrożnie podawać pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, u których mogą występować zaburzenia krzepnięcia (patrz punkt 4.3, czas protrombinowy).

### **Zaburzenie czynności nerek**

Pacjentom z niestabilną dławicą piersiową/ zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (ang. UA/NQMI - Unstable Angina and non-Q-wave Myocardial Infarction), którzy mogą wymagać lub nie, przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) preparat Integrilin można podawać w dawkach standardowych w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy 175 - 350 mikromoli/l). Doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.

### **Stosowanie u dzieci**

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Preparatu Integrilin nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, obfite krwawienie z układu moczowo-płciowego lub występowanie innych, czynnych nieprawidłowych krwawień w ciągu 30 dni poprzedzających leczenie;
- udar przeżyty w ciągu ostatnich 30 dni lub udar krwotoczny w wywiadzie;
- schorzenia wewnątrzczaszkowe w wywiadzie (nowotwory, wady rozwojowe tętniczo-żylnie, tętniak);
- przeżyty w ciągu ostatnich 6 tygodni duży zabieg chirurgiczny lub ciężki uraz;
- skaza krwotoczna w wywiadzie;
- trombocytopenia ( $< 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>);
- czas protrombinowy 1,2-krotnie większy od wartości prawidłowych lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*International Normalized Ratio* – INR)  $\geq 2,0$ ;
- ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe  $> 200$  mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe  $> 110$  mm Hg pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego);
- klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min lub ciężka niewydolność nerek;
- zaburzenie czynności wątroby znaczące klinicznie;
- jednoczesne stosowanie lub planowane podanie parenteralne innego inhibitora GP IIb/IIIa;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### **Krwawienie**

Integrilin jest lekiem przeciwzakrzepowym działającym przez hamowanie agregacji płytek krwi. Z tego powodu podczas leczenia pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują oznaki krwawienia (patrz punkt 4.8). U kobiet, osób w podeszłym wieku i pacjentów z małą masą ciała może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Należy ściśle kontrolować tych pacjentów czy nie występuje u nich krwawienie.

Krwawienie występuje najczęściej w miejscu dostępu do tętnicy u pacjentów poddawanych przezskórnej plastyce tętnic. Trzeba uważnie kontrolować wszystkie potencjalne miejsca wystąpienia krwawienia, jak miejsca wprowadzenia cewnika, miejsca wkłucia do żyły lub tętnicy, nacięcia oraz przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy. Trzeba także uważnie kontrolować inne potencjalne miejsca krwawienia, takie jak ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz przestrzeń pozaotrzewnową.

Ze względu na hamowanie przez preparat Integrilin agregacji płytek krwi, należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie inne leki wpływające na hemostazę, w tym tyklopidynę, klopidoogrel,

leki trombolityczne, doustne leki przeciwzakrzepowe, roztwory dekstranu (patrz punkt 6.2), adenozyne, sulfipirazon, prostacyklinę, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub dypirydamol (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia ze stosowaniem preparatu Integrilin i drobnocząsteczkowych heparyn.

Doświadczenia dotyczące stosowania preparatu Integrilin u pacjentów, u których wskazane jest leczenie trombolityczne (np. pełnościenny zawał mięśnia sercowego z nowym patologicznym załamkiem Q lub z uniesieniem odcinka ST, bądź blokiem lewej odnogi pęczka Hisa w zapisie EKG) są ograniczone. Z tego względu nie zaleca się stosowania preparatu Integrilin w tych przypadkach.

Infuzję preparatu Integrilin należy natychmiast przerwać, jeśli zaistnieją okoliczności wymagające zastosowania leczenia trombolitycznego lub, gdy pacjenta należy poddać pilnemu zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) bądź kontrapulsacji wewnątrzortalnej.

W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia, którego nie można opanować za pomocą ucisku, należy natychmiast przerwać infuzję preparatu Integrilin oraz podawanej równocześnie niefrakcjonowanej heparyny.

### **Zabiegi dotyczące tętnic**

Podczas leczenia eptyfibatydem występuje istotne zwiększenie częstości krwawień, szczególnie w miejscu wprowadzenia koszulki cewnika do tętnicy udowej. Należy zachować ostrożność, aby nakłuć jedynie przednią ścianę tętnicy udowej. Koszulki można usunąć, gdy wskaźniki krzepnięcia krwi wrócą do wartości prawidłowych (np. aktywowany czas krzepnięcia (ACT) wynosi mniej niż 180 sekund, zwykle 2-6 godzin po przerwaniu podawania heparyny). Po usunięciu koszulki należy ściśle kontrolować hemostazę.

### **Trombocytopenia**

Integrilin hamuje agregację płytek krwi, nie mając prawdopodobnie wpływu na żywotność płytek krwi. W badaniach klinicznych trombocytopenia występowała rzadko z podobną częstością u pacjentów otrzymujących preparat Integrilin lub placebo. Po podaniu preparatu Integrilin obserwowano trombocytopenię w tym ostrą, głęboką trombocytopenię (patrz punkt 4.8). Liczbę płytek należy oznaczać przed leczeniem, w czasie trwającego 6 godzin podania, a następnie przynajmniej jeden raz na dobę podczas leczenia oraz natychmiast jeśli wystąpią objawy kliniczne mogące wskazywać na ryzyko wystąpienia niespodziewanych krwawień. W przypadku potwierdzenia zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  należy przerwać podawanie preparatu Integrilin i niefrakcjonowanej heparyny oraz kontrolować pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Decyzję o podaniu koncentratu płytek krwi należy podjąć, biorąc pod uwagę stan kliniczny danego pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania preparatu Integrilin u pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia związana ze stosowaniem innych podawanych parenteralnie inhibitorów GP IIb/IIIa. Z tego względu konieczne jest ściśle kontrolowanie tej grupy pacjentów, tak jak podano powyżej.

### **Podawanie heparyny**

Zaleca się podawanie heparyny, o ile nie jest przeciwwskazane (np. związana ze stosowaniem heparyny trombocytopenia w wywiadzie).

Niestabilna dławica piersiowa (UA) / Zawał mięśnia sercowego bez załamka Q (NQMI): U pacjentów z masą ciała  $\geq 70$  kg zalecane jest podanie w bolusie 5000 jednostek, a następnie stosowanie infuzji dożylniej 1000 jednostek/h. W przypadku pacjentów z masą ciała  $< 70$  kg zalecane jest podanie w bolusie 60 jednostek/kg mc., a następnie stosowanie infuzji 12 jednostek/kg mc./h. Należy monitorować aktywowany czas trombolastyny częściowej (APTT), w celu utrzymania jego wartości w granicach 50-70 sekund. Wartości powyżej 70 sekund mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Jeśli ma być wykonana przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) u pacjentów z rozpoznaną niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (UA/NQMI): należy monitorować aktywowany czas krzepnięcia (ACT), którego wartości należy utrzymywać w granicach 300-

350 sekund. Należy przerwać podawanie heparyny, jeśli wartość ACT jest większa niż 300 sekund. Nie wolno podawać heparyny do czasu zmniejszenia wartości ACT poniżej 300 sekund.

#### **Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych**

Przed wykonaniem infuzji preparatu Integrilin zaleca się wykonanie następujących badań laboratoryjnych w celu wykrycia zaburzeń krzepnięcia: oznaczenie czasu protrombinowego (PT), aktywowanego czasu tromboplastyny częściowej (APTT), stężenia kreatyniny w surowicy, liczby płytek krwi, wartości hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny. Stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi należy także kontrolować w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej jeden raz w ciągu doby w czasie dalszego leczenia (lub częściej, jeśli wystąpi zmniejszenie tych wartości). Jeśli liczba płytek zmniejsza się poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$ , konieczne jest dalsze oznaczanie liczby płytek krwi w celu wykluczenia rzekomej trombocytopenii. Należy zaprzestać podawania niefrakcjonowanej heparyny. U pacjentów poddawanych PCI należy oznaczyć także ACT.

Pacjenci muszą być kontrolowani pod kątem występowania krwawień i leczenia, jeśli wystąpi taka konieczność (patrz punkt 4.9).

#### **Immunogenność**

W pojedynczych przypadkach u pacjentów wcześniej nie leczonych i w rzadkich przypadkach u pacjentów, którym ponownie podano preparat Integrilin stwierdzono odpowiedź immunologiczną oraz przeciwciała przeciw preparatowi Integrilin. Doświadczenia dotyczące ponownego podawania preparatu Integrilin są ograniczone. Podczas kolejnego podania preparatu Integrilin nie należy spodziewać się zmniejszenia odpowiedzi terapeutycznej.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Preparat Integrilin nie zwiększał ryzyka wystąpienia dużych i małych krwawień podczas równoczesnego stosowania z warfaryną i dypirydamolem. U pacjentów leczonych preparatem Integrilin, u których czas protrombinowy (PT)  $> 14,5$  sekund i przyjmujących jednocześnie warfarynę, nie zwiększało się ryzyko krwawienia.

Dane dotyczące stosowania preparatu Integrilin u pacjentów leczonych lekami trombolitycznymi są ograniczone. Brak jest przekonujących dowodów, że preparat Integrilin zwiększa ryzyko wystąpienia dużych i małych krwawień związanych ze stosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu, zarówno w badaniach dotyczących PCI jak i ostrego zawału mięśnia sercowego. Jednakże, w badaniach dotyczących ostrego zawału mięśnia sercowego, preparat Integrilin zwiększał ryzyko krwawienia, gdy był podawany jednocześnie ze streptokinazą.

W badaniu ostrego zawału mięśnia sercowego, do którego włączono 181 pacjentów, preparat Integrilin (bolus w dawce do 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja w dawce do 2 mikrogramów/kg mc./min maksymalnie przez 72 godziny) podawany był równocześnie ze streptokinazą (1,5 miliona jednostek w ciągu ponad 60 minut). Największe badane szybkości infuzji (1,3 mikrograma/kg mc./min i 2,0 mikrogramy/kg mc./min) preparatu Integrilin związane były ze zwiększeniem ilości przypadków krwawień i przetoczeń, w porównaniu do częstości obserwowanej po zastosowaniu samej streptokinazy.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Integrilin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Integrilin nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Brak jest danych dotyczących przenikania preparatu Integrilin do mleka kobiecego. Zaleca się przerwanie karmienia piersią w okresie stosowania preparatu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Integrilin przeznaczony jest do stosowania u pacjentów hospitalizowanych. Brak jest danych dotyczących pacjentów otrzymujących preparat poza szpitalem.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Większość działań niepożądanych, obserwowanych u pacjentów leczonych preparatem Integrilin, związana była z krwawieniem lub incydentami sercowo-naczyniowymi, które są częstsze w tej populacji pacjentów.

W badaniu PURSUIT, obejmującym blisko 11 000 pacjentów, po podaniu zalecanej dawki, krwawienie było najczęstszym powikłaniem, występującym w czasie leczenia preparatem Integrilin. Podawanie preparatu Integrilin związane jest ze zwiększeniem częstości małych i dużych krwawień, zgodnie z klasyfikacją przyjętą w badaniu Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

##### **Krwawienie**

Małe krwawienie było bardzo częstym ( $> 1/10$ ) powikłaniem w czasie leczenia preparatem Integrilin (13,1 % w grupie leczonej preparatem Integrilin w stosunku do 7,6 % w grupie placebo). Małe krwawienie zostało zdefiniowane jako samoistny makroskopowy krwimocz, samoistne krwawe wymioty, stwierdzona utrata krwi ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl lub ponad 4 g/dl w przypadku braku widocznych miejsc krwawienia. Epizody krwawienia były częstsze u pacjentów otrzymujących równocześnie heparynę, podczas wykonywania PCI, gdy wartość ACT była większa niż 350 sekund (patrz punkt 4.4, stosowanie heparyny).

Duże krwawienie występowało także bardzo często ( $> 1/10$ ) i było obserwowane częściej u pacjentów otrzymujących preparat Integrilin niż placebo, tj. odpowiednio 10,8 % w stosunku do 9,3 %. Duże krwawienie definiowane było jako krwotok wewnątrzczaszkowy lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 5 g/dl (patrz tabela 1).

