

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INTEGRILIN 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje eptifibatidum 2 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml injekčního roztoku obsahuje eptifibatidum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsahuje 13,8 mg sodíku v 10ml lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

INTEGRILIN je určen k použití s kyselinou acetylsalicylovou a nefrakcionovaným heparinem.

INTEGRILIN je indikován k prevenci časného infarktu myokardu u dospělých s nestabilní anginou pectoris nebo s non-Q infarktem myokardu s poslední epizodou bolesti na hrudi, která se vyskytla během posledních 24 hodin a s elektrokardiografickými (EKG) změnami a/nebo zvýšením hodnot kardiomarkerů.

Léčba přípravkem INTEGRILIN bude pravděpodobně nejvíce přínosná pro pacienty, u kterých je vysoké riziko vývoje infarktu myokardu během prvních 3 – 4 dní po začátku symptomů akutní anginy pectoris včetně např. těch pacientů, kteří pravděpodobně podstoupí časnou PTCA (Perkutánní transluminální koronární angioplastika) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je určen pouze pro použití v nemocničních zařízeních. Měl by být podáván odborným lékařem, který má zkušenosti s léčbou akutních koronárních syndromů.

INTEGRILIN injekční roztok může být podáván pouze spolu s přípravkem INTEGRILIN infuzní roztok.

Je doporučeno současné podávání heparinu, pokud není kontraindikováno z důvodu, jako je např. trombocytopenie v souvislosti s užíváním heparinu v anamnéze (viz bod 4.4, Podávání heparinu). INTEGRILIN je rovněž určený k souběžnému podávání s kyselinou acetylsalicylovou jako součást standardního postupu u pacientů s akutním koronárním syndromem, pokud není její užití kontraindikováno.

Dávkování

Dospělí (≥ 18 let) s nestabilní anginou pectoris (NAP) nebo s non-Q infarktem myokardu (NQIM)
Doporučená dávka je 180 mikrogramů/kg ve formě intravenózního bolusu, podaná co nejdříve po stanovení diagnózy, a poté následovaná kontinuální infuzí v dávce 2,0 mikrogramů/kg/min, podávanou až 72 hodin, do zahájení rekonstrukčního výkonu na koronárních tepnách (CABG) nebo do propuštění z nemocnice (podle toho, které z těchto kritérií je splněno dříve). Pokud je během podávání eptifibatidu třeba provést perkutánní koronární intervenci (PCI), pokračuje se podáváním infuze po dobu 20-24 hodin po jejím provedení, a to v celkovém maximálním trvání terapie 96 hodin.

Náhlá příhoda nebo semi-elektivní chirurgický výkon

Pokud je u nemocného v průběhu léčby eptifibatidem nutno provést akutní nebo urgentní rekonstrukční chirurgický výkon, přerušete neprodleně infuzi. Pokud je nutný semi-elektivní rekonstrukční chirurgický výkon, ukončete infuzi eptifibatidu ve vhodnou dobu tak, aby se mohla normalizovat funkce trombocytů.

Porucha jaterních funkcí

Zkušenosti s léčbou pacientů, u nichž je snížena jaterní funkce, jsou jen velmi omezené. Nemocným se zhoršenou jaterní funkcí, která může ovlivnit koagulaci, je proto nutno podávat lék se zvýšenou opatrností (viz bod 4.3, protrombinový čas). U pacientů s klinicky významnou poruchou jaterních funkcí je kontraindikován.

Porucha renálních funkcí

U pacientů se středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu ≥ 30 - < 50 ml/min) by měla být podána intravenózní bolusová dávka 180 mikrogramů/kg následovaná kontinuální infuzí v dávce 1,0 mikrogram/kg/min po celou dobu léčby. Toto doporučení je založeno na farmakodynamických a farmakokinetických údajích. Na základě dostupných klinických údajů však není možné potvrdit, zda takováto úprava dávky povede k zachování prospěchu léčby (viz bod 5.1).
Užití u pacientů s těžším renálním selháním je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Podávání dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

INTEGRILIN se nesmí užívat k léčbě pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- známkami gastrointestinálního krvácení, silným urogenitálním krvácením nebo jiným typem aktivního abnormálního krvácení v období 30 dnů před zahájením léčby;
- cévní mozkovou příhodou v období 30 dnů před zahájením léčby nebo hemoragickou cévní mozkovou příhodou v anamnéze;
- známou anamnézou intrakraniálního onemocnění (neoplazma, arteriovenózní malformace, aneurysma);
- větším chirurgickým výkonem nebo vážným úrazem v uplynulých 6 týdnech;
- hemoragickou diatézou v anamnéze;
- trombocytopenií ($< 100\ 000$ buněk/mm³);
- protrombinovým časem $> 1,2$ násobek kontrolních hodnot nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $\geq 2,0$;
- těžkou hypertenzí (sTK > 200 mm Hg nebo dTK > 110 mm Hg při antihypertenzní léčbě);
- těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaných pacientů;
- klinicky významným poškozením jater;
- současným nebo plánovaným podáváním dalšího parenterálního inhibitoru glykoproteinu (GP) IIb/IIIa.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení

INTEGRILIN je antitrombotikum, které působí prostřednictvím inhibice agregace trombocytů; vzhledem k tomu je třeba u pacientů v průběhu léčby pečlivě sledovat známky krvácení (viz bod 4.8). U žen, starších pacientů, pacientů s nízkou tělesnou hmotností nebo u pacientů se středně závažným renálním poškozením (clearance kreatininu ≥ 30 - < 50 ml/min) může být zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je nutné z hlediska krvácení pečlivě monitorovat.

