

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INTEGRILIN 0,75 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INTEGRILIN contiene 0,75 mg/ml di eptifibatide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INTEGRILIN deve essere utilizzato con acido acetilsalicilico ed eparina non frazionata.

INTEGRILIN è indicato per la prevenzione di infarti del miocardio in fase iniziale in pazienti affetti da angina instabile o infarto del miocardio non Q che hanno avuto l'ultimo episodio di dolore toracico nelle ultime 24 ore, e con modifiche dell'ECG e/o valori degli enzimi cardiaci superiori alla norma.

I pazienti che possono più probabilmente ottenere un beneficio dal trattamento con INTEGRILIN sono quelli ad alto rischio di sviluppare infarto del miocardio entro i primi 3-4 giorni dalla comparsa dei sintomi di angina acuta, includendo per esempio quelli che potrebbero essere sottoposti ad una PTCA precoce (Angioplastica Coronarica Percutanea Transluminale) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il prodotto è solo per uso ospedaliero da parte di medici specialisti con esperienza nel trattamento delle sindromi coronariche acute.

INTEGRILIN soluzione per infusione deve essere utilizzata in associazione con INTEGRILIN soluzione iniettabile.

Pazienti adulti (≥ 18 anni di età) affetti da angina instabile o da infarto miocardico non Q (IMA non Q): il dosaggio raccomandato è un bolo endovenoso di 180 microgrammi/kg somministrato il prima possibile dopo la diagnosi, seguito da un'infusione continua di 2,0 microgrammi/kg/min fino a 72 ore, fino all'inizio di un intervento di by-pass aorto-coronarico (CABG) o fino alla dimissione dall'ospedale (qualsiasi evenienza si presenti per prima). Se l'intervento di rivascularizzazione coronarica per via percutanea (PCI) viene eseguito durante la terapia con eptifibatide, proseguire l'infusione per 20-24 ore dopo la PCI per una durata massima di trattamento di 96 ore.

Chirurgia di emergenza o semi-elettiva

Qualora il paziente richiedesse un trattamento di emergenza o una chirurgia cardiaca urgente durante la terapia con eptifibatide, interrompere immediatamente l'infusione. Se il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico semi-elettivo, interrompere l'infusione di eptifibatide al momento opportuno per permettere il ritorno della attività piastrinica alla normalità.

Ridotta funzionalità epatica

L'esperienza in pazienti con ridotta funzionalità epatica è molto limitata. Somministrare con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica nei quali possano essere presenti alterazioni della coagulazione (vedere paragrafo 4.3, tempo di protrombina).

Ridotta funzionalità renale

In pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min), si deve somministrare un bolo intravenoso di 180 microgrammi/Kg seguito da una dose di 1,0 microgrammo/Kg/min in infusione continua per la durata della terapia. L'esperienza in pazienti con insufficienza renale più grave è limitata (vedere paragrafo 4.3).

Uso pediatrico

L'uso di INTEGRILIN non è raccomandato nei bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

INTEGRILIN non deve essere usato per trattare i pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- evidenza di sanguinamento gastrointestinale, macroematuria o altri sanguinamenti anomali in fase attiva entro i 30 giorni precedenti il trattamento;
- storia di ictus nei 30 giorni precedenti o anamnesi di ictus emorragico;
- anamnesi positiva per patologie intracraniche (neoplasie, malformazioni arterovenose, aneurismi);
- interventi chirurgici maggiori o gravi traumi nelle 6 settimane precedenti;
- storia di diatesi emorragica;
- trombocitopenia (< 100.000 cellule /mm³);
- tempo di protrombina $> 1,2$ volte i valori di normalità o INR (International Normalized Ratio) $\geq 2,0$;
- ipertensione grave (pressione arteriosa sistolica > 200 mm Hg o pressione arteriosa diastolica > 110 mm Hg nonostante il trattamento antiipertensivo);
- insufficienza renale grave (clearance creatinina < 30 ml/min) o dipendenza dalla dialisi renale;
- ridotta funzionalità epatica clinicamente rilevante;
- somministrazione per via parenterale concomitante o programmata di un altro inibitore delle GP IIb/IIIa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamento

INTEGRILIN è un agente antitrombotico che agisce inibendo l'aggregazione piastrinica; di conseguenza il paziente deve essere controllato attentamente per un'eventuale insorgenza di sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Donne, anziani e pazienti con basso peso corporeo possono presentare un aumentato rischio di sanguinamento. Questi pazienti devono essere attentamente controllati per quanto attiene al rischio di sanguinamento.