Często występowały ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ciężkie lub zagrażające życiu epizody krwawienia; w grupie otrzymującej preparat Integrilin 1,9 % w stosunku do 1,1 % w grupie placebo. Leczenie preparatem Integrilin wiązało się z niewielkim zwiększeniem częstości występowania konieczności przeprowadzenia transfuzji (11,8 % w stosunku do 9,3 % w grupie placebo).

W podgrupie pacjentów poddawanych PCI, duże krwawienie obserwowano często, u 9,7 % pacjentów leczonych preparat Integrilin w stosunku do 4,6 % otrzymujących placebo.

##### **Inne działania niepożądane**

Ogólnie, w tym samym badaniu, duże, nie związane z krwawieniem zdarzenia niepożądane występowały z taką samą częstością w grupie pacjentów otrzymujących preparat Integrilin lub placebo.

W badaniu PURSUIT, często ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi  $\geq 2$  % we wszystkich grupach) były zdarzenia związane z chorobą zasadniczą, jak np. migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca i wstrząs.

Zdarzenia niepożądane stwierdzone w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia preparatem Integrilin w badaniu PURSUIT, przedstawiono poniżej w Tabeli 1. Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (NQMI) [badanie PURSUIT] otrzymywali bolus iv. 180 mikrogramów/kg mc., a następnie ciągłą infuzję 2,0 mikrogramy/kg mc./min do 72 godzin (96 godzin w przypadku wykonania PCI).

<b>Tabela 1. Zdarzenia niepożądane w badaniu PURSUIT obserwowane w ciągu 30 dni*</b>		
Bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100), rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000)		
Zdarzenia niepożądane	Placebo (N=4696)	Eptyfibatyd (N=4679)
<b>Duże krwawienie</b> bardzo często	9,3 %	10,8 %
<u>Rodzaj lub lokalizacja dużego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	1,3	2,7
Związane z CABG	6,7	6,5
Układ moczowo-płciowy	0,3	0,8
Przewód pokarmowy	0,4	1,5
Krwawienie pozaożarowe	0,04	0,2
Jama ustna/nosowo-gardłowa	0,2	1,6
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny/ wartości hematokrytu	1,5	1,4
Wewnątrzczaszkowe	0,06	0,1
<b>Małe krwawienie</b> bardzo często	7,6 %	13,1 %
<u>Rodzaj lub lokalizacja małego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	1,3	3,3
Związane z CABG	2,7	2,8
Układ moczowo-płciowy	1,6	3,9
Przewód pokarmowy	0,8	2,8
Jama ustna/nosowo-gardłowa	0,3	3,0
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny/ wartości hematokrytu	1,4	1,4
<b>Inne zdarzenia niepożądane, nie związane z krwawieniem</b>	18,7 %	19,0 %
<i>Zaburzenia serca</i> często		
Migotanie przedsionków	6,4	6,3
Zastoinowa niewydolność serca	5,5	5,1
Zatrzymanie akcji serca	2,7	2,3
Blok przedsionkowo-komorowy	1,3	1,5
Migotanie komór	1,4	1,3
Częstoskurcz komorowy	1,1	1,1
<i>Zaburzenia naczyń</i> często		
Niedociśnienie tętnicze	6,2	6,9
Wstrząs	2,5	2,6
Zapalenie żył	1,5	1,4
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> niezbyt często		
Trombocytopenia	< 0,1	0,2
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> niezbyt często		
Niedokrwienie mózgu	0,5	0,4

\*Nie wykazano związku przyczynowego dla wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 2 (poniżej) przedstawia częstość krwawień według kryteriów TIMI oraz według inwazyjnych zabiegów kardiologicznych w badaniu PURSUIT.

<b>Tabela 2. Krwawienie (kryteria TIMI) związane z zabiegiem w badaniu PURSUIT</b>				
	<b>Duże</b>		<b>Małe</b>	
	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Eptyfibatyd n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Eptyfibatyd n (%)</b>
<b>Pacjenci</b>	<b>4577</b>	<b>4604</b>	<b>4577</b>	<b>4604</b>
Ogólna częstość krwawień	425 (9,3 %)	498 (10,8 %)	347 (7,6 %)	604 (13,1 %)
Powikłania związane z zabiegiem:				
CABG	375 (8,2 %)	377 (8,2 %)	157 (3,4 %)	156 (3,4 %)
Angioplastyka bez CABG	27 (0,6 %)	64 (1,4 %)	102 (2,2 %)	197 (4,3 %)
Angiografia bez angioplastyki lub CABG	11 (0,2 %)	29 (0,6 %)	36 (0,8 %)	102 (2,2 %)
Wyłączne leczenie farmakologiczne	12 (0,3 %)	28 (0,6 %)	52 (1,1 %)	149 (3,2 %)
Procent odnoszący się do całkowitej liczby pacjentów zakwalifikowanych według TIMI				

Najczęściej występujące powikłania krwawień, związane były z inwazyjnymi zabiegami kardiologicznymi (związane z CABG lub miejscem dostępu do tętnicy udowej). W badaniu PURSUIT, u większości pacjentów, którzy w ciągu 30 dni od włączenia nie byli poddani CABG, duże krwawienia występowały rzadko.



Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu ESPRIT wymienione są w Tabeli 3.

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu ESPRIT *		
Bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100), rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000)		
Zdarzenia niepożądane	Placebo (N=1024)	Integrilin (N=1040)
<b>Duże krwawienie</b> często	<b>(4) 0,4 %</b>	<b>(13) 1,3 %</b>
<u>Rodzaj lub lokalizacja dużego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	0,1	0,8
Układ moczowo-płciowy	0,0	0,1
Krwawienie pozaotrzewnowe	0,0	0,3
Wewnątrzczaszkowe	0,1	0,2
Wymioty krwawe	0,0	0,1
Krwiomocz	0,0	0,1
Inne	0,2	0,4
<b>Małe krwawienie</b> często	<b>(18) 1,8 %</b>	<b>(29) 2,8 %</b>
<u>Rodzaj lub lokalizacja małego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	0,9	1,0
Przewód pokarmowy	0,2	0,1
Wymioty krwawe	0,4	0,6
Krwiomocz	0,9	1,4
Inne	0,2	0,5
<b>Inne zdarzenia niepożądane, nie związane z krwawieniem</b> często	<b>(35) 3,4 %</b>	<b>(34) 3,3 %</b>
<i>Zaburzenia serca</i> niezbyt często		
Migotanie przedsionków	0,3	0,3
Niewydolność serca	0,5	0,0
Zatrzymanie akcji serca	0,4	0,3
Blok przedsionkowo-komorowy	0,1	0,0
Migotanie komór	0,0	0,1
Częstoskurcz komorowy	0,1	0,1
<i>Zaburzenia naczyń</i>		
Niedociśnienie tętnicze	0,2	0,0
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> niezbyt często		
Trombocytopenia	0,0	0,2
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> niezbyt często		
Niedokrwienie mózgu	0,1	0,2

\*Nie wykazano związku przyczynowego dla wszystkich zdarzeń niepożądanych. Przypadki krwawienia zgłaszano w ciągu 48 godzin, a powikłania niekrwotoczne zgłaszano w ciągu 30 dni.

**Doniesienia po wprowadzeniu do obrotu:**

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo rzadko:* krwawienia prowadzące do zgonu (w większości dotyczące zaburzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego: krwotoki domózgowe i wewnątrzczaszkowe); ostra głęboka trombocytopenia, krwiak, niedokrwistość.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Bardzo rzadko:* reakcje anafilaktyczne.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Bardzo rzadko:* wysypka, stany w miejscu podania, takie jak pokrzywka.

### **Wyniki badań laboratoryjnych**

Zmiany parametrów laboratoryjnych, podczas leczenia preparatem Integrilin wynikały z jego działania farmakologicznego tj. hamowania agregacji płytek krwi. W związku z tym, zmiany parametrów laboratoryjnych, związanych z krwawieniem (np. czasu krwawienia) były częste i spodziewane. Między pacjentami leczonymi preparatem Integrilin i otrzymującymi placebo nie stwierdzono widocznych różnic w wartościach parametrów charakteryzujących czynność wątroby (aktywność AspAT, aktywność AlAT, stężenie bilirubiny, aktywności fosfatazy zasadowej) lub czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi).

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania preparatu Integrilin u ludzi są bardzo ograniczone. Nie stwierdzono objawów ciężkich działań niepożądanych, związanych z przypadkowym podaniem dużych dawek w postaci bolusa, szybkiej infuzji określonej jako przedawkowanie, bądź podaniem zbyt dużej dawki całkowitej. W badaniu PURSUIT uczestniczyło 9 pacjentów, którzy otrzymali bolus i(lub) infuzję w dawkach ponad dwa razy większych od określonych w protokole lub zostali zakwalifikowani przez prowadzącego badanie jako osoby, u których nastąpiło przedawkowanie. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło masywne krwawienie, jednakże u jednego pacjenta, który został poddany zabiegowi CABG, stwierdzono umiarkowane krwawienie. Charakterystyczne jest, że u żadnego pacjenta nie wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Potencjalnie, przedawkowanie preparatu Integrilin może wywoływać krwawienia. Ze względu na krótki okres półtrwania i duży klirens, działanie preparatu Integrilin może być szybko przerwane przez zaprzestanie infuzji. Zatem, chociaż preparat Integrilin można usunąć za pomocą hemodializy, konieczność wykonania hemodializy jest mało prawdopodobna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe (leki hamujące agregację płytek krwi z wyjątkiem heparyny), kod ATC: B01A C16

Eptyfibatyd, syntetyczny, cykliczny heptapeptyd zawierający 6 aminokwasów, w tym jeden amid cysteiny i jedną resztę merkaptopropionylową (deamino-cysteinyłową) jest inhibitorem agregacji płytek, należącym do klasy RGD (arginina-glicyna-asparaginian)-mimetyków.

Eptyfibatyd odwracalnie hamuje agregację płytek krwi, zapobiegając łączeniu się fibrynogenu, czynnika von Willebranda i innych cząsteczek adhezyjnych do receptorów glikoproteinowych (GP)IIb/IIIa.

Eptyfibatyd hamuje agregację płytek krwi w sposób zależny od dawki i stężenia, co wykazano w badaniu *ex vivo*, w którym do indukowania agregacji płytek krwi zastosowano dwufosforan adenozyliny (ADP) oraz innych agonistów indukujących agregację płytek krwi. Działania eptyfibatydu obserwuje się natychmiast po dożylnym podaniu dawki 180 mikrogramów/kg mc. w postaci bolusa. Jeśli następnie poda się dawkę 2,0 mikrogramy/kg mc./min w infuzji ciągłej to, przy fizjologicznych

stężeniach wapnia, u ponad 80 % pacjentów uzyska się zahamowanie o ponad 80% agregacji płytek krwi *ex vivo*, indukowanej ADP.

Zahamowanie czynności płytek krwi było łatwo odwracalne. Czynność płytek krwi powraca do wartości początkowych (> 50 % agregacji płytek) w ciągu 4 godzin po przerwaniu ciągłej infuzji 2,0 mikrogramów/kg mc./min. Pomiary agregacji płytek krwi *ex vivo*, indukowanej ADP, przy fizjologicznych stężeniach wapnia (lek przeciwzakrzepowy - chlorometryloketon D-feniloalanylo-L-prolilo-L-argininy [PPACK] ) u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez załamka Q, wykazały zależne od stężenia zahamowanie agregacji o wartości IC<sub>50</sub> (stężenie powodujące 50 % zahamowanie) wynoszącej około 550 ng/ml i wartości IC<sub>80</sub> (stężenie powodujące 80 % zahamowanie) wynoszącej około 1100 ng/ml.

### **Badanie PURSUIT**

Badanie PURSUIT było badaniem zasadniczym w niestabilnej dławicy piersiowej (UA)/zawałe serca bez załamka Q (NQMI). Było to badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo, wykonane w 726 ośrodkach w 27 krajach, z udziałem 10 948 pacjentów z UA lub NQMI. Pacjenci byli włączani do badania tylko wtedy, jeśli w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiło u nich niedokrwienie mięśnia sercowego w spoczynku ( $\geq 10$  minut) oraz wystąpiły:

- albo zmiany odcinka ST: obniżenie odcinka ST > 0,5 mm przez mniej niż 30 minut lub utrwalone uniesienie odcinka ST > 0,5 mm, nie wymagające leczenia reperfuzyjnego lub leków trombolitycznych, odwrócenie załamka T (> 1 mm),
- albo zwiększenie aktywności CK-MB.