Jak vyplývá ze studie Early ACS, zvýšené riziko krvácení může být rovněž pozorováno u pacientů, kterým byl přípravek INTEGRILIN podán časně (např. při stanovení diagnózy) v porovnání s pacienty, kterým byl INTEGRILIN podán bezprostředně před provedením PCI. Na rozdíl od dávkování schváleného v EU, byla všem pacientům zařazeným do této studie podána dvojnásobná bolusová dávka před zahájením infuze (viz bod 5.1).

Ke krvácení dochází nejčastěji u pacientů podstupujících perkutánní arteriální intervenční výkony, a to v přístupových místech. Proto je nutno pečlivě sledovat všechna potenciální místa krvácení (např. místa zavedení katetru; místa napíchnutí tepny, žíly nebo místa vpichu jehly; místa řezu; gastrointestinální a urogenitální trakt). Ostatní potenciální místa krvácení, jako je centrální a periferní nervový systém a retroperitoneální prostor je nutné též pečlivě sledovat.

Protože INTEGRILIN inhibuje agregaci trombocytů, je nutná opatrnost při současném použití s jinými léčivými ovlivňujícími hemostázu, včetně ticlopidinu, klopidogrelu, trombolytik, perorálních antikoagulancií, roztoků dextranu, adenosinu, sulfínpyrazonu, prostacyklinu, nesteroidních protizánětlivých léčiv nebo dipyridamolu. (viz bod 4.5).

Nejsou žádné zkušenosti se současným podáváním přípravku INTEGRILIN a nízkomolekulárních heparinů.

Zkušenosti s léčbou přípravkem INTEGRILIN u pacientů, pro které je obvykle indikována trombolytická terapie (např. akutní transmurální infarkt myokardu s novými patologickými Q-vlnami nebo elevací úseků ST nebo blokadou levého raménka na EKG) jsou omezené. Proto se za těchto okolností nedoporučuje užívání přípravku INTEGRILIN (viz bod 4.5).

Infuze přípravku INTEGRILIN by měla být okamžitě zastavena v případech, kdy je nutná trombolytická terapie nebo pokud se musí pacient podrobit naléhavému CABG operačnímu zákroku nebo jeho stav vyžaduje intraaortální balónkovou pumpu.

Jestliže nastane vážné krvácení, které není kontrolovatelné kompresí, měla by být infuze přípravku INTEGRILIN okamžitě zastavena, stejně tak i nefrakcionovaný heparin, který je podáván současně.

Výkony s arteriálním přístupem

Během léčby eptifibatidem nastává signifikantní zvýšení četnosti krvácení, hlavně v oblasti femorální arterie, v místě zavedení zavaděče. Je třeba dbát na to, aby byla napíchnutá jen přední stěna femorální arterie. Arteriální zavaděč může být odstraněn až po normalizaci koagulačních parametrů (např. když aktivovaný čas srážlivosti (ACT) je menší než 180 sekund (obvykle za 2–6 hodin po vysazení heparinu). Po odstranění zavaděcího pouzdra musí být hemostáza zajištěna pečlivou kontrolou.

Trombocytopenie a imunogenicita související s GP IIb/IIIa inhibitory

INTEGRILIN inhibuje agregaci trombocytů, avšak s největší pravděpodobností neovlivňuje jejich životaschopnost. Incidence trombocytopenie v klinických studiích byla nízká, a obdobná ve skupině léčené eptifibatidem a ve skupině s placebem. Při podávání eptifibatidu byla v průběhu postmarketingového sledování pozorována trombocytopenie, včetně akutní těžké trombocytopenie (viz bod 4.8).

Mechanismus, ať už imunitně zprostředkovaný a/nebo neimunitně zprostředkovaný, jakým eptifibatid může vyvolat trombocytopenii, není zcela objasněn. Při léčbě eptifibatidem byl však zjištěn výskyt protilátek, rozeznávajících GPIIb/IIIa s navázaným eptifibatidem, což naznačuje možnost imunitně

zprostředkovaného mechanismu. Vznik trombocytopenie po první expozici GP IIb/IIIa inhibitoru je možné vysvětlit přirozeným výskytem protilátek u některých jedinců.

Vzhledem k tomu, že jak opakovaná expozice jakémukoli GP IIb/IIIa ligand-mimetiku (jako je abciximab nebo eptifibatid), tak i první expozice GP IIb/IIIa inhibitoru může být spojena s imunitně zprostředkovanou trombocytopenií, je zapotřebí pacienta sledovat, tj. počet trombocytů by měl být monitorován před léčbou, během 6 hodin podávání a pak nejméně jednou denně během léčby a vždy okamžitě při klinických známkách neočekávaného sklonu ke krvácení.

Jestliže dojde buď k prokázanému poklesu trombocytů na $< 100\,000/\text{mm}^3$, nebo je pozorována akutní těžká trombocytopenie, je třeba okamžitě zvážit přerušení podávání všech léků se známými nebo suspektními trombocytopenickými účinky, včetně eptifibatidu, heparinu a klopidogrelu. Rozhodnutí o podání transfuzí trombocytů by mělo být na základě individuálního klinického posouzení.

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku INTEGRILIN u pacientů s dřívější imunitně zprostředkovanou trombocytopenií vyvolanou jinými parenterálními GP IIb/IIIa inhibitory. Proto se nedoporučuje podávat eptifibatid pacientům, u kterých se již dříve vyskytla imunitně zprostředkovaná trombocytopenie vyvolaná GP IIb/IIIa inhibitory, včetně eptifibatidu.