Il sanguinamento è più comune in sede di accesso arterioso in pazienti sottoposti a procedura di rivascularizzazione arteriosa per via percutanea. Si devono osservare con attenzione tutti i potenziali siti di sanguinamento quali, ad esempio, sedi di inserimento di catetere arteriosovenoso o sedi di iniezione, siti di incisione, apparati gastrointestinale e genitourinario. Altri siti potenziali di sanguinamento quali il sistema nervoso centrale e periferico e spazio retroperitoneale, devono essere attentamente controllati.

Poiché INTEGRILIN inibisce l'aggregazione piastrinica, deve essere posta attenzione qualora venisse utilizzato con altri farmaci che influenzano l'emostasi inclusi ticlopidina e clopidogrel, trombolitici, anticoagulanti orali, soluzioni di destrano (vedere paragrafo 6.2), adenosina, sulfinpirazone, prostaciclina, antiinfiammatori non steroidei o dipiridamolo (vedere paragrafo 4.5).

Non ci sono esperienze con INTEGRILIN ed eparine a basso peso molecolare.

Esiste una limitata esperienza di terapia con INTEGRILIN in pazienti per i quali è generalmente indicato un trattamento con trombolitici (ad esempio infarto miocardico acuto transmurale con nuove onde Q di significato patologico o soprasslivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra all'ECG). Di conseguenza, l'impiego di INTEGRILIN non è raccomandato in queste circostanze.

Sospendere immediatamente l'infusione di INTEGRILIN se le circostanze evidenziano la necessità di una terapia con trombolitici o se il paziente deve essere sottoposto ad un intervento urgente di by-pass coronarico o richieda l'uso del contropulsatore aortico.

Se si verifica un sanguinamento di grave entità, non adeguatamente controllabile con la pressione, sospendere immediatamente l'infusione di INTEGRILIN e di qualsiasi eparina non frazionata concomitante.

Procedure arteriose

Durante il trattamento con eptifibatide, si evidenzia un aumento significativo nella frequenza di sanguinamento specialmente nell'area dell'arteria femorale dove è stato inserito l'introduttore. È necessario prestare attenzione affinché si perfori solo la parete anteriore dell'arteria femorale. Gli introduttori possono essere rimossi solo quando il tempo di coagulazione è ritornato alla normalità, ad esempio quando il tempo di coagulazione attivato [ACT] è inferiore a 180 secondi (normalmente 2-6 ore dopo la sospensione dell'eparina). Dopo la rimozione dell'introduttore, deve essere assicurata un'adeguata emostasi sotto stretto controllo.

Trombocitopenia

INTEGRILIN inibisce l'aggregazione piastrinica, ma non sembra influenzare la vitalità delle piastrine. Come evidenziato nel corso degli studi clinici, l'incidenza della trombocitopenia è risultata bassa e sovrapponibile nei pazienti trattati con eptifibatide o placebo. Con la somministrazione di eptifibatide è stata osservata trombocitopenia, inclusa trombocitopenia acuta grave (vedere paragrafo 4.8). La conta delle piastrine deve essere monitorata prima del trattamento, entro 6 ore dalla somministrazione, almeno una volta al giorno successivamente durante il trattamento e immediatamente se si manifestano segni clinici di una inattesa tendenza al sanguinamento. Qualora il paziente evidenziasse una diminuzione confermata della conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$, la somministrazione di INTEGRILIN ed eparina non frazionata deve essere interrotta e il paziente controllato e trattato in maniera appropriata. La decisione di utilizzare trasfusioni di piastrine deve essere basata su un parere clinico specifico per paziente. Non ci sono dati relativi all'uso di INTEGRILIN in pazienti con trombocitopenia causata da altri inibitori GP IIb/IIIa somministrati per via parenterale, pertanto questi pazienti richiedono un attento monitoraggio come sopra menzionato.

Somministrazione di eparina

La somministrazione di eparina è raccomandata nei pazienti a meno che essi presentino delle controindicazioni (anamnesi di trombocitopenia associata all'uso di eparina).