Pacjentów wybrano losowo do grupy placebo, bolus preparatu Integrilin 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja 2,0 mikrogramów/kg mc./min (180/2,0) lub bolus preparatu Integrilin 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja 1,3 mikrograma/kg mc./min (180/1,3).

Infuzję kontynuowano do czasu wypisania ze szpitala, do czasu wykonania zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub do 72 godzin, zależnie od tego, co nastąpiło pierwsze. Jeśli wykonano PCI, infuzję preparatu Integrilin kontynuowano przez 24 godziny po zakończeniu zabiegu, dopuszczalny czas trwania infuzji wynosił wówczas 96 godzin.

Badanie w grupie 180/1,3 zostało zakończone, po wykonanej zgodnie z protokołem okresowej analizie, gdy w obu ramionach badania otrzymujących preparat stwierdzono podobną częstość występowania krwawień.

Postępowanie z pacjentami było zależne od przyjętych standardów w ośrodku badawczym: częstość wykonywania angiografii, PCI i CABG różniła się w związku z tym znacznie, w zależności od ośrodka oraz kraju. Spośród pacjentów biorących udział w badaniu PURSUIT, u 13 % podczas infuzji preparatu Integrilin, przeprowadzono PCI, z których, u 50 % wszczepiono stenty do naczyń wieńcowych; 87 % leczono farmakologicznie (bez PCI podczas infuzji preparatu Integrilin).

Zdecydowana większość pacjentów otrzymywała kwas acetylosalicylowy (75-325 mg raz na dobę). Niefrakcjonowaną heparynę podawano w zależności od decyzji lekarza dożylnie lub podskórnice. Najczęściej stosowano dożylny bolus w dawce 5000 jednostek, a następnie ciągłą infuzję 1000 jednostek/h. Zalecano osiągnięcie docelowych wartości APTT 50-70 sekund. Ogółem, w ciągu 72 godzin po randomizacji, u 1250 pacjentów wykonano PCI, podając również niefrakcjonowaną heparynę dożylnie, w celu utrzymania aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) w granicach 300-350 sekund.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub nowego zawału mięśnia sercowego (MI) (ocenionego po „zaślepieniu” przez Komitet Zdarzeń Klinicznych – *Clinical Events Committee, CEC*) w ciągu 30 dni od randomizacji. Zawał serca (MI) mógł być określony jako bezobjawowy, ze zwiększeniem aktywności enzymów CK-MB lub nowym załamkiem Q.

W porównaniu z placebo, preparat Integrilin podawany w schemacie 180/2,0 istotnie zmniejszył częstość występowania pierwszorzędowych punktów końcowych (tabela 4); stwierdzono uniknięcie około 15 epizodów na 1000 leczonych pacjentów.

<b>Tabela 4.</b>			
<b>Częstość zgonów/MI oceniona przez CEC (zgodnie z randomizowaną populacją)</b>			
Czas	Placebo	Integrilin	Wartość p
30 dni	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
a: Test chi <sup>2</sup> Pearsona dla różnicy między placebo a preparatem Integrilin.			

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych punktów końcowych były głównie związane z występowaniem zawału mięśnia sercowego. Zmniejszenie częstości zdarzeń związanych z punktem końcowym u pacjentów otrzymujących preparat Integrilin, pojawiało się we wczesnym okresie leczenia (w ciągu pierwszych 72-96 godzin) i utrzymywało się przez 6 miesięcy, bez istotnego wpływu na śmiertelność.

Stosowanie preparatu Integrilin jest prawdopodobnie najbardziej korzystne u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, w ciągu pierwszych 3-4 dni od wystąpienia objawów niestabilnej dławicy piersiowej. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi większa częstość występowania zdarzeń sercowych była związana z pewnymi wskaźnikami jak np.:

- wiek
- przyspieszona akcja serca lub podwyższone ciśnienie tętnicze
- utrzymujący się lub nawracający ból związany z niedokrwieniem serca
- znaczne zmiany w zapisie EKG (w szczególności nieprawidłowości dotyczące odcinka ST)
- zwiększona aktywność enzymów i wskaźników zawału mięśnia sercowego (np. CK-MB, troponiny)
- niewydolność krążenia

#### Badanie ESPRIT

ESPRIT (zwiększone blokowanie receptora płytki krwi IIb/IIIa po zastosowaniu preparatu Integrilin) było badaniem z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo (n= 2064) z udziałem pacjentów poddawanych planowym zabiegom PCI z wszczęciem stentu do naczyń wieńcowych.

Wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leczenie i byli wybierani losowo albo do grupy placebo albo do grupy otrzymującej preparat Integrilin (2 bolusy o dawce 180 mikrogramów/kg mc. z ciągłą infuzją aż do wypisania ze szpitala lub maksymalnie przez 18-24 godziny).

Pierwszy bolus i infuzję rozpoczynano jednocześnie, tuż przed zabiegiem PCI, a drugi bolus podawany był po 10 minutach od pierwszego. Prędkość infuzji wynosiła 2,0 mikrogramy/kg mc./min dla pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $\leq 175$  mikromoli/l lub 1,0 mikrogram/kg mc./min, gdy stężenie kreatyniny było  $> 175$  do 350 mikromoli/l.

W ramieniu badania z zastosowaniem preparatu Integrilin, prawie wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę (99,7 %) a 98,1 % pacjentów otrzymywało tienopirydynę, (klopidogrel w 95,4 % i tyklopidynę w 2,7 %). W dniu wykonania zabiegu PCI, przed cewnikowaniem, 53,2 % pacjentów otrzymywało tienopirydynę (klopidogrel 52,7 %, tyklopidynę 0,5 %) - w większości jako dawki nasycające (300 mg lub więcej). W ramieniu badania z zastosowaniem placebo było podobnie (aspiryna 99,7 %, klopidogrel 95,9 %, tyklopidyna 2,6 %).

W badaniu ESPRIT, podczas zabiegu PCI stosowano uproszczone dawkowanie heparyny, które ustalono jako początkowy bolus w dawce 60 jednostek/kg mc., z docelowym osiągnięciem aktywowanego czasu krzepnięcia (ATC) w granicach 200-300 sekund. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu (D), zawału mięśnia sercowego (MI), potrzeba wykonania pilnego zabiegu kolejnej rewaskularyzacji (UTVR) i konieczność pilnego leczenia trombolitycznego w połączeniu z leczeniem inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa, w ciągu 48 godzin od randomizacji.

Zawał serca określono na podstawie oznaczenia aktywności enzymów CK-MB, według przyjętych kryteriów laboratoryjnych. Dla potwierdzenia rozpoznania, w ciągu 24 godzin po zabiegu PCI, co najmniej dwie wartości CK-MB musiały być trzykrotnie powyżej górnej granicy normy; tak, więc zatwierdzenie przez Komitet Zdarzeń Klinicznych (CEC) nie było wymagane. Zawał serca można było zgłosić także po zaakceptowaniu raportu badacza przez CEC.

Analiza pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, [ocena czterech czynników: zgon, zawał mięśnia sercowego, potrzeba wykonania pilnej kolejnej rewaskularyzacji (UTVR) i konieczność ratunkowego zastosowania leczenia trombolitycznego (TBO) w ciągu 48 godzin] wykazała zmniejszenie ww. parametrów o 37 % wartości względnych i o 3,9 % wartości całkowitych w grupie eptyfibatydu (6,6 % zdarzeń w stosunku do 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Uzyskane wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego, po zabiegu PCI, przypisywane były głównie wczesnej redukcji zwiększonej aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego (80 pacjentów z 92, u których wystąpił zawał serca w grupie placebo w stosunku do 47 pacjentów z 56, u których wystąpił zawał serca w grupie eptyfibatydu). Kliniczny związek z oceną aktywności enzymów wskaźnikowych zawału serca jest nadal kontrowersyjny.

Podobne wyniki otrzymywano również dla dwóch drugorzędowych końcowych punktów, ocenianych po 30 dniach: połączenia trzech czynników - zgonu, zawału mięśnia sercowego i potrzeby wykonania pilnej kolejnej rewaskularyzacji oraz najbardziej do połączenia zgonu i zawału serca.

Zmniejszenie częstości występowania punktów końcowych u pacjentów otrzymujących eptyfibatydy nastąpiło we wczesnej fazie leczenia. Nie doszło jednak do zwiększenia korzyści po roku obserwacji.

### **Wydłużenie czasu krwawienia**

Stosowanie preparatu Integrilin w postaci bolusa dożylnego i infuzji powoduje nawet 5-krotne wydłużenie czasu krwawienia. Wydłużenie to jest łatwo odwracalne po zaprzestaniu infuzji i czas krwawienia wraca do wartości początkowych po około 6 (2-8) godzinach. Preparat Integrilin podawany w monoterapii nie wywiera wymiernego wpływu na czas protrombinowy (PT) i aktywowany czas trombolastyny częściowej (APTT).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka eptyfibatydu jest liniowa i zależna od dawki, po podaniu w postaci bolusa, dawek w zakresie 90 do 250 mikrogramów/kg mc. i przy prędkości infuzji 0,5 do 3,0 mikrogramów/kg mc./min. Podczas infuzji z prędkością 2,0 mikrogramów/kg mc./min średnie stężenie eptyfibatydu w osoczu w stanie równowagi wahało się od 1,5 do 2,2 mikrograma/ml u pacjentów z chorobą wieńcową. Stężenia te są osiągane szybko, jeśli infuzja jest poprzedzona przez bolus 180 mikrogramów/kg mc. Stopień wiązania eptyfibatydu z białkami osocza u ludzi wynosi około 25 %. W tej samej populacji okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2,5 godziny, klirens osoczowy 55 do 80 ml/kg mc./h, a objętość dystrybucji około 185 do 260 ml/kg mc. U osób zdrowych wydalanie nerkowe stanowi w przybliżeniu 50 % całkowitego klirensu ustrojowego. Około 50 % wydalane jest w postaci nie zmienionej.

Nie wykonano badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych. Jednakże, w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych, nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych między preparatem Integrilin a następującymi, stosowanymi jednocześnie lekami: amlodypiną, atenololem, atropiną, kaptoprylem, cefazoliną, diazepamem, digoksyną, diltiazemem, difenhydraminą, enalaprylem, fentanyllem, furosemidem, heparyną, lidokainą, lizynoprylem, metoprololem, midazolamem, morfiną, azotanami, nifedypiną i warfaryną.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności eptyfibatydu objęły podanie jednorazowe i wielokrotne u szczurów, królików i małp, badania wpływu na reprodukcję u szczurów i królików, oraz badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*, działania drażniącego, nadwrażliwości i immunogenności. Nie odnotowano, nie oczekiwanego działania toksycznego dla środka z tym profilem farmakologicznym, a stwierdzone zmiany były przewidywalne na podstawie doświadczenia klinicznego, z krwawieniami jako głównym działaniem niepożądanym. Nie stwierdzono działania genotoksycznego eptyfibatydu.

Badania teratogenności wykonano podając ciągłą dożylną infuzję eptyfibatydu ciężarnym samicom szczura w całkowitych dawkach dobowych nie przekraczających 72 mg/kg mc./dobę (dawka około 4 razy przekraczająca zalecaną maksymalną dawkę dobową u człowieka, w przeliczeniu na powierzchnię ciała) i ciężarnym samicom królika w całkowitych dawkach dobowych nie przekraczających 36 mg/kg mc./dobę (dawka około 4 razy przekraczająca zalecaną maksymalną dawkę dobową u człowieka w przeliczeniu na powierzchnię ciała). W badaniach nie stwierdzono dowodów zaburzenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód spowodowanego przez eptyfibatyd. Brak jest badań wpływu eptyfibatydu na reprodukcję u gatunków zwierząt, u których profil działania farmakologicznego jest podobny do występującego u człowieka. Z tego względu badania te nie są właściwe do oceny toksycznego wpływu eptyfibatydu na funkcje rozrodcze (patrz punkt 4.6).