Podávání heparinu

Pokud nejsou přítomny kontraindikace (jako např. trombocytopenie v souvislosti s užíváním heparinu v anamnéze), doporučuje se podávání heparinu.

NAP/NOIM: U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 70 kg se doporučuje podat heparin v dávce 5 000 jednotek ve formě bolusu, s následnou konstantní intravenózní infuzí v dávce 1 000 jednotek/hodinu. U nemocných s tělesnou hmotností < 70 kg se doporučuje podat heparin v dávce 60 jednotek/kg jako bolus, a poté pokračovat infuzí v dávce 12 jednotek/kg/hod. V průběhu léčby je nutno monitorovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a udržovat jeho hodnoty v rozmezí 50-70 sekund, neboť při aPTT vyšším než 70 sekund může vzrůstat riziko krvácení.

Pokud je třeba provést perkutánní koronární intervenci (PCI) u pacientů s NAP/NOIM, je nutno monitorovat hodnoty aktivovaného času srážlivosti (ACT) a udržovat je v rozmezí 300 – 350 sekund. Pokud tato hodnota překročí 300 sekund, přerušete podávání heparinu do té doby, než hodnota ACT opět klesne pod 300 sekund.

Monitorování laboratorních hodnot

Před infuzí přípravku INTEGRILIN se doporučuje provést tyto laboratorní testy ke zjištění preexistujících poruch hemostázy: protrombinový čas (PT) a aPTT, sérový kreatinin, počet trombocytů a hodnoty hemoglobinu a hematokritu. Hemoglobin, hematokrit a počet trombocytů se monitorují během 6 hodin po začátku léčby a nejméně jedenkrát denně při pokračování léčby (nebo častěji, jestliže se vyskytne jejich zřetelný pokles). Jestliže počet trombocytů klesne pod $100\,000/\text{mm}^3$, je třeba dalšího stanovení pro vyloučení pseudotrombocytopenie. Přerušuje se podávání nefrakcionovaného heparinu. U pacientů, podstupujících PCI je třeba měřit také aktivovaný čas srážlivosti (ACT).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 13,8 mg sodíku v 10ml lahvičce, což odpovídá 0,69 % maximálního denního příjmu 2 g sodíku doporučeného WHO pro dospělého.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Warfarin a dipyridamol

Nebylo prokázáno, že by INTEGRILIN při současném podání s warfarinem a dipyridamolem zvyšoval riziko závažného či mírného krvácení. U pacientů léčených přípravkem INTEGRILIN, u nichž byl protrombinový čas (PT) $> 14,5$ sekund a kteří byli současně léčeni warfarinem, nebylo zaznamenáno vyšší riziko krvácivých komplikací.

INTEGRILIN a trombolytické látky

O podávání přípravku INTEGRILIN pacientům léčeným trombolytiky jsou dosud jen omezená data. O tom, že by eptifibatid zvyšoval riziko závažného či mírného krvácení v souvislosti s podáním tkáňového aktivátoru plasminogenu u pacientů léčených PCI nebo s akutním infarktem myokardu, nepřinesly dosud provedené studie konzistentní důkazy. Ve studii provedené u pacientů s akutním infarktem myokardu se riziko krvácení po podání eptifibatidu současně se streptokinázou zvýšilo. Ve studii provedené u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST došlo při souběžném podávání snížené dávky tenekteplázy a eptifibatidu ve srovnání s podáváním placebo a eptifibatidu k významnému zvýšení rizika velkého i malého krvácení.

Ve studii zahrnující 181 pacientů s akutním infarktem myokardu byl eptifibatid podáván (v dávkovacích režimech bolus v dávce až do 180 mikrogramů/kg s následující infuzí s dávkou až do 2 mikrogramů/kg/min po dobu 72 hod.) současně se streptokinázou (1,5 mil. mj. po 60 min.). Při nejvyšší sledované rychlosti infuze (1,3 mikrogramů/kg/min a 2,0 mikrogramů/kg/min), bylo podání eptifibatidu spojeno se vzrůstem incidence krvácení a transfuzí ve srovnání s incidencí při podávání samotné streptokinázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nesou k dispozici dostatečné údaje o podávání eptifibatidu těhotným ženám.

Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známé. INTEGRILIN by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není dosud známo, zda je eptifibatid vylučován do mateřského mléka. Proto se v průběhu léčby doporučuje přerušit kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní, neboť INTEGRILIN je určen pouze pro hospitalizované pacienty.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků, které se projevují u pacientů léčených eptifibatidem, obecně souvisí s krvácivými komplikacemi nebo s kardiovaskulárními příhodami, které jsou u těchto nemocných poměrně časté.

Klinické studie

Zdroje údajů užitých ke stanovení popisu frekvence nežádoucích účinků zahrnují dvě klinické studie fáze III (PURSUIT a ESPRIT). Tyto studie jsou stručně popsány níže.

PURSUIT: randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Integrilin oproti placebo na snížení mortality a (re)infarktu myokardu u pacientů s nestabilní AP nebo NQIM.

ESPRIT: dvojitě zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin hodnotící bezpečnost a účinnost léčby eptifibatidem u pacientů před podstoupením plánované, neakutní perkutánní koronární intervence (PCI) s implantací stentu.