Angina instabile/IMA non Q: per un paziente di peso ≥ 70 kg, si raccomanda un bolo pari a 5.000 unità, seguito da un'infusione costante di 1.000 unità/ora. Se il paziente ha un peso < 70 kg, è raccomandato un bolo di 60 unità/kg seguito da un'infusione di 12 unità/kg-ora. Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) deve essere monitorato al fine di mantenere un valore compreso tra 50 -70 secondi; sopra i 70 secondi potrebbe esserci un aumento del rischio di sanguinamento.

Se il paziente è sottoposto a PCI in corso di angina instabile o IMA non Q, controllare il tempo di coagulazione attivato (ACT) per mantenerne il valore compreso tra 300 e 350 secondi. Interrompere la somministrazione di eparina quando l'ACT supera i 300 secondi e non riprenderla fino a quando l'ACT non scende sotto i 300 secondi.

Controllo dei valori di laboratorio

Prima di iniziare l'infusione di INTEGRILIN, i seguenti test di laboratorio sono raccomandati al fine di identificare preesistenti anomalie dell'emostasi: tempo di protrombina (PT) e aPTT, creatinina sierica, conta piastrinica, livelli di emoglobina ed ematocrito. L'emoglobina, l'ematocrito e la conta piastrinica, devono essere controllati sia entro 6 ore dall'inizio della terapia, che almeno una volta al giorno durante la terapia (o più spesso se c'è evidenza di una marcata diminuzione). Se la conta piastrinica scende sotto $100.000/\text{mm}^3$, sono richieste ulteriori misurazioni del numero delle piastrine per escludere una pseudotrombocitopenia.

Sospendere la somministrazione di eparina non frazionata. Nei pazienti sottoposti a PCI, misurare anche l'ACT.

I pazienti devono essere controllati per il potenziale rischio di sanguinamento ed eventualmente deve essere instaurato un appropriato trattamento (vedere paragrafo 4.9).

Immunogenicità

E' stata riscontrata una risposta immunogenica e la presenza di anticorpi anti-eptifibatide in casi isolati di pazienti mai trattati in precedenza o in rari casi in pazienti a cui era stato ri-somministrato eptifibatide. L'esperienza nella ri-somministrazione è limitata. Se il trattamento con INTEGRILIN dovesse essere ripetuto, non è da prevedersi una diminuita risposta terapeutica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

INTEGRILIN sembra non aumentare il rischio di sanguinamenti di maggiore e minore entità associati ad uso concomitante di warfarin e dipiridamolo. I pazienti trattati con INTEGRILIN con un tempo di protrombina (PT) > 14,5 secondi e in terapia concomitante con warfarin, sembrano non evidenziare un aumentato rischio di sanguinamento.

Sono disponibili dati limitati sull'uso di INTEGRILIN e farmaci trombolitici. Dai risultati degli studi effettuati non c'è evidenza consistente che eptifibatide aumenti il rischio di sanguinamenti di maggiore o minore entità associati ad attivatore tissutale del plasminogeno sia in pazienti sottoposti a PCI che con infarto acuto del miocardio; tuttavia, in uno studio sull'infarto acuto del miocardio, eptifibatide sembra aumentare il tempo di sanguinamento quando somministrato contemporaneamente a streptokinasi.

In uno studio condotto in 181 pazienti con infarto acuto del miocardio, eptifibatide (in un regime di trattamento costituito da un bolo di 180 microgrammi/kg, seguito da un'infusione endovenosa fino ad un massimo di 2,0 microgrammi/kg/min fino a 72 ore) è stato somministrato concomitantemente a streptokinasi (1,5 milioni di unità per 60 minuti). Alla velocità di infusione più elevata (1,3 microgrammi/kg/min e 2,0 microgrammi/kg/min), eptifibatide è stato associato ad una aumentata incidenza di sanguinamento e di necessità di trasfusioni rispetto alla streptokinasi allorché somministrata da sola.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di eptifibatide in donne in gravidanza.

Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

INTEGRILIN non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Non è noto se eptifibatide sia escreto nel latte materno. Si raccomanda l'interruzione dell'allattamento al seno durante il periodo di trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente poiché INTEGRILIN è indicato per l'uso in pazienti ospedalizzati.