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego eptyfibatydu w badaniach długoterminowych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- jednowodny kwas cytrynowy
- wodorotlenek sodu
- woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Integrilin wykazuje niezgodność z furosemidem.

Brak jest danych, dotyczących stosowania preparatu Integrilin z dekstranem.

Ze względu na brak badań, dotyczących niezgodności farmaceutycznych, preparatu Integrilin nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres trwałości

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, 100 ml, ze szkła typu I, zamykana korkiem z gumy bromobutylowej i zabezpieczona aluminiowym, zagiętym na brzegach kapslem.

## **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Testy na zgodność fizyczną i chemiczną wskazują, że preparat Integrilin może być podawany przez to samo wklucie dożylnie z siarczanem atropiny, dobutaminą, heparyną, lidokainą, meperydyną, metoprololem, midazolamem, morfiną, nitrogliceryną, tkankowym aktywatorem plazminogenu lub werapamilem. Integrilin wykazuje zgodność z 0,9 % roztworem chlorku sodu do infuzji i roztworem 5 % glukozy w Normosolu R, zarówno w obecności jak i nieobecności chlorku potasu.

Przed podaniem należy sprawdzić zawartość fiolki. Nie należy stosować preparatu w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek cząstek stałych lub odbarwienia. Zabezpieczanie preparatu Integrilin przed światłem podczas podawania nie jest konieczne. Nie zużyty po otwarciu fiolki preparat należy wyrzucić.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SP Europe  
73, rue de Stalle  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/109/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01 lipca 1999

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Integrilin 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Preparat Integrilin zawiera 2 mg eptyfibatydu/ml.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Integrilin jest przeznaczony do stosowania z kwasem acetylosalicylowym i niefrakcjonowaną heparyną.

Integrilin wskazany jest w zapobieganiu wystąpienia wczesnego zawału mięśnia sercowego u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q, z ostatnim epizodem bólu w klatce piersiowej, występującym w ciągu 24 godzin i zmianami w obrazie EKG i(lub) zwiększeniem aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego.

Leczenie preparatem Integrilin jest prawdopodobnie najbardziej korzystne u pacjentów, z dużym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego w ciągu 3-4 dni po wystąpieniu ostrych objawów dławicy piersiowej, w tym np. u pacjentów, którzy prawdopodobnie zostaną poddani wczesnej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - PTCA) (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych, przez lekarzy specjalistów, posiadających doświadczenie w postępowaniu w ostrych stanach wieńcowych.

Integrilin roztwór do wstrzykiwań musi być stosowany w połączeniu z preparatem Integrilin roztwór do infuzji.

**Dorośli (≥ 18 lat) z objawami niestabilnej dławicy piersiowej lub zawałem serca bez załamka Q:**  
Zalecaną dawką jest dożylny bolus 180 mikrogramów/kg mc., który należy podać jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, a następnie ciągła infuzja 2,0 mikrogramów/kg mc./min trwająca do 72 godzin, do czasu rozpoczęcia zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub do czasu wypisania ze szpitala (zależnie od tego co nastąpi pierwsze). Jeśli podczas podawania preparatu Integrilin wykonywana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), infuzję należy kontynuować przez 20-24 godziny po zakończeniu PCI; całkowity czas leczenia wynosi wówczas maksymalnie 96 godzin.

Zabieg chirurgiczny w trybie pilnym lub przyspieszonym

Jeśli podczas leczenia preparatem Integrilin, pacjent wymaga natychmiastowego lub pilnego wykonania zabiegu kardiochirurgicznego, należy natychmiast przerwać infuzję. Jeśli pacjent wymaga zabiegu chirurgicznego w trybie przyspieszonym, należy przerwać infuzję preparatu Integrilin w odpowiednim czasie, pozwalającym na powrót prawidłowej czynności płytek krwi.



### **Zaburzenie czynności wątroby**

Doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest bardzo ograniczone. Należy ostrożnie podawać pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, u których mogą występować zaburzenia krzepnięcia (patrz punkt 4.3, czas protrombinowy).

### **Zaburzenie czynności nerek**

Pacjentom z niestabilną dławicą piersiową/ zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (ang. UA/NQMI - Unstable Angina and non-Q-wave Myocardial Infarction), którzy mogą wymagać lub nie, przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) preparat Integrilin można podawać w dawkach standardowych w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy 175 - 350 mikromoli/l). Doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.

### **Stosowanie u dzieci**

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Preparatu Integrilin nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, obfite krwawienie z układu moczowo-płciowego lub występowanie innych, czynnych nieprawidłowych krwawień w ciągu 30 dni poprzedzających leczenie;
- udar przeżyty w ciągu ostatnich 30 dni lub udar krwotoczny w wywiadzie;
- schorzenia wewnątrzczaszkowe w wywiadzie (nowotwory, wady rozwojowe tętniczo-żylnie, tętniak);
- przeżyty w ciągu ostatnich 6 tygodni duży zabieg chirurgiczny lub ciężki uraz;
- skaza krwotoczna w wywiadzie;
- trombocytopenia ( $< 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>);
- czas protrombinowy 1,2-krotnie większy od wartości prawidłowych lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*International Normalized Ratio* – INR)  $\geq 2,0$ ;
- ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe  $> 200$  mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe  $> 110$  mm Hg pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego);
- klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min lub ciężka niewydolność nerek;
- zaburzenie czynności wątroby znaczące klinicznie;
- jednoczesne stosowanie lub planowane podanie parenteralne innego inhibitora GP IIb/IIIa;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### **Krwawienie**

Integrilin jest lekiem przeciwzakrzepowym działającym przez hamowanie agregacji płytek krwi. Z tego powodu podczas leczenia pacjenta należy uważnie obserwować, czy nie występują oznaki krwawienia (patrz punkt 4.8). U kobiet, osób w podeszłym wieku i pacjentów z małą masą ciała może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Należy ściśle kontrolować tych pacjentów czy nie występuje u nich krwawienie.

Krwawienie występuje najczęściej w miejscu dostępu do tętnicy u pacjentów poddawanych przezskórnej plastyce tętnic. Trzeba uważnie kontrolować wszystkie potencjalne miejsca wystąpienia krwawienia, jak miejsca wprowadzenia cewnika, miejsca wkłucia do żyły lub tętnicy, nacięcia oraz przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy. Trzeba także uważnie kontrolować inne potencjalne miejsca krwawienia, takie jak ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz przestrzeń pozaotrzewnową.

Ze względu na hamowanie przez preparat Integrilin agregacji płytek krwi, należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie inne leki wpływające na hemostazę, w tym tyklopidynę, klopidoogrel,

leki trombolityczne, doustne leki przeciwzakrzepowe, roztwory dekstranu (patrz punkt 6.2), adenozyne, sulfipirazon, prostacyklinę, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub dypirydamol (patrz punkt 4.5).

Brak doświadczenia ze stosowaniem preparatu Integrilin i drobnocząsteczkowych heparyn.

Doświadczenia dotyczące stosowania preparatu Integrilin u pacjentów, u których wskazane jest leczenie trombolityczne (np. pełnościenny zawał mięśnia sercowego z nowym patologicznym załamkiem Q lub z uniesieniem odcinka ST, bądź blokiem lewej odnogi pęczka Hisa w zapisie EKG) są ograniczone. Z tego względu nie zaleca się stosowania preparatu Integrilin w tych przypadkach.

Infuzję preparatu Integrilin należy natychmiast przerwać, jeśli zaistnieją okoliczności wymagające zastosowania leczenia trombolitycznego lub, gdy pacjenta należy poddać pilnemu zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) bądź kontrapulsacji wewnątrzortalnej.

W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia, którego nie można opanować za pomocą ucisku, należy natychmiast przerwać infuzję preparatu Integrilin oraz podawanej równocześnie niefrakcjonowanej heparyny.

### **Zabiegi dotyczące tętnic**

Podczas leczenia eptyfibatydem występuje istotne zwiększenie częstości krwawień, szczególnie w miejscu wprowadzenia koszulki cewnika do tętnicy udowej. Należy zachować ostrożność, aby nakłuć jedynie przednią ścianę tętnicy udowej. Koszulki można usunąć, gdy wskaźniki krzepnięcia krwi wrócą do wartości prawidłowych (np. aktywowany czas krzepnięcia (ACT) wynosi mniej niż 180 sekund, zwykle 2-6 godzin po przerwaniu podawania heparyny). Po usunięciu koszulki należy ściśle kontrolować hemostazę.

### **Trombocytopenia**

Integrilin hamuje agregację płytek krwi, nie mając prawdopodobnie wpływu na żywotność płytek krwi. W badaniach klinicznych trombocytopenia występowała rzadko z podobną częstością u pacjentów otrzymujących preparat Integrilin lub placebo. Po podaniu preparatu Integrilin obserwowano trombocytopenię w tym ostrą, głęboką trombocytopenię (patrz punkt 4.8). Liczbę płytek należy oznaczać przed leczeniem, w czasie trwającego 6 godzin podania, a następnie przynajmniej jeden raz na dobę podczas leczenia oraz natychmiast jeśli wystąpią objawy kliniczne mogące wskazywać na ryzyko wystąpienia niespodziewanych krwawień. W przypadku potwierdzenia zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  należy przerwać podawanie preparatu Integrilin i niefrakcjonowanej heparyny oraz kontrolować pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Decyzję o podaniu koncentratu płytek krwi należy podjąć, biorąc pod uwagę stan kliniczny danego pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania preparatu Integrilin u pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia związana ze stosowaniem innych podawanych parenteralnie inhibitorów GP IIb/IIIa. Z tego względu konieczne jest ściśle kontrolowanie tej grupy pacjentów, tak jak podano powyżej.

### **Podawanie heparyny**

Zaleca się podawanie heparyny, o ile nie jest przeciwwskazane (np. związana ze stosowaniem heparyny trombocytopenia w wywiadzie).

Niestabilna dławica piersiowa (UA) / Zawał mięśnia sercowego bez załamka Q (NQMI): U pacjentów z masą ciała  $\geq 70$  kg zalecane jest podanie w bolusie 5000 jednostek, a następnie stosowanie infuzji dożylniej 1000 jednostek/h. W przypadku pacjentów z masą ciała  $< 70$  kg zalecane jest podanie w bolusie 60 jednostek/kg mc., a następnie stosowanie infuzji 12 jednostek/kg mc./h. Należy monitorować aktywowany czas trombolastyny częściowej (APTT), w celu utrzymania jego wartości w granicach 50-70 sekund. Wartości powyżej 70 sekund mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Jeśli ma być wykonana przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) u pacjentów z rozpoznaną niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (UA/NQMI): należy monitorować aktywowany czas krzepnięcia (ACT), którego wartości należy utrzymywać w granicach 300-

350 sekund. Należy przerwać podawanie heparyny, jeśli wartość ACT jest większa niż 300 sekund. Nie wolno podawać heparyny do czasu zmniejszenia wartości ACT poniżej 300 sekund.

#### **Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych**

Przed wykonaniem infuzji preparatu Integrilin zaleca się wykonanie następujących badań laboratoryjnych w celu wykrycia zaburzeń krzepnięcia: oznaczenie czasu protrombinowego (PT), aktywowanego czasu tromboplastyny częściowej (APTT), stężenia kreatyniny w surowicy, liczby płytek krwi, wartości hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny. Stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi należy także kontrolować w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej jeden raz w ciągu doby w czasie dalszego leczenia (lub częściej, jeśli wystąpi zmniejszenie tych wartości). Jeśli liczba płytek zmniejsza się poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$ , konieczne jest dalsze oznaczanie liczby płytek krwi w celu wykluczenia rzekomej trombocytopenii. Należy zaprzestać podawania niefrakcjonowanej heparyny. U pacjentów poddawanych PCI należy oznaczyć także ACT.

Pacjenci muszą być kontrolowani pod kątem występowania krwawień i leczenia, jeśli wystąpi taka konieczność (patrz punkt 4.9).