Ve studii PURSUIT byly údaje o krvácivých i nekrvácivých nežádoucích účincích shromažďovány od propuštění z nemocnice do kontroly v den 30.

Ve studii ESPRIT byly krvácivé nežádoucí účinky zaznamenány po 48 hodinách a nekrvácivé nežádoucí účinky byly zaznamenány ke dni 30. Když byla k roztřídění incidence závažného a mírného krvácení u obou studií (PURSUIT a ESPRIT) použita kritéria krvácení při trombolýze u IM (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI), údaje ve studii PURSUIT byly shromažďovány v průběhu 30 dnů, zatímco údaje ze studie ESPRIT byly omezeny na nežádoucí účinky v průběhu 48 hodin nebo do propuštění z nemocnice, podle toho, co nastalo dříve.

Nežádoucí účinky jsou shrnuty podle orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Toto jsou absolutní zaznamenané frekvence bez ohledu na podíl placeba. Pro jednotlivé nežádoucí účinky, pokud byly dostupné údaje z obou studií (PURSUIT a ESPRIT), byla použita k určení frekvence nežádoucích účinků nejvyšší zaznamenaná incidence.

Je potřeba mít na paměti, že ne u všech nežádoucích účinků byla určena kauzální spojitost.

| | |
|--|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Velmi časté | krvácení (závažné i mírné krvácení včetně krvácení z přístupu do femorální tepny, ve spojitosti s CABG, gastrointestinální, urogenitální, retroperitoneální, intrakraniální, hemateméza, hematurie, orální/orofaryngeální, pokles hemoglobinu/hematokritu a další) |
| Méně časté | trombocytopenie |
| Poruchy nervového systému | |
| Méně časté | cerebrální ischemie |
| Srdeční poruchy | |
| Časté | srdeční zástava, ventrikulární fibrilace, ventrikulární tachykardie, městnavé srdeční selhání, AV blok, fibrilace síní |
| Cévní poruchy | |
| Časté | hypotenze, šok, flebitida |

Srdeční zástava, městnavé srdeční selhání, fibrilace síní, hypotenze a šok, které jsou často hlášenými nežádoucími účinky ve studii PURSUIT byly v souvislosti se základním onemocněním.

Podávání eptifibatidu je spojeno se zvýšením závažného i mírného krvácení, klasifikovaného dle kritérií studijní skupiny TIMI. Při doporučených terapeutických dávkách, jak byly podávány ve studii PURSUIT zahrnující téměř 11 000 pacientů, bylo krvácení nejčastější komplikací, která se v průběhu léčby eptifibatidem objevovala. Nejčastější krvácivé komplikace byly spojeny s invazivními srdečními výkony (vztahující se k CABG (coronary artery bypass grafting) nebo k přístupovému místu na femorální arterii).

Mírné krvácení bylo ve studii PURSUIT definováno jako spontánní zjevná hematurie, spontánní hemateméza, zjevné krvácení s poklesem hemoglobinu o více než 3 g/dl nebo krevní ztráty s poklesem hemoglobinu o více než 4 g/dl při nepozorovatelném místě krvácení. V průběhu léčby přípravkem Integrilin v této studii bylo mírné krvácení velmi častou komplikací ($> 1/10$, nebo 13,1 % u přípravku Integrilin v porovnání se 7,6 % u placeba). Krvácení bylo častější u pacientů léčených současně heparinem v průběhu PCI, když ACT převýšilo 350 sekund (viz bod 4.4, Podávání heparinu).

Závažné krvácení bylo ve studii PURSUIT definováno buď jako intrakraniální hemoragie nebo pokles koncentrace hemoglobinu o více než 5 g/dl. Závažné krvácení bylo ve studii PURSUIT rovněž velmi časté a zaznamenané s vyšší frekvencí u přípravku Integrilin, než ve skupině s placebem ($> 1/10$ nebo 10,8 % vs. 9,3 %), ale bylo vzácné u velké většiny pacientů, kteří nepodstoupili CABG během 30 dnů od zařazení do studie. U pacientů podstupujících CABG nebyla incidence krvácení při podávání přípravku Integrilin zvýšená v porovnání s pacienty léčenými placebem. V podskupině pacientů, kteří podstoupili PCI, bylo závažné krvácení pozorováno často, u 9,7 % pacientů léčených přípravkem Integrilin ve srovnání se 4,6 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Incidence závažných nebo život ohrožujících krvácivých komplikací byla u přípravku Integrilin 1,9 % v porovnání s 1,1 % ve skupině placebové. Potřeba krevní transfuze byla při léčbě přípravkem Integrilin mírně zvýšená (11,8 % vs. 9,3 % u placeba).

Změny, k nimž dochází v průběhu léčby eptifibatidem, vyplývají z jeho známé farmakologické aktivity, tj. inhibice agregace trombocytů. Vzhledem k tomu jsou časté a předpokládané především změny laboratorních parametrů souvisejících s krvácením (např. doby krvácivosti). V hodnotách jaterních testů (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubin, alkalická fosfatáza) nebo ukazatelích renálních funkcí (sérový kreatinin a močovina) nebyly mezi pacienty léčenými eptifibatidem a pacienty placebové skupiny žádné nápadné rozdíly.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

| Poruchy krve a lymfatického systému | |
|--|--|
| Velmi vzácné | fatální krvácení (většina byla spojena s poruchami centrálního a periferního nervového systému: cerebrální nebo intrakraniální hemoragie), plicní hemoragie, akutní těžká trombocytopenie, hematom |
| Poruchy imunitního systému | |
| Velmi vzácné | anafylaktické reakce |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | |
| Velmi vzácné | vyrážka, reakce v místě aplikace, jako je kopřivka |