4.8 Effetti indesiderati

La gran parte degli effetti indesiderati nei pazienti trattati con eptifibatide, è generalmente correlata al sanguinamento o ad eventi cardiovascolari frequenti in questa tipologia di pazienti.

Alle dosi terapeutiche raccomandate, quali quelle utilizzate nello studio PURSUIT che ha coinvolto circa 11.000 pazienti, il sanguinamento è stata la complicazione più frequente verificatasi durante il trattamento con eptifibatide. La somministrazione di eptifibatide è associata a sanguinamento di maggiore o minore entità in accordo ai criteri del gruppo di studio della Trombolisi nell'Infarto del Miocardio (TIMI).

Sanguinamento

I sanguinamenti di minore entità, costituivano una complicanza molto comune ($> 1/10$) a seguito di trattamento con eptifibatide (13,1 % eptifibatide vs 7,6 % placebo). I sanguinamenti di minore entità sono definiti come macroematuria spontanea, ematemesi spontanea, perdita di sangue con una diminuzione di emoglobina superiore a 3 g/dl o più di 4 g/dl in assenza di un'emorragia visibile. Gli eventi emorragici sono stati più frequenti nei pazienti sottoposti a PCI e trattati in concomitanza con eparina allorché l'ACT era superiore a 350 secondi (vedere paragrafo 4.4, somministrazione di eparina).

Anche i sanguinamenti di maggiore entità sono stati molto comuni ($> 1/10$) e riportati con maggior frequenza nei pazienti trattati con eptifibatide che in quelli trattati con placebo: 10,8 % vs 9,3 %, rispettivamente. I sanguinamenti di maggiore entità sono definiti come emorragia intracranica o diminuzione dei valori di emoglobina superiori a 5 g/dl (vedere tabella 1).

L'incidenza di emorragie gravi o pericolose per la vita del paziente verificatesi con eptifibatide era comune ($> 1/100$, $< 1/10$); pari all'1,9 % vs 1,1 % con placebo. Il trattamento con eptifibatide influisce in maniera trascurabile sulla necessità di trasfusioni (11,8 % vs 9,3 % con placebo).

Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a PCI i sanguinamenti di maggiore entità sono stati osservati comunemente nel 9,7 % dei pazienti trattati con eptifibatide rispetto al 4,6 % di quelli trattati con placebo.

Altri effetti indesiderati

In generale, nello stesso studio, gli eventi avversi gravi non emorragici presentano un'incidenza sovrapponibile nei pazienti trattati con eptifibatide e in quelli trattati con placebo.

Gli eventi più comunemente ($> 1/100$, $< 1/10$) riportati (registrati in una percentuale ≥ 2 % tra tutti i gruppi di pazienti trattati) nello studio PURSUIT erano eventi correlati alla patologia di base quali: fibrillazione atriale, ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia, arresto cardiaco e shock.

Gli eventi comunemente riportati entro 30 giorni dall'inizio della terapia con eptifibatide nello studio PURSUIT, sono elencati nella sottostante tabella 1. I pazienti con angina instabile/infarto del miocardio non Q (NQMI) [studio PURSUIT], sono stati trattati con un bolo endovenoso di 180 microgrammi/kg seguito da un'infusione continua di 2,0 microgrammi/kg/min fino ad un massimo di 72 ore (96 ore se veniva effettuata la PCI).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Effetti indesiderati riportati nello studio PURSUIT a 30 giorni*		
Molto comune ($> 1/10$), Comune ($> 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($> 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$)		
Effetto collaterale	Placebo (N=4.696)	Eptifibatide (N=4.679)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
<u>Molto comune</u>		
Sanguinamenti di maggiore entità	9,3 %	10,8 %
Tipo o localizzazione dei sanguinamenti maggiori:		
Accesso all'Arteria Femorale	1,3	2,7
Correlati al CABG	6,7	6,5
Genitourinario	0,3	0,8
Gastrointestinale	0,4	1,5
Retroperitoneale	0,04	0,2
Orale/Orofaringeo	0,2	1,6
Diminuzione dell'Emoglobina/Ematocrito	1,5	1,4
Intracranico	0,06	0,1