#### **Immunogenność**

W pojedynczych przypadkach u pacjentów wcześniej nie leczonych i w rzadkich przypadkach u pacjentów, którym ponownie podano preparat Integrilin stwierdzono odpowiedź immunologiczną oraz przeciwciała przeciw preparatowi Integrilin. Doświadczenia dotyczące ponownego podawania preparatu Integrilin są ograniczone. Podczas kolejnego podania preparatu Integrilin nie należy spodziewać się zmniejszenia odpowiedzi terapeutycznej.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Preparat Integrilin nie zwiększał ryzyka wystąpienia dużych i małych krwawień podczas równoczesnego stosowania z warfaryną i dypirydamolem. U pacjentów leczonych preparatem Integrilin, u których czas protrombinowy (PT) > 14,5 sekund i przyjmujących jednocześnie warfarynę, nie zwiększało się ryzyko krwawienia.

Dane dotyczące stosowania preparatu Integrilin u pacjentów leczonych lekami trombolitycznymi są ograniczone. Brak jest przekonujących dowodów, że preparat Integrilin zwiększa ryzyko wystąpienia dużych i małych krwawień związanych ze stosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu, zarówno w badaniach dotyczących PCI jak i ostrego zawału mięśnia sercowego. Jednakże, w badaniach dotyczących ostrego zawału mięśnia sercowego, preparat Integrilin zwiększał ryzyko krwawienia, gdy był podawany jednocześnie ze streptokinazą.

W badaniu ostrego zawału mięśnia sercowego, do którego włączono 181 pacjentów, preparat Integrilin (bolus w dawce do 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja w dawce do 2 mikrogramów/kg mc./min maksymalnie przez 72 godziny) podawany był równocześnie ze streptokinazą (1,5 miliona jednostek w ciągu ponad 60 minut). Największe badane szybkości infuzji (1,3 mikrograma/kg mc./min i 2,0 mikrogramy/kg mc./min) preparatu Integrilin związane były ze zwiększeniem ilości przypadków krwawień i przetoczeń, w porównaniu do częstości obserwowanej po zastosowaniu samej streptokinazy.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Integrilin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Integrilin nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Brak jest danych dotyczących przenikania preparatu Integrilin do mleka kobiecego. Zaleca się przerwanie karmienia piersią w okresie stosowania preparatu.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Integrilin przeznaczony jest do stosowania u pacjentów hospitalizowanych. Brak jest danych dotyczących pacjentów otrzymujących preparat poza szpitalem.

#### 4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych, obserwowanych u pacjentów leczonych preparatem Integrilin, związana była z krwawieniem lub incydentami sercowo-naczyniowymi, które są częstsze w tej populacji pacjentów.

W badaniu PURSUIT, obejmującym blisko 11 000 pacjentów, po podaniu zalecanej dawki, krwawienie było najczęstszym powikłaniem, występującym w czasie leczenia preparatem Integrilin. Podawanie preparatu Integrilin związane jest ze zwiększeniem częstości małych i dużych krwawień, zgodnie z klasyfikacją przyjętą w badaniu Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

**Krwawienie** małe krwawienie było bardzo częstym ( $> 1/10$ ) powikłaniem w czasie leczenia preparatem Integrilin (13,1 % w grupie leczonej preparatem Integrilin w stosunku do 7,6 % w grupie placebo). Małe krwawienie zostało zdefiniowane jako samoistny makroskopowy krwimocz, samoistne krwawe wymioty, stwierdzona utrata krwi ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o ponad 3 g/dl lub ponad 4 g/dl w przypadku braku widocznych miejsc krwawienia. Epizody krwawienia były częstsze u pacjentów otrzymujących równocześnie heparynę, podczas wykonywania PCI, gdy wartość ACT była większa niż 350 sekund (patrz punkt 4.4, stosowanie heparyny).

Duże krwawienie występowało także bardzo często ( $> 1/10$ ) i było obserwowane częściej u pacjentów otrzymujących preparat Integrilin niż placebo, tj. odpowiednio 10,8 % w stosunku do 9,3 %. Duże krwawienie definiowane było jako krwotok wewnątrzczaszkowy lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 5 g/dl (patrz tabela 1).

Często występowały ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ciężkie lub zagrażające życiu epizody krwawienia; w grupie otrzymującej preparat Integrilin 1,9 % w stosunku do 1,1 % w grupie placebo. Leczenie preparatem Integrilin wiązało się z niewielkim zwiększeniem częstości występowania konieczności przeprowadzenia transfuzji (11,8 % w stosunku do 9,3 % w grupie placebo).

W podgrupie pacjentów poddawanych PCI, duże krwawienie obserwowano często, u 9,7 % pacjentów leczonych preparat Integrilin w stosunku do 4,6 % otrzymujących placebo.

#### Inne działania niepożądane

Ogólnie, w tym samym badaniu, duże, nie związane z krwawieniem zdarzenia niepożądane występowały z taką samą częstością w grupie pacjentów otrzymujących preparat Integrilin lub placebo.

W badaniu PURSUIT, często ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi  $\geq 2$  % we wszystkich grupach) były zdarzenia związane z chorobą zasadniczą, jak np. migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca i wstrząs.

Zdarzenia niepożądane stwierdzone w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia preparatem Integrilin w badaniu PURSUIT, przedstawiono poniżej w Tabeli 1. Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową/zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q (NQMI) [badanie PURSUIT] otrzymywali bolus iv. 180 mikrogramów/kg mc., a następnie ciągłą infuzję 2,0 mikrogramy/kg mc./min do 72 godzin (96 godzin w przypadku wykonania PCI).

<b>Tabela 1. Zdarzenia niepożądane w badaniu PURSUIT obserwowane w ciągu 30 dni*</b>		
Bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100), rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000)		
Zdarzenia niepożądane	Placebo (N=4696)	Eptyfibatyd (N=4679)
<b>Duże krwawienie</b> bardzo często	9,3 %	10,8 %
<u>Rodzaj lub lokalizacja dużego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	1,3	2,7
Związane z CABG	6,7	6,5
Układ moczowo-płciowy	0,3	0,8
Przewód pokarmowy	0,4	1,5
Krwawienie pozaochrzestnowe	0,04	0,2
Jama ustna/nosowo-gardłowa	0,2	1,6
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny/ wartości hematokrytu	1,5	1,4
Wewnątrzczaszkowe	0,06	0,1
<b>Małe krwawienie</b> bardzo często	7,6 %	13,1 %
<u>Rodzaj lub lokalizacja małego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	1,3	3,3
Związane z CABG	2,7	2,8
Układ moczowo-płciowy	1,6	3,9
Przewód pokarmowy	0,8	2,8
Jama ustna/nosowo-gardłowa	0,3	3,0
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny/ wartości hematokrytu	1,4	1,4
<b>Inne zdarzenia niepożądane, nie związane z krwawieniem</b>	18,7 %	19,0 %
<i>Zaburzenia serca</i> często		
Migotanie przedsionków	6,4	6,3
Zastoinowa niewydolność serca	5,5	5,1
Zatrzymanie akcji serca	2,7	2,3
Blok przedsionkowo-komorowy	1,3	1,5
Migotanie komór	1,4	1,3
Częstoskurcz komorowy	1,1	1,1
<i>Zaburzenia naczyń</i> często		
Niedociśnienie tętnicze	6,2	6,9
Wstrząs	2,5	2,6
Zapalenie żył	1,5	1,4
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> niezbyt często		
Trombocytopenia	< 0,1	0,2
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> niezbyt często		
Niedokrwienie mózgu	0,5	0,4

\*Nie wykazano związku przyczynowego dla wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 2 (poniżej) przedstawia częstość krwawień według kryteriów TIMI oraz według inwazyjnych zabiegów kardiologicznych w badaniu PURSUIT.

<b>Tabela 2. Krwawienie (kryteria TIMI) związane z zabiegiem w badaniu PURSUIT</b>				
	<b>Duże</b>		<b>Małe</b>	
	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Eptyfibatyd n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>Eptyfibatyd n (%)</b>
<b>Pacjenci</b>	<b>4577</b>	<b>4604</b>	<b>4577</b>	<b>4604</b>
Ogólna częstość krwawień	425 (9,3 %)	498 (10,8 %)	347 (7,6 %)	604 (13,1 %)
Powikłania związane z zabiegiem:				
CABG	375 (8,2 %)	377 (8,2 %)	157 (3,4 %)	156 (3,4 %)
Angioplastyka bez CABG	27 (0,6 %)	64 (1,4 %)	102 (2,2 %)	197 (4,3 %)
Angiografia bez angioplastyki lub CABG	11 (0,2 %)	29 (0,6 %)	36 (0,8 %)	102 (2,2 %)
Wyłączne leczenie farmakologiczne	12 (0,3 %)	28 (0,6 %)	52 (1,1 %)	149 (3,2 %)
Procent odnoszący się do całkowitej liczby pacjentów zakwalifikowanych według TIMI				

Najczęściej występujące powikłania krwawień, związane były z inwazyjnymi zabiegami kardiologicznymi (związane z CABG lub miejscem dostępu do tętnicy udowej). W badaniu PURSUIT, u większości pacjentów, którzy w ciągu 30 dni od włączenia nie byli poddani CABG, duże krwawienia występowały rzadko.

Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu ESPRIT wymienione są w Tabeli 3.

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu ESPRIT *		
Bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100), rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000)		
Zdarzenia niepożądane	Placebo (N=1024)	Integrilin (N=1040)
<b>Duże krwawienie</b> często	<b>(4) 0,4 %</b>	<b>(13) 1,3 %</b>
<u>Rodzaj lub lokalizacja dużego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	0,1	0,8
Układ moczowo-płciowy	0,0	0,1
Krwawienie pozaotrzewnowe	0,0	0,3
Wewnątrzczaszkowe	0,1	0,2
Wymioty krwawe	0,0	0,1
Krwiomocz	0,0	0,1
Inne	0,2	0,4
<b>Małe krwawienie</b> często	<b>(18) 1,8 %</b>	<b>(29) 2,8 %</b>
<u>Rodzaj lub lokalizacja małego krwawienia</u>		
Dostęp do tętnicy udowej	0,9	1,0
Przewód pokarmowy	0,2	0,1
Wymioty krwawe	0,4	0,6
Krwiomocz	0,9	1,4
Inne	0,2	0,5
<b>Inne zdarzenia niepożądane, nie związane z krwawieniem</b> często	<b>(35) 3,4 %</b>	<b>(34) 3,3 %</b>
<i>Zaburzenia serca</i> niezbyt często		
Migotanie przedsionków	0,3	0,3
Niewydolność serca	0,5	0,0
Zatrzymanie akcji serca	0,4	0,3
Blok przedsionkowo-komorowy	0,1	0,0
Migotanie komór	0,0	0,1
Częstoskurcz komorowy	0,1	0,1
<i>Zaburzenia naczyń</i>		
Niedociśnienie tętnicze	0,2	0,0
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> niezbyt często		
Trombocytopenia	0,0	0,2
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> niezbyt często		
Niedokrwienie mózgu	0,1	0,2

\*Nie wykazano związku przyczynowego dla wszystkich zdarzeń niepożądanych. Przypadki krwawienia zgłaszano w ciągu 48 godzin, a powikłania niekrwotoczne zgłaszano w ciągu 30 dni.

**Doniesienia po wprowadzeniu do obrotu:**

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo rzadko:* krwawienia prowadzące do zgonu (w większości dotyczące zaburzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego: krwotoki domózgowe i wewnątrzczaszkowe); ostra głęboka trombocytopenia, krwiak, niedokrwistość.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Bardzo rzadko:* reakcje anafilaktyczne.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Bardzo rzadko:* wysypka, stany w miejscu podania, takie jak pokrzywka.

### **Wyniki badań laboratoryjnych**

Zmiany parametrów laboratoryjnych, podczas leczenia preparatem Integrilin wynikały z jego działania farmakologicznego tj. hamowania agregacji płytek krwi. W związku z tym, zmiany parametrów laboratoryjnych, związanych z krwawieniem (np. czasu krwawienia) były częste i spodziewane. Między pacjentami leczonymi preparatem Integrilin i otrzymującymi placebo nie stwierdzono widocznych różnic w wartościach parametrów charakteryzujących czynność wątroby (aktywność AspAT, aktywność AlAT, stężenie bilirubiny, aktywności fosfatazy zasadowej) lub czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi).