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním eptifibatidem v humánní medicíně jsou velmi omezené. Nebyly pozorovány žádné známky závažných nežádoucích účinků spojených s náhodným podáním nadměrně velké dávky ve formě bolusu, příliš rychlou infuzí nebo nadměrnou kumulací léku při dlouhodobém podávání. Ve studii PURSUIT bylo zaznamenáno devět pacientů, kterým byly ve formě bolusu a/nebo infuze podány dávky více než dvakrát vyšší než doporučené dávky nebo u nichž bylo investigátorem identifikováno předávkování. U žádného z těchto pacientů nebylo zaznamenáno silnější krvácení, ačkoli u jednoho nemocného, u něhož byl proveden rekonstrukční výkon na koronárních tepnách (aortokoronární bypass), bylo pozorováno středně silné krvácení. U žádného nemocného nedošlo k intrakraniálnímu krvácení.

Předávkování eptifibatidem může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím. Vzhledem k jeho krátkému eliminačnímu poločasu a rychlé clearance lze však aktivitu eptifibatidu rychle zastavit přerušením infuze. Ačkoliv je eptifibatid dialyzovatelný, potřeba dialýzy je nepravděpodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika (inhibitory agregability trombocytů s výjimkou heparinu), ATC kód: B01A C16

Mechanismus účinku

Eptifibatid, syntetický cyklický heptapeptid obsahující šest aminokyselin, včetně jednoho rezidua amidocysteinu a jednoho rezidua merkaptopropionylu (desaminocysteinyly), je inhibitorem agregace trombocytů, patřícím do skupiny RGD (arginin-glycin-aspartát)-mimetik.

Eptifibatid vede k reverzibilní inhibici agregace trombocytů tím, že brání vazbě fibrinogenu, von Willebrandova faktoru a ostatních adhezivních ligandů na glykoproteinové receptory (GP) IIb/IIIa.

Farmakodynamické účinky

Inhibice agregace trombocytů eptifibatidem závisí na velikosti dávky a na dosažené koncentraci, jak bylo prokázáno pomocí *ex vivo* agregace destiček za užití adenosindifosfátu (ADP) a ostatních agonistů navozujících agregaci destiček. Účinek eptifibatidu byl zaznamenán okamžitě po intravenózním podání dávky 180 mikrogramů/kg ve formě bolusu. Pokud následovala kontinuální infuze v dávce 2,0 mikrogramů/kg/min, bylo při fyziologických koncentracích kalcia dosaženo vyšší než osmdesátiprocentní inhibice *ex vivo* agregace trombocytů, navozené ADP, u více než 80 % pacientů.

Inhibice agregace trombocytů byla rychle reverzibilní; k návratu destičkových funkcí směrem k výchozí hodnotě (> 50 % agregace destiček) dochází již za 4 hodiny po přerušení infuze v dávce 2,0 mikrogramů/kg/min. Měření *ex vivo* agregace destiček navozené ADP při fyziologických koncentracích kalcia (antikoagulace D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginin chlormetyl ketonem) u pacientů s nestabilní anginou pectoris a non-Q infarktem myokardu ukazují inhibici, závislou na velikosti koncentrace, při IC₅₀ (50 % inhibiční koncentrace) ve výši přibližně 550 ng/ml a při IC₈₀ (80 % inhibiční koncentrace) ve výši přibližně 1 100 ng/ml.

U pacientů s renálním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se inhibice agregace trombocytů. U pacientů se středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) bylo 100% inhibice dosaženo po 24 hodinách podávání 2 mikrogramů/kg/min. U pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min), kteří dostávali 1 mikrogram/kg/min, bylo ve více než 80 % případů dosaženo 80% inhibice po 24 hodinách.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie PURSUIT

Pivovní klinickou studií pro nestabilní anginu (NAP)/non-Q infarkt myokardu (NQIM) byla studie PURSUIT. Tato studie probíhala v 726 centrech, 27 zemích, byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná placebem a účastnilo se jí 10 948 pacientů s NAP nebo NQIM. Do studie byli zařazeni jen pacienti, kteří měli srdeční ischemii v klidu (≥ 10 minut) v průběhu posledních 24 hodin a u nichž byly dále zaznamenány:

- buď změny v úseku ST: ST deprese > 0,5 mm méně než 30 minut nebo přetrvávající ST elevace > 0,5 mm nevyžadující reperfuční terapii nebo trombolytickou léčbu, inverze T-vlny (> 1 mm),
- nebo zvýšení CK-MB.

Pacienti byli randomizováni buď do větve dostávající placebo, eptifibatid 180 mikrogramů/kg bolus s následnou infuzí 2,0 mikrogramů/kg/min (180/2,0) nebo eptifibatid 180 mikrogramů/kg bolus s následnou infuzí 1,3 mikrogramu/kg/min (180/1,3).

Infuze pokračovala až do propuštění z nemocnice, do doby přemostění koronární artérie štěpem (CABG) nebo až po dobu 72 hodin, podle toho, co nastalo první. Jestliže byla provedena PCI, infuze eptifibatidu pokračovala po dobu 24 hodin po výkonu, s celkovou maximální délkou trvání infuze do 96 hodin.

Větev s dávkováním 180/1,3 byla zastavena na základě interim analýzy, jak bylo předem stanoveno v protokolu, když obě skupiny s aktivní léčbou měly podobnou incidenci krvácení.