<u>Molto comune</u> Sanguinamenti di minore entità	7,6 %	13,1 %
Tipo o localizzazione dei sanguinamenti minori:		
Accesso all'Arteria Femorale	1,3	3,3
Correlati al CABG	2,7	2,8
Genitourinario	1,6	3,9
Gastrointestinale	0,8	2,8
Orale/Orofaringeo	0,3	3,0
Diminuzione dell'Emoglobina/Ematocrito	1,4	1,4
<u>Non comune</u> Trombocitopenia	<0,1	0,2
<u>Molto comune</u> Effetti indesiderati non emorragici	18,7 %	19,0 %
<i>Patologie cardiache</i> <u>Comune</u>		
Arresto Cardiaco	2,7	2,3
Fibrillazione ventricolare	1,4	1,3
Tachicardia ventricolare	1,1	1,1
Insufficienza cardiaca congestizia	5,5	5,1
Blocco atrioventricolare	1,3	1,5
Fibrillazione atriale	6,4	6,3
<i>Patologie vascolari</i> <u>Comune</u>		
Shock	1,5	1,4
Ipotensione	6,2	6,9
Flebite	1,5	1,4
<i>Patologie del sistema nervoso</i> <u>Non comune</u>		
Ischemia Cerebrale	0,5	0,4

*La causalità non è stata determinata per tutti gli effetti indesiderati.

La tabella 2 (qui di seguito riportata), mostra l'incidenza di sanguinamenti in accordo ai criteri TIMI e in base alle procedure invasive effettuate nello studio PURSUIT.

Tabella 2. Sanguinamenti (Criteri TIMI) in relazione alle Procedure effettuate nello studio PURSUIT				
	Maggiori		Minori	
	Placebo n (%)	Eptifibatide n (%)	Placebo n (%)	Eptifibatide n (%)
Pazienti	4.577	4.604	4.577	4.604
Incidenza globale di sanguinamenti	425 (9,3 %)	498 (10,8 %)	347 (7,6 %)	604 (13,1 %)
Suddivisione in base alle procedure:				
CABG	375 (8,2 %)	377 (8,2 %)	157 (3,4 %)	156 (3,4 %)
Angioplastica senza CABG	27 (0,6 %)	64 (1,4 %)	102 (2,2 %)	197 (4,3 %)
Angiografia senza angioplastica o CABG	11 (0,2 %)	29 (0,6 %)	36 (0,8 %)	102 (2,2 %)
Solo Terapia Medica	12 (0,3 %)	28 (0,6 %)	52 (1,1 %)	149 (3,2 %)
I denominatori sono basati sul numero totale dei pazienti per i quali la classificazione TIMI è stata determinata.				

Le più comuni complicazioni di tipo emorragico erano associate alle procedure cardiache invasive effettuate (correlate all'intervento di by-pass coronarico o al sito di accesso all'arteria femorale). Sanguinamenti di

maggior entità non sono stati frequenti nella grande maggioranza dei pazienti inclusi nello studio PURSUIT e sottoposti a by-pass coronarico entro 30 giorni dall'arruolamento.

Gli effetti indesiderati riportati nello studio ESPRIT sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3. Effetti indesiderati riportati nello studio ESPRIT*		
Molto comune (> 1/10), Comune (> 1/100, < 1/10), Non comune (> 1/1.000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1.000), Molto raro (< 1/10.000)		
Effetti indesiderati	Placebo (N=1.024)	Eptifibatide (N=1.040)
Patologie del sistema emolinfopoietico <u>Comune</u> Sanguinamenti di maggiore entità	(4) 0,4 %	(13) 1,3 %
Tipo o localizzazione dei sanguinamenti maggiori:		
Accesso all'Arteria Femorale	0,1	0,8
Genitourinario	0,0	0,1
Retroperitoneale	0,0	0,3
Intracranico	0,1	0,2
Ematemesi	0,0	0,1
Ematuria	0,0	0,1
Altri	0,2	0,4
<u>Comune</u> Sanguinamenti di minore entità	(18) 1,8 %	(29) 2,8 %
Tipo o localizzazione dei sanguinamenti minori:		
Accesso all'Arteria Femorale	0,9	1,0
Gastrointestinale	0,2	0,1
Ematemesi	0,4	0,6
Ematuria	0,9	1,4
Altri	0,2	0,5
<u>Non comune</u> Trombocitopenia	0,0	0,2
<u>Comune</