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania preparatu Integrilin u ludzi są bardzo ograniczone. Nie stwierdzono objawów ciężkich działań niepożądanych, związanych z przypadkowym podaniem dużych dawek w postaci bolusa, szybkiej infuzji określonej jako przedawkowanie, bądź podaniem zbyt dużej dawki całkowitej. W badaniu PURSUIT uczestniczyło 9 pacjentów, którzy otrzymali bolus i(lub) infuzję w dawkach ponad dwa razy większych od określonych w protokole lub zostali zakwalifikowani przez prowadzącego badanie jako osoby, u których nastąpiło przedawkowanie. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło masywne krwawienie, jednakże u jednego pacjenta, który został poddany zabiegowi CABG, stwierdzono umiarkowane krwawienie. Charakterystyczne jest, że u żadnego pacjenta nie wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Potencjalnie, przedawkowanie preparatu Integrilin może wywoływać krwawienia. Ze względu na krótki okres półtrwania i duży klirens, działanie preparatu Integrilin może być szybko przerwane przez zaprzestanie infuzji. Zatem, chociaż preparat Integrilin można usunąć za pomocą hemodializy, konieczność wykonania hemodializy jest mało prawdopodobna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe (leki hamujące agregację płytek krwi z wyjątkiem heparyny), kod ATC: B01A C16

Eptyfibatyd, syntetyczny, cykliczny heptapeptyd zawierający 6 aminokwasów, w tym jeden amid cysteiny i jedną resztę merkaptopropionylową (deamino-cysteinyłową) jest inhibitorem agregacji płytek, należącym do klasy RGD (arginina-glicyna-asparaginian)-mimetyków.

Eptyfibatyd odwracalnie hamuje agregację płytek krwi, zapobiegając łączeniu się fibrynogenu, czynnika von Willebranda i innych cząsteczek adhezyjnych do receptorów glikoproteinowych (GP)IIb/IIIa.

Eptyfibatyd hamuje agregację płytek krwi w sposób zależny od dawki i stężenia, co wykazano w badaniu *ex vivo*, w którym do indukowania agregacji płytek krwi zastosowano dwufosforan adenozyliny (ADP) oraz innych agonistów indukujących agregację płytek krwi. Działania eptyfibatydu obserwuje się natychmiast po dożylnym podaniu dawki 180 mikrogramów/kg mc. w postaci bolusa. Jeśli następnie poda się dawkę 2,0 mikrogramy/kg mc./min w infuzji ciągłej to, przy fizjologicznych



stężeniach wapnia, u ponad 80 % pacjentów uzyska się zahamowanie o ponad 80% agregacji płytek krwi *ex vivo*, indukowanej ADP.

Zahamowanie czynności płytek krwi było łatwo odwracalne. Czynność płytek krwi powraca do wartości początkowych (> 50 % agregacji płytek) w ciągu 4 godzin po przerwaniu ciągłej infuzji 2,0 mikrogramów/kg mc./min. Pomiary agregacji płytek krwi *ex vivo*, indukowanej ADP, przy fizjologicznych stężeniach wapnia (lek przeciwzakrzepowy - chlorometryloketon D-feniloalanylo-L-prolilo-L-argininy [PPACK] ) u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez załamka Q, wykazały zależne od stężenia zahamowanie agregacji o wartości IC<sub>50</sub> (stężenie powodujące 50 % zahamowanie) wynoszącej około 550 ng/ml i wartości IC<sub>80</sub> (stężenie powodujące 80 % zahamowanie) wynoszącej około 1100 ng/ml.

### **Badanie PURSUIT**

Badanie PURSUIT było badaniem zasadniczym w niestabilnej dławicy piersiowej (UA)/zawałe serca bez załamka Q (NQMI). Było to badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo, wykonane w 726 ośrodkach w 27 krajach, z udziałem 10 948 pacjentów z UA lub NQMI. Pacjenci byli włączani do badania tylko wtedy, jeśli w ciągu ostatnich 24 godzin wystąpiło u nich niedokrwienie mięśnia sercowego w spoczynku ( $\geq 10$  minut) oraz wystąpiły:

- albo zmiany odcinka ST: obniżenie odcinka ST > 0,5 mm przez mniej niż 30 minut lub utrwalone uniesienie odcinka ST > 0,5 mm, nie wymagające leczenia reperfuzyjnego lub leków trombolitycznych, odwrócenie załamka T (> 1 mm),
- albo zwiększenie aktywności CK-MB.

Pacjentów wybrano losowo do grupy placebo, bolus preparatu Integrilin 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja 2,0 mikrogramów/kg mc./min (180/2,0) lub bolus preparatu Integrilin 180 mikrogramów/kg mc., a następnie infuzja 1,3 mikrograma/kg mc./min (180/1,3).

Infuzję kontynuowano do czasu wypisania ze szpitala, do czasu wykonania zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub do 72 godzin, zależnie od tego, co nastąpiło pierwsze. Jeśli wykonano PCI, infuzję preparatu Integrilin kontynuowano przez 24 godziny po zakończeniu zabiegu, dopuszczalny czas trwania infuzji wynosił wówczas 96 godzin.

Badanie w grupie 180/1,3 zostało zakończone, po wykonanej zgodnie z protokołem okresowej analizie, gdy w obu ramionach badania otrzymujących preparat stwierdzono podobną częstość występowania krwawień.

Postępowanie z pacjentami było zależne od przyjętych standardów w ośrodku badawczym: częstość wykonywania angiografii, PCI i CABG różniła się w związku z tym znacznie, w zależności od ośrodka oraz kraju. Spośród pacjentów biorących udział w badaniu PURSUIT, u 13 % podczas infuzji preparatu Integrilin, przeprowadzono PCI, z których, u 50 % wszczepiono stenty do naczyń wieńcowych; 87 % leczono farmakologicznie (bez PCI podczas infuzji preparatu Integrilin).

Zdecydowana większość pacjentów otrzymywała kwas acetylosalicylowy (75-325 mg raz na dobę). Niefrakcjonowaną heparynę podawano w zależności od decyzji lekarza dożylnie lub podskórnice. Najczęściej stosowano dożylny bolus w dawce 5000 jednostek, a następnie ciągłą infuzję 1000 jednostek/h. Zalecano osiągnięcie docelowych wartości APTT 50-70 sekund. Ogółem, w ciągu 72 godzin po randomizacji, u 1250 pacjentów wykonano PCI, podając również niefrakcjonowaną heparynę dożylnie, w celu utrzymania aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) w granicach 300-350 sekund.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub nowego zawału mięśnia sercowego (MI) (ocenionego po „zaślepieniu” przez Komitet Zdarzeń Klinicznych – *Clinical Events Committee, CEC*) w ciągu 30 dni od randomizacji. Zawał serca (MI) mógł być określony jako bezobjawowy, ze zwiększeniem aktywności enzymów CK-MB lub nowym załamkiem Q.

W porównaniu z placebo, preparat Integrilin podawany w schemacie 180/2,0 istotnie zmniejszył częstość występowania pierwszorzędowych punktów końcowych (tabela 4); stwierdzono uniknięcie około 15 epizodów na 1000 leczonych pacjentów.

<b>Tabela 4.</b>			
<b>Częstość zgonów/MI oceniona przez CEC (zgodnie z randomizowaną populacją)</b>			
Czas	Placebo	Integrilin	Wartość p
30 dni	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
a: Test $\chi^2$ Pearsona dla różnicy między placebo a preparatem Integrilin.			

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych punktów końcowych były głównie związane z występowaniem zawału mięśnia sercowego. Zmniejszenie częstości zdarzeń związanych z punktem końcowym u pacjentów otrzymujących preparat Integrilin, pojawiało się we wczesnym okresie leczenia (w ciągu pierwszych 72-96 godzin) i utrzymywało się przez 6 miesięcy, bez istotnego wpływu na śmiertelność.

Stosowanie preparatu Integrilin jest prawdopodobnie najbardziej korzystne u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, w ciągu pierwszych 3-4 dni od wystąpienia objawów niestabilnej dławicy piersiowej. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi większa częstość występowania zdarzeń sercowych była związana z pewnymi wskaźnikami jak np.:

- wiek
- przyspieszona akcja serca lub podwyższone ciśnienie tętnicze
- utrzymujący się lub nawracający ból związany z niedokrwieniem serca
- znaczne zmiany w zapisie EKG (w szczególności nieprawidłowości dotyczące odcinka ST)
- zwiększona aktywność enzymów i wskaźników zawału mięśnia sercowego (np. CK-MB, troponiny)
- niewydolność krążenia

#### Badanie ESPRIT

ESPRIT (zwiększone blokowanie receptora płytki krwi IIb/IIIa po zastosowaniu preparatu Integrilin) było badaniem z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo (n= 2064) z udziałem pacjentów poddawanych planowym zabiegom PCI z wszczęciem stentu do naczyń wieńcowych.

Wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leczenie i byli wybierani losowo albo do grupy placebo albo do grupy otrzymującej preparat Integrilin (2 bolusy o dawce 180 mikrogramów/kg mc. z ciągłą infuzją aż do wypisania ze szpitala lub maksymalnie przez 18-24 godziny).

Pierwszy bolus i infuzję rozpoczynano jednocześnie, tuż przed zabiegiem PCI, a drugi bolus podawany był po 10 minutach od pierwszego. Prędkość infuzji wynosiła 2,0 mikrogramy/kg mc./min dla pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $\leq 175$  mikromoli/l lub 1,0 mikrogram/kg mc./min, gdy stężenie kreatyniny było  $> 175$  do 350 mikromoli/l.

W ramieniu badania z zastosowaniem preparatu Integrilin, prawie wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę (99,7 %) a 98,1 % pacjentów otrzymywało tienopirydynę, (klopidogrel w 95,4 % i tyklopidynę w 2,7 %). W dniu wykonania zabiegu PCI, przed cewnikowaniem, 53,2 % pacjentów otrzymywało tienopirydynę (klopidogrel 52,7 %, tyklopidynę 0,5 %) - w większości jako dawki nasycające (300 mg lub więcej). W ramieniu badania z zastosowaniem placebo było podobnie (aspiryna 99,7 %, klopidogrel 95,9 %, tyklopidyna 2,6 %).

W badaniu ESPRIT, podczas zabiegu PCI stosowano uproszczone dawkowanie heparyny, które ustalono jako początkowy bolus w dawce 60 jednostek/kg mc., z docelowym osiągnięciem aktywowanego czasu krzepnięcia (ATC) w granicach 200-300 sekund. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu (D), zawału mięśnia sercowego (MI), potrzeba wykonania pilnego zabiegu kolejnej rewaskularyzacji (UTVR) i konieczność pilnego leczenia trombolitycznego w połączeniu z leczeniem inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa, w ciągu 48 godzin od randomizacji.

Zawał serca określono na podstawie oznaczenia aktywności enzymów CK-MB, według przyjętych kryteriów laboratoryjnych. Dla potwierdzenia rozpoznania, w ciągu 24 godzin po zabiegu PCI, co najmniej dwie wartości CK-MB musiały być trzykrotnie powyżej górnej granicy normy; tak, więc zatwierdzenie przez Komitet Zdarzeń Klinicznych (CEC) nie było wymagane. Zawał serca można było zgłosić także po zaakceptowaniu raportu badacza przez CEC.

Analiza pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, [ocena czterech czynników: zgon, zawał mięśnia sercowego, potrzeba wykonania pilnej kolejnej rewaskularyzacji (UTVR) i konieczność ratunkowego zastosowania leczenia trombolitycznego (TBO) w ciągu 48 godzin] wykazała zmniejszenie ww. parametrów o 37 % wartości względnych i o 3,9 % wartości całkowitych w grupie eptyfibatydu (6,6 % zdarzeń w stosunku do 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Uzyskane wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego, po zabiegu PCI, przypisywane były głównie wczesnej redukcji zwiększonej aktywności enzymów wskaźnikowych zawału mięśnia sercowego (80 pacjentów z 92, u których wystąpił zawał serca w grupie placebo w stosunku do 47 pacjentów z 56, u których wystąpił zawał serca w grupie eptyfibatydu). Kliniczny związek z oceną aktywności enzymów wskaźnikowych zawału serca jest nadal kontrowersyjny.