Pacienti byli léčeni podle obvyklých standardů v místě provádění studie; proto se frekvence angiografie, PCI a CABG výrazně liší podle míst a zemí. U 13 % pacientů ve studii PURSUIT byla

provedena PCI během infuze eptifibatidu, z nichž přibližně 50 % dostalo intrakoronární stenty; 87 % bylo léčeno medikamentózně (bez PCI během infuze eptifibatidu).

Veliká většina pacientů dostávala kyselinu acetylsalicylovou (75–325 mg jednou denně). Nefrakcionovaný heparin byl podáván intravenózně nebo subkutánně, podle úsudku lékaře, nejčastěji jako intravenózní bolus v dávce 5 000 jednotek s následnou infuzí 1 000 jednotek/hod. Byla doporučena cílová hodnota aPTT 50–70 sekund. Celkem u 1 250 pacientů byla během 72 hodin po randomizaci provedena PCI. V těchto případech dostávali pacienti intravenózně nefrakcionovaný heparin k udržení aktivovaného času srážení (ACT) v hodnotách 300–350 sekund.

Primárním výsledným ukazatelem studie byl výskyt úmrtí z jakýchkoliv příčin nebo nový infarkt myokardu (IM) (vyhodnoceno zaslepenou Komisí pro klinické události - CEC) v průběhu 30 dnů randomizace. Komponenta IM byla definována též jako asymptomatická se zvýšením enzymu CK-MB nebo novou Q vlnou.

Ve srovnání s placebem, eptifibatid v dávkování 180/2,0 významně redukuje incidenci primárních ukazatelů (tabulka 1): zabránil se přibližně 15 případům na 1 000 léčených pacientů:

| Tabulka 1 Incidence úmrtí/CEC stanovených infarktů myokardu (populace „Treated as Randomised“) | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Čas | Placebo | eptifibatid | p-hodnota |
| 30 dnů | 743/4 697 (15,8 %) | 667/4 680 (14,3 %) | 0,034 ^a |
| a: Pearsonův chi-square test pro rozdíl mezi placebem a eptifibatidem. | | | |

Výsledky primárních hodnocených ukazatelů byly v zásadě úměrné incidenci výskytu infarktu myokardu. Redukce incidence základních výsledných ukazatelů u pacientů léčených eptifibatidem nastala brzy v průběhu léčby (během prvních 72–96 hodin) a tato redukce se udržela během 6 měsíců, bez významného vlivu na mortalitu.

Léčba eptifibatidem je pravděpodobně nejvíce přínosná pro ty pacienty, u kterých je vysoké riziko vývoje infarktu myokardu během prvních 3–4 dnů po začátku akutní anginy pectoris.

Podle epidemiologických nálezů je vyšší incidence kardiovaskulárních případů spojena s určitými indikátory, jako jsou např.:

- věk
- zvýšená srdeční frekvence nebo krevní tlak
- trvající nebo opakující se ischemické srdeční bolesti
- zřetelné EKG změny (týkající se zejména změny úseku ST)
- zvýšené srdeční enzymy nebo markery (např. CK-MB, troponiny) a
- srdeční selhání.

Studie PURSUIT byla prováděna v době, kdy standardy léčby akutních koronárních syndromů byly odlišné od současných postupů zahrnujících podávání antagonistů trombocytového ADP receptoru (P2Y₁₂) a rutinní použití koronárních stentů.

Studie ESPRIT

Studie ESPRIT (Zvýšená suprese destičkového receptoru IIb/IIIa v důsledku terapie eptifibatidem) byla dvojité slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (n = 2 064) pro neurgentní PCI s implantací koronárních stentů.

Všem pacientům byla poskytována standardní péče a randomizovaně byli rozděleni do dvou skupin – první dostávala placebo, druhá eptifibatid (2 dávky 180 mikrogramů/kg ve formě bolusu a kontinuální infuze až do propuštění z nemocničního ošetřování nebo po dobu maximálně 18–24 hodin).

První bolusová dávka a infuzní aplikace byly zahajovány současně, bezprostředně před vlastní PCI, další dávka ve formě bolusu pak byla aplikována za deset minut po první. Infuze byla podávána rychlostí 2,0 mikrogramů/kg/min u pacientů se sérovou koncentrací kreatininu ≤ 175 mikromol/l nebo 1,0 mikrogramu/kg/min u nemocných se sérovou koncentrací kreatininu v rozmezí > 175 –350 mikromol/l.

V rameni studie, kde byl podáván eptifibatid, dostávali prakticky všichni pacienti rovněž aspirin (99,7 %) a 98,1 % bylo léčeno rovněž thienopyridinem (klopidogrelem v 95,4 % a ticlopidinem ve 2,7 %). V den, kdy měla být provedena PCI, před katetrizací, byl 53,2 % pacientům podán thienopyridin (klopidogrel 52,7 %, ticlopidin 0,5 %) – a to většinou ve formě nárazové dávky (300 mg nebo více). Placebová skupina byla srovnatelná (aspirin 99,7 %, klopidogrel 95,9 %, ticlopidin 2,6 %).

Ve studii ESPRIT bylo během PCI použito zjednodušeného schématu podávání heparinu, spočívajícího v podání počáteční dávky 60 jednotek/kg ve formě bolusu, s cílovým ACT (aktivovaným koagulačním časem) v rozmezí 200–300 sekund. Primárním hodnotícím ukazatelem studie byl kombinovaný parametr, který tvořily počet úmrtí (D), IM, nutných urgentních revaskularizací cílových cév (UTVR) a nutnosti akutní antitrombotické záchranné léčby pomocí inhibitoru glykoproteinových destičkových receptorů GP IIb/IIIa (RT) během 48 hodin od randomizace.