Podobne wyniki otrzymywano również dla dwóch drugorzędowych końcowych punktów, ocenianych po 30 dniach: połączenia trzech czynników - zgonu, zawału mięśnia sercowego i potrzeby wykonania pilnej kolejnej rewaskularyzacji oraz najbardziej do połączenia zgonu i zawału serca.

Zmniejszenie częstości występowania punktów końcowych u pacjentów otrzymujących eptyfibatydy nastąpiło we wczesnej fazie leczenia. Nie doszło jednak do zwiększenia korzyści po roku obserwacji.

### **Wydłużenie czasu krwawienia**

Stosowanie preparatu Integrilin w postaci bolusa dożylnego i infuzji powoduje nawet 5-krotne wydłużenie czasu krwawienia. Wydłużenie to jest łatwo odwracalne po zaprzestaniu infuzji i czas krwawienia wraca do wartości początkowych po około 6 (2-8) godzinach. Preparat Integrilin podawany w monoterapii nie wywiera wymiernego wpływu na czas protrombinowy (PT) i aktywowany czas trombolastyny częściowej (APTT).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka eptyfibatydu jest liniowa i zależna od dawki, po podaniu w postaci bolusa, dawek w zakresie 90 do 250 mikrogramów/kg mc. i przy prędkości infuzji 0,5 do 3,0 mikrogramów/kg mc./min. Podczas infuzji z prędkością 2,0 mikrogramów/kg mc./min średnie stężenie eptyfibatydu w osoczu w stanie równowagi wahało się od 1,5 do 2,2 mikrograma/ml u pacjentów z chorobą wieńcową. Stężenia te są osiągane szybko, jeśli infuzja jest poprzedzona przez bolus 180 mikrogramów/kg mc. Stopień wiązania eptyfibatydu z białkami osocza u ludzi wynosi około 25 %. W tej samej populacji okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2,5 godziny, klirens osoczowy 55 do 80 ml/kg mc./h, a objętość dystrybucji około 185 do 260 ml/kg mc. U osób zdrowych wydalanie nerkowe stanowi w przybliżeniu 50 % całkowitego klirensu ustrojowego. Około 50 % wydalane jest w postaci nie zmienionej.

Nie wykonano badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych. Jednakże, w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych, nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych między preparatem Integrilin a następującymi, stosowanymi jednocześnie lekami: amlodypiną, atenololem, atropiną, kaptoprylem, cefazoliną, diazepamem, digoksyną, diltiazemem, difenhydraminą, enalaprylem, fentanyllem, furosemidem, heparyną, lidokainą, lizynoprylem, metoprololem, midazolamem, morfiną, azotanami, nifedypiną i warfaryną.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności eptyfibatydu objęły podanie jednorazowe i wielokrotne u szczurów, królików i małp, badania wpływu na reprodukcję u szczurów i królików, oraz badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*, działania drażniącego, nadwrażliwości i immunogenności. Nie odnotowano, nie oczekiwanego działania toksycznego dla środka z tym profilem farmakologicznym, a stwierdzone zmiany były przewidywalne na podstawie doświadczenia klinicznego, z krwawieniami jako głównym działaniem niepożądanym. Nie stwierdzono działania genotoksycznego eptyfibatydu.

Badania teratogenności wykonano podając ciągłą dożylną infuzję eptyfibatydu ciężarnym samicom szczura w całkowitych dawkach dobowych nie przekraczających 72 mg/kg mc./dobę (dawka około 4 razy przekraczająca zalecaną maksymalną dawkę dobową u człowieka, w przeliczeniu na powierzchnię ciała) i ciężarnym samicom królika w całkowitych dawkach dobowych nie przekraczających 36 mg/kg mc./dobę (dawka około 4 razy przekraczająca zalecaną maksymalną dawkę dobową u człowieka w przeliczeniu na powierzchnię ciała). W badaniach nie stwierdzono dowodów zaburzenia płodności lub szkodliwego wpływu na płód spowodowanego przez eptyfibatyd. Brak jest badań wpływu eptyfibatydu na reprodukcję u gatunków zwierząt, u których profil działania farmakologicznego jest podobny do występującego u człowieka. Z tego względu badania te nie są właściwe do oceny toksycznego wpływu eptyfibatydu na funkcje rozrodcze (patrz punkt 4.6).

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego eptyfibatydu w badaniach długoterminowych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- jednowodny kwas cytrynowy
- wodorotlenek sodu
- woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Integrilin wykazuje niezgodność z furosemidem.

Brak jest danych, dotyczących stosowania preparatu Integrilin z dekstranem.

Ze względu na brak badań, dotyczących niezgodności farmaceutycznych, preparatu Integrilin nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres trwałości

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, 10 ml, ze szkła typu I, zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczona aluminiowym, zagiętym na brzegach kapslem.

## **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Testy na zgodność fizyczną i chemiczną wskazują, że preparat Integrilin może być podawany przez to samo wklucie dożylnie z siarczanem atropiny, dobutaminą, heparyną, lidokainą, meperydyną, metoprololem, midazolamem, morfiną, nitrogliceryną, tkankowym aktywatorem plazminogenu lub werapamilem. Integrilin wykazuje zgodność z 0,9 % roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań i roztworem 5 % glukozy w Normosolu R, zarówno w obecności jak i nieobecności chlorku potasu.

Przed podaniem należy sprawdzić zawartość fiolki. Nie należy stosować preparatu w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek cząstek stałych lub odbarwienia. Zabezpieczanie preparatu Integrilin przed światłem podczas podawania nie jest konieczne. Nie zużyty po otwarciu fiolki preparat należy wyrzucić.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SP Europe  
73, rue de Stalle  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/109/002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01 lipca 1999

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii na Europejskim Obszarze Gospodarczym (EEA)

SP Labo N.V., Industriepark 30 - 2220 Heist-Op-Den-Berg, Belgia

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2).

### **• INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSURs): Podmiot odpowiedzialny będzie nadal składał Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego co 12 miesięcy.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Integrilin 0,75 mg/ml roztwór do infuzji  
eptyfibatyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Jedna fiolka 100 ml zawiera 75 mg eptyfibatydu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: jednowodny kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 fiolka 75 mg/100 ml

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie dożylnie  
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Sprawdzić zawartość fiolki. Nie stosować jeśli stwierdzi się obecność stałych cząstek.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Nie zużyty po otwarciu fiolki lek należy wyrzucić.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Podmiot odpowiedzialny: SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Belgia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/109/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**NALEPKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Integrilin 0,75 mg/ml roztwór do infuzji  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

75 mg/100 ml

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Integrilin 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
eptyfibatyd

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Jedna fiolka 10 ml zawiera 20 mg eptyfibatydu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: jednowodny kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 fiolka 20 mg/10 ml

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie dożylnie  
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Sprawdzić zawartość fiolki. Nie stosować jeśli stwierdzi się obecność stałych cząstek.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Nie zużyty po otwarciu fiolki lek wyrzucić.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Podmiot odpowiedzialny: SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Belgia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/109/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**NALEPKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Integrilin 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

20 mg/10 ml

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## ULOTKA DLA PACJENTA

### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Integrilin i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Integrilin
3. Jak stosować Integrilin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Integrilin
6. Inne informacje

### **Integrilin 0,75 mg/ml** roztwór do infuzji eptyfibatyd

- Substancją czynną jest eptyfibatyd.
- Pozostałe składniki to: jednowodny kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań.

#### **Podmiot odpowiedzialny:**

SP Europe  
73, Rue de Stalle  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

#### **Wytwórca:**

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

## 1. CO TO JEST INTEGRILIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Integrilin roztwór do infuzji: fiolka 100 ml, opakowanie zawiera jedną fiolkę (do stosowania z lekiem Integrilin roztwór do wstrzykiwań).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór znajduje się w szklanej fiolce o pojemności 100 ml. Fiolka jest zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczona aluminiowym, zagiętym na brzegach kołpakiem.

Integrilin jest inhibitorem agregacji płytek krwi. Oznacza to, że zapobiega tworzeniu się zakrzepów krwi.

Integrilin jest stosowany u pacjentów z objawami ciężkiej niewydolności wieńcowej, określanej jako samoistny i niedawny ból w klatce piersiowej, ze zmianami w zapisie elektrokardiograficznym lub zmianami biologicznymi.

## 2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ INTEGRILIN

### **Nie stosować leku Integrilin:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na eptyfibatyd lub którykolwiek z pozostałych składników leku Integrilin;

- jeśli u pacjenta występowały w ostatnim czasie krwawienia z żołądka, jelit, pęcherza lub innych narządów, np., jeśli krew występowała w kale lub moczu (z wyjątkiem krwawień menstruacyjnych) w ciągu ostatnich 30 dni;
- jeśli w ciągu ostatnich 30 dni u pacjenta wystąpił udar lub jakikolwiek inny wylew (należy się upewnić, że lekarz prowadzący wie o przebytych w przeszłości udarach);
- jeśli u pacjenta wystąpił guz mózgu lub stany uszkodzające naczynia krwionośne w mózgu;
- jeśli w ciągu ostatnich 6 tygodni pacjent przeżył operację lub miał urazy;
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały problemy z krwawieniem;
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały zaburzenia krzepnięcia lub mała liczba płytek krwi;
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub występowało ciężkie nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie tętnicze krwi);
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub występowało ciężkie schorzenie nerek lub wątroby;
- jeśli pacjent był leczony innym lekiem z tej samej grupy co lek Integrilin.

**NALEŻY POINFORMOWAĆ LEKARZA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA KTÓREGOKOLWIEK Z WYMIENIONYCH STANÓW. W PRZYPADKU JAKIKOLWIEK PYTAŃ KONIECZNIE NALEŻY ZWRÓCIĆ SIĘ O PORADĘ DO LEKARZA LUB FARMACEUTY SZPITALNEGO.**

**Zachować szczególną ostrożność stosując Integrilin:**

- Zaleca się stosowanie leku Integrilin jedynie u dorosłych pacjentów hospitalizowanych na oddziałach opieki kardiologicznej.
- Integrilin nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
- Przed i w czasie leczenia lekiem Integrilin, pacjent będzie miał wykonywane badania krwi, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia nie oczekiwanego krwawienia.
- Podczas stosowania leku Integrilin prowadzona będzie dokładna obserwacja objawów nieprawidłowego lub nie spodziewanego krwawienia.

**W PRZYPADKU JAKIKOLWIEK PYTAŃ NALEŻY ZWRÓCIĆ SIĘ O PORADĘ DO LEKARZA LUB FARMACEUTY SZPITALNEGO.**

**Ciąża**

Stosowanie leku Integrilin podczas ciąży jest możliwe jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Do lekarza prowadzącego należy określić, czy leczenie nie będzie zbyt ryzykowne dla dziecka.

Koniecznym jest poinformować lekarza o istniejącej lub planowanej ciąży.

**Karmienie piersią**

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty szpitalnego. Jeśli pacjentka karmi piersią dziecko, należy przerwać karmienie piersią w okresie leczenia.

**Stosowanie innych leków:**

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę szpitalnego o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

W celu uniknięcia wystąpienia oddziaływania z innymi lekami, należy upewnić się, że lekarz lub farmaceuta szpitalny został poinformowany o wszystkich przyjmowanych lekach. W szczególności:

- lekach zapobiegających krzepnięciu krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe) lub
- lekach zapobiegających tworzeniu zakrzepów krwi, w tym warfaryny, dypirydamolu, tyklopidyny, kwasu acetylosalicylowego (z wyjątkiem dawek podawanych jako uzupełnienie leczenia lekiem Integrilin).

### **3. JAK STOSOWAĆ INTEGRILIN**

Integrilin jest podawany dożylnie w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia, po którym podawany jest w postaci infuzji (kroplówka). Podawana dawka zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka wynosi 180 mikrogramów/kg mc., podawana jest w postaci bolusa (szybkie wstrzyknięcie dożylnie), po którym następuje infuzja (kroplówka) 2 mikrogramy/kg mc./minutę przez maksymalnie 72 godziny.

Jeśli podczas podawania leku Integrilin wykonywana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), dożylnie stosowanie leku może trwać do 96 godzin.

Ponadto pacjent musi otrzymać kwas acetylosalicylowy (aspiryna) i heparynę (jeśli nie są przeciwwskazane w danym przypadku).

Podanie zbyt dużej dawki leku Integrilin jest mało prawdopodobne. Jednakże w przypadku wystąpienia nie oczekiwanego lub ciężkiego krwawienia, dożylnie podawanie roztworu należy przerwać. W bardzo rzadkich przypadkach, jeśli jest to konieczne, możliwe jest wykonanie przetoczenia krwi.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Integrilin może powodować działania niepożądane. Pomimo, że działania niepożądane mogą nie wystąpić, w razie ich wystąpienia konieczna może być pomoc lekarza. Podczas leczenia tego typu lekiem najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest małe krwawienie np. pojawienie się krwi w moczu, krwawe wymioty. Inne objawy, które mogą wystąpić u pacjentów wymagających stosowania tego typu leczenia jak np. szybkie nieregularne bicie serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, wstrząs lub zatrzymanie pracy serca związane są z leczonym schorzeniem.

W razie wystąpienia objawów krwawienia należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Bardzo rzadko, krwawienie może być ciężkie lub nawet śmiertelne. Do środków zaradczych, które mają temu zapobiec, należą badania krwi i szczegółowa obserwacja przez personel medyczny, który opiekuje się pacjentem. Bardzo rzadko, w wyniku krwawienia, może wystąpić niedokrwistość lub skrzep krwi.

Rzadko u pacjentów występuje wysypka. Jednakże, jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne lub pokrzywka należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych, nie wymienionych w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę szpitalnego.

### **5. PRZECHOWYWANIE LEKU INTEGRILIN**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Jednakże podczas podawania leku nie jest konieczna ochrona leku Integrilin przed światłem.

Przed podaniem leku należy sprawdzić zawartość fiołki.

Nie wykorzystany po otwarciu lek należy wyrzucić.

Nie należy stosować leku Integrilin po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Leku Integrilin nie wolno stosować w przypadku stwierdzenia cząstek stałych lub odbarwienia roztworu.

## 6. INNE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.: + 36 1 457-8500

### **Danmark**

Hvedemarken 12  
DK-3520 Farum  
Tlf: + 45-44 39 50 00

### **Malta**

168 Christopher Street  
MT-VLT02 Valletta  
Tel : + 356-21 23 21 75

### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tel: + 372 654 96 86

### **Norge**

Ankerveien 209  
N-1359 Eiksmarka  
Tlf: + 47 67 16 64 50

### **Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Άλιμος  
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

### **Österreich**

Badener Strasse 23  
A-2514 Traiskirchen  
Tel: + 43-(0)2252 502-0

### **España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

### **Polska**

ul. Migdałowa 4  
PL-02-796 Warszawa  
Tel: + 48-(0)22 645 11 20

### **France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

### **Portugal**

Rua Aqualva dos Açores 16  
P-2735-557 Aqualva-Cacém  
Tel: +351-21 433 93 00

### **Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW  
United Kingdom  
Tel: +44-(0)1 707 363 636

### **Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel. + 386 01 3001070

**Ísland**  
Lynghálsi 13  
IS-110 Reykjavík  
Tel: + 354 540 80 00

**Italia**  
Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**  
Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**  
Vāgnera iela 13  
LV-1050 Rīga  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**  
Šeimyniškių g. 1A  
LT-09312 Vilnius  
Tel. + 370 52 638 446

**Slovenská republika**  
Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel.: + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**  
PL 3/PB 3  
FIN-02201 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20 7570 300

**Sverige**  
Box 27190  
S-10252 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

**Data zatwierdzenia ulotki:**

## ULOTKA DLA PACJENTA

### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Integrilin i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Integrilin
3. Jak stosować Integrilin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Integrilin
6. Inne informacje

### **Integrilin 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań eptyfibatyd**

- Substancją czynną jest eptyfibatyd.
- Pozostałe składniki to: jednowodny kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań.

#### **Podmiot odpowiedzialny:**

SP Europe  
73, Rue de Stalle  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

#### **Wytwórca:**

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

## 1. CO TO JEST INTEGRILIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Integrilin roztwór do wstrzykiwań: fiolka 10 ml, opakowanie zawiera jedną fiolkę (do stosowania z lekiem Integrilin roztwór do infuzji).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór znajduje się w szklanej fiolce o pojemności 10 ml. Fiolka jest zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczona aluminiowym, zagiętym na brzegach kołpakiem.

Integrilin jest inhibitorem agregacji płytek krwi. Oznacza to, że zapobiega tworzeniu się zakrzepów krwi.

Integrilin jest stosowany u pacjentów z objawami ciężkiej niewydolności wieńcowej, określanej jako samoistny i niedawny ból w klatce piersiowej, ze zmianami w zapisie elektrokardiograficznym lub zmianami biologicznymi.

## 2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ INTEGRILIN

### **Nie stosować leku Integrilin:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na eptyfibatyd lub którykolwiek z pozostałych składników leku Integrilin;

- jeśli u pacjenta występowały w ostatnim czasie krwawienia z żołądka, jelit, pęcherza lub innych narządów, np., jeśli krew występowała w kale lub moczu (z wyjątkiem krwawień menstruacyjnych) w ciągu ostatnich 30 dni;
- jeśli w ciągu ostatnich 30 dni u pacjenta wystąpił udar lub jakikolwiek inny wylew (należy się upewnić, że lekarz prowadzący wie o przebytych w przeszłości udarach);
- jeśli u pacjenta wystąpił guz mózgu lub stany uszkodzające naczynia krwionośne w mózgu;
- jeśli w ciągu ostatnich 6 tygodni pacjent przeżył operację lub miał urazy;
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały problemy z krwawieniem;
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały zaburzenia krzepnięcia lub mała liczba płytek krwi;
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub występowało ciężkie nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie tętnicze krwi);
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub występowało ciężkie schorzenie nerek lub wątroby;
- jeśli pacjent był leczony innym lekiem z tej samej grupy co lek Integrilin.

**NALEŻY POINFORMOWAĆ LEKARZA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA KTÓREGOKOLWIEK Z WYMIENIONYCH STANÓW. W PRZYPADKU JAKIKOLWIEK PYTAŃ KONIECZNIE NALEŻY ZWRÓCIĆ SIĘ O PORADĘ DO LEKARZA LUB FARMACEUTY SZPITALNEGO.**

**Zachować szczególną ostrożność stosując Integrilin:**

- Zaleca się stosowanie leku Integrilin jedynie u dorosłych pacjentów hospitalizowanych na oddziałach opieki kardiologicznej.
- Integrilin nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
- Przed i w czasie leczenia lekiem Integrilin, pacjent będzie miał wykonywane badania krwi, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia nie oczekiwanego krwawienia.
- Podczas stosowania leku Integrilin prowadzona będzie dokładna obserwacja objawów nieprawidłowego lub nie spodziewanego krwawienia.

**W PRZYPADKU JAKIKOLWIEK PYTAŃ NALEŻY ZWRÓCIĆ SIĘ O PORADĘ DO LEKARZA LUB FARMACEUTY SZPITALNEGO.**

**Ciąża**

Stosowanie leku Integrilin podczas ciąży jest możliwe jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Do lekarza prowadzącego należy określić, czy leczenie nie będzie zbyt ryzykowne dla dziecka.

Koniecznym jest poinformować lekarza o istniejącej lub planowanej ciąży.

**Karmienie piersią**

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty szpitalnego. Jeśli pacjentka karmi piersią dziecko, należy przerwać karmienie piersią w okresie leczenia.

**Stosowanie innych leków:**

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę szpitalnego o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

W celu uniknięcia wystąpienia oddziaływania z innymi lekami, należy upewnić się, że lekarz lub farmaceuta szpitalny został poinformowany o wszystkich przyjmowanych lekach. W szczególności:

- lekach zapobiegających krzepnięciu krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe) lub
- lekach zapobiegających tworzeniu zakrzepów krwi, w tym warfaryny, dypirydamolu, tyklopidyny, kwasu acetylosalicylowego (z wyjątkiem dawek podawanych jako uzupełnienie leczenia lekiem Integrilin).

### **3. JAK STOSOWAĆ INTEGRILIN**

Integrilin jest podawany dożylnie w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia, po którym podawany jest w postaci infuzji (kroplówka). Podawana dawka zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka wynosi 180 mikrogramów/kg mc., podawana jest w postaci bolusa (szybkie wstrzyknięcie dożylnie), po którym następuje infuzja (kroplówka) 2 mikrogramy/kg mc./minutę przez maksymalnie 72 godziny.

Jeśli podczas podawania leku Integrilin wykonywana jest przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), dożylnie stosowanie leku może trwać do 96 godzin.

Ponadto pacjent musi otrzymać kwas acetylosalicylowy (aspiryna) i heparynę (jeśli nie są przeciwwskazane w danym przypadku).

Podanie zbyt dużej dawki leku Integrilin jest mało prawdopodobne. Jednakże w przypadku wystąpienia nie oczekiwanego lub ciężkiego krwawienia, dożylnie podawanie roztworu należy przerwać. W bardzo rzadkich przypadkach, jeśli jest to konieczne, możliwe jest wykonanie przetoczenia krwi.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Integrilin może powodować działania niepożądane. Pomimo, że działania niepożądane mogą nie wystąpić, w razie ich wystąpienia konieczna może być pomoc lekarza. Podczas leczenia tego typu lekiem najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest małe krwawienie np. pojawienie się krwi w moczu, krwawe wymioty. Inne objawy, które mogą wystąpić u pacjentów wymagających stosowania tego typu leczenia jak np. szybkie nieregularne bicie serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, wstrząs lub zatrzymanie pracy serca związane są z leczonym schorzeniem.

W razie wystąpienia objawów krwawienia należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Bardzo rzadko, krwawienie może być ciężkie lub nawet śmiertelne. Do środków zaradczych, które mają temu zapobiec, należą badania krwi i szczegółowa obserwacja przez personel medyczny, który opiekuje się pacjentem. Bardzo rzadko, w wyniku krwawienia, może wystąpić niedokrwistość lub skrzep krwi.

Rzadko u pacjentów występuje wysypka. Jednakże, jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne lub pokrzywka należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych, nie wymienionych w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę szpitalnego.

### **5. PRZECHOWYWANIE LEKU INTEGRILIN**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Jednakże podczas podawania leku nie jest konieczna ochrona leku Integrilin przed światłem.

Przed podaniem leku należy sprawdzić zawartość fiołki.

Nie wykorzystany po otwarciu lek należy wyrzucić.

Nie należy stosować leku Integrilin po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Leku Integrilin nie wolno stosować w przypadku stwierdzenia cząstek stałych lub odbarwienia roztworu.



## 6. INNE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.: + 36 1 457-8500

### **Danmark**

Hvedemarken 12  
DK-3520 Farum  
Tlf: + 45-44 39 50 00

### **Malta**

168 Christopher Street  
MT-VLT02 Valletta  
Tel : + 356-21 23 21 75

### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tel: + 372 654 96 86

### **Norge**

Ankerveien 209  
N-1359 Eiksmarka  
Tlf: + 47 67 16 64 50

### **Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Αλιμος  
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

### **Österreich**

Badener Strasse 23  
A-2514 Traiskirchen  
Tel: + 43-(0)2252 502-0

### **España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

### **Polska**

ul. Migdałowa 4  
PL-02-796 Warszawa  
Tel: + 48-(0)22 645 11 20

### **France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

### **Portugal**

Rua Agualva dos Açores 16  
P-2735-557 Agualva-Cacém  
Tel: +351-21 433 93 00

### **Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW  
United Kingdom  
Tel: +44-(0)1 707 363 636

### **Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel. + 386 01 3001070

**Ísland**

Lynghálsi 13  
IS-110 Reykjavík  
Tel: + 354 540 80 00

**Italia**

Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

Vāgnera iela 13  
LV-1050 Rīga  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**

Šeimyniškių g. 1A  
LT-09312 Vilnius  
Tel. + 370 52 638 446

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel.: + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 3/PB 3  
FIN-02201 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20 7570 300

**Sverige**

Box 27190  
S-10252 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

**Data zatwierdzenia ulotki:**