IM byl pro účely studie definován pomocí laboratorního kritéria koncentrace enzymů CK-MB. Pro tuto diagnózu bylo nutné, aby v průběhu 24 hodin po indexové proceduře PCI byly minimálně dvě naměřené hodnoty CK-MB ≥ 3 x vyšší než horní hranice normálu; vzhledem k tomu nebyla nutná validizace komisí CEC. Výskyt IM bylo možno nahlásit i po schválení zprávy investigátora studie příslušnou komisí CEC.

Analýza podle primárního hodnotícího ukazatele [čtyřnásobný parametr složený z počtu úmrtí, IM, nutných urgentních revaskularizací cílových cév (UTVR) a trombolytického bail-out (TBO) během 48 hodin] prokázala, že ve skupině léčené eptifibatidem došlo k relativnímu poklesu o 37 % a k absolutnímu poklesu o 3,9 % (6,6 % versus 10,5 %; $p = 0,0015$). Tyto výsledky ve vztahu k primárnímu hodnotícímu ukazateli byly důsledkem především významného poklesu incidence enzymaticky prokázaného IM, identifikovaného pomocí časného zvýšení srdečních enzymů po PCI (80 z 92 IM v placebové skupině versus 47 z 56 IM ve skupině léčené eptifibatidem). Klinická relevance tohoto typu enzymatického průkazu IM je ovšem zatím kontroverzní.

Obdobných výsledků bylo dosaženo i ve vztahu ke dvěma sekundárním hodnotícím ukazatelům studie hodnoceným po 30 dnech: prvním byl kombinovaný parametr počtu úmrtí, IM a UTVR, druhým pak robustnější kombinace počtu úmrtí a IM.

Pokles incidence uvedených příhod u pacientů léčených eptifibatidem se projevil v časné fázi léčby. Při dalším sledování, až po dobu 1 roku, nebyl pozorován žádný opětovný vzestup.

Prodloužení krvácivosti

Podávání eptifibatidu intravenózně v bolusu nebo infuzi způsobuje až pětinašobné prodloužení doby krvácení. Toto prodloužení je po přerušení infuze rychle reverzibilní, doba krvácení se vrací k normálu přibližně po 6 (2–8) hodinách. Eptifibatid nemá měřitelný efekt na protrombinový čas (PT) nebo na aktivovaný tromboplastinový čas (aPTT), pokud se podává samostatně.

Studie EARLY ACS

Studie EARLY ACS (časná inhibice glykoproteinu IIb/IIIa při akutním koronárním syndromu s elevací non-ST úseku) byla zaměřena na časné rutinní podávání eptifibatidu versus placebo (s pozdějším podáním eptifibatidu v katetrizační laboratoři) v kombinaci s antitrombotickou léčbou (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux nebo nízkomolekulární heparin) u pacientů s vysokým rizikem NSTEMI ACS (akutního koronárního syndromu s elevací non-ST). Pacienti měli v rámci další léčby podstoupit invazivní zákrok poté, co jim bylo podáváno hodnocené léčivo po dobu 12 až 96 hodin. Pacienti mohli být lékařsky ošetřeni, mohli jim být proveden CABG nebo mohli podstoupit PCI.

Pacientům zařazeným do této studie byl podán dvojnásobný bolus hodnoceného léčiva (s odstupem 10 minut) před zahájením infuze, toto dávkování neodpovídá dávkování schválenému v EU.

Časné rutinní podávání eptifibatidu u této optimálně léčené skupiny s vysokým rizikem NSTEMI ACS, která podstoupila invazivní zákrok, nevedlo v porovnání s režimem pozdějšího podávání eptifibatidu ke statisticky významnému snížení hodnot četnosti úmrtí, IM, RI-UR (rekurentní ischemie vyžadující urgentní revaskularizaci) a TBO během 96 hodin, které byly stanoveny jako složený primární cílový parametr studie (9,3 % při časném podání vs. 10,0 % u pacientů s pozdějším podáním eptifibatidu; poměr rizik (šancí) = 0,920; 95% CI = 0,802 – 1,055; p = 0,234). GUSTO závažné/život ohrožující krvácení bylo méně časté a srovnatelné v obou skupinách (0,8 %). GUSTO středně závažné nebo závažné/život ohrožující krvácení se vyskytovalo výrazně častěji ve skupině s časným rutinním podáváním eptifibatidu (7,4 % vs. 5,0 % ve skupině s pozdějším podáním eptifibatidu; p < 0,001). Podobné rozdíly byly zaznamenány také u TIMI velkého krvácení (118 [2,5 %] při časném rutinním podávání vs. 83 [1,8 %] při pozdějším podání; p = 0,016).

Statisticky významný přínos časného rutinního podávání eptifibatidu nebyl v podskupině lékařsky ošetřených pacientů nebo pacientů podstupujících lékařské ošetření před výkonem PCI nebo CABG prokázán.

Z následné analýzy studie EARLY ACS vyplývá, že poměr rizika ku prospěchu léčby při snížení dávky u pacientů se středně těžkým renálním poškozením je neprůkazný. Poměr dosažení primárního cílového parametru studie byl 11,9 % u pacientů, kterým byla podávána snížená dávka (1 mikrogram/kg/min), oproti 11,2 % u pacientů, kterým byla podávána standardní dávka (2 mikrogramy/kg/min) při časném rutinním podání eptifibatidu (p = 0,81). Ve skupině s pozdějším podáním eptifibatidu byly tyto poměry 10 % u pacientů, kterým byla podávána snížená dávka, oproti 11,5 % u pacientů, kterým byla podávána standardní dávka (p = 0,61). TIMI velké krvácení se vyskytlo u 2,7 % pacientů, kterým byla podávána snížená dávka (1 mikrogram/kg/min), oproti 4,2 % pacientů, kterým byla podávána standardní dávka (2 mikrogramy/kg/min) při časném rutinním podáváním eptifibatidu (p = 0,36). Ve skupině s pozdějším podáváním eptifibatidu byl výskyt TIMI velkého krvácení 1,4 % u pacientů, kterým byla podávána snížená dávka, oproti 2,0 % u pacientů, kterým byla podávána standardní dávka (p = 0,54). V poměrech výskytu GUSTO závažného krvácení nebyly zaznamenány významné rozdíly.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Eptifibatid má lineární, na dávce proporcionálně závislou farmakokinetiku při bolusových dávkách v rozpětí 90 až 250 mikrogramů/kg a při infuzích podávaných rychlostí 0,5 až 3,0 mikrogramů/kg/min. Ustálené rovnovážné plazmatické koncentrace eptifibatidu se u pacientů s ischemickou chorobou srdeční při infuzi podávané rychlostí 2,0 mikrogramů/kg/min pohybují v rozmezí 1,5 až 2,2 mikrogramů/ml. Těchto plazmatických koncentrací se dosahuje rychle, pokud je před zahájením infuze podán INTEGRILIN v dávce 180 mikrogramů/kg ve formě bolusu. Přibližně 25 % eptifibatidu je vázáno na plazmatické bílkoviny. U stejné populace činí poločas eliminace přibližně 2,5 hodiny, plazmatická clearance je 55 – 80 ml/kg/hod a distribuční objem cca 185 – 260 ml/kg.

Renální exkrece odpovídá u zdravých osob přibližně 50 % celkové tělesné clearance; přibližně 50 % odbouraného množství je vyloučeno nezměněné. U pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 50 ml/min) je clearance eptifibatidu snížena přibližně o 50 % a plazmatické hladiny v ustáleném stavu jsou přibližně dvojnásobné.

Formální studie farmakokinetických interakcí nebyly provedeny. Nicméně, v populačních farmakokinetických studiích nebyly zaznamenány farmakokinetické interakce mezi eptifibatidem a následujícími současně podávanými látkami: amlodipin, atenolol, atropin, kaptopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitráty, nifedipin a warfarin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie provedené s eptifibatidem zahrnují studie s jednorázovým i opakovaným podáním u potkanů, králíků a primátů, reprodukční studie provedené u potkanů a králíků, *in vitro* a *in vivo* studie genotoxicity a studie iritability, hypersenzitivity a antigenicity. Nebyly zaznamenány žádné toxické účinky, které by byly u léku s tímto farmakologickým profilem neočekávané a zjištěné nálezy předpověděly klinickou zkušenost, kde hlavním nežádoucím účinkem byly krvácivé stavy. Nebyla pozorována žádná genotoxicita v důsledku podávání eptifibatidu.

V teratologických studiích se podával eptifibatid kontinuální intravenózní infuzí březím potkanům v celkové denní dávce do 72 mg/kg/den (asi čtyřnásobek doporučeného maxima denní dávky u lidí, počítáno na povrch těla) a březím králíkům v celkové denní dávce do 36 mg/kg/den (asi čtyřnásobek doporučeného maxima denní dávky u lidí, počítáno na povrch těla). Tyto studie neprokázaly poruchy fertility nebo poškození plodu vlivem eptifibatidu. Reprodukční studie u zvířecích druhů, kde eptifibatid má podobnou farmakologickou aktivitu jako u lidí, však nebyly provedeny. Výsledky těchto studií nemohou tedy vyhodnotit toxický vliv eptifibatidu na reprodukční funkci (viz bod 4.6).

Kancerogenní potenciál eptifibatidu nebyl hodnocen v dlouhodobých studiích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové
Hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

INTEGRILIN není kompatibilní s furosemidem.

Z důvodů absence studií kompatibility nesmí být INTEGRILIN mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněná injekční lahvička o objemu 10 ml Typ I, uzavřená zátkou z brombutylové pryže a aluminiovou pertlí.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Z testů fyzikální a chemické kompatibility vyplývá, že INTEGRILIN může být aplikován touž intravenózní linkou spolu s monohyrátem atropin-sulfátu, dobutaminem, heparinem, lidokainem, meperidinem, metoprololem, midazolamem, morfinem, nitroglycerinem, tkáňovým aktivátorem plasminogenu nebo verapamilem. INTEGRILIN je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného na infuzi a 5% dextransou v Normosolu R, s anebo bez chloridu draselného. Pro další informace týkající se složení viz Souhrn údajů o přípravku Normosol R.

Před použitím zkontrolujte obsah injekční lahvičky. Nepoužívejte lék, pokud obsahuje viditelné částice nebo pokud je neobvykle zbarven. Během podávání není nutné, aby byl roztok přípravku INTEGRILIN chráněn před světlem.

Po otevření veškerý nepoužitý přípravek znehodnoťte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/99/109/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01. 07. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 09. 07. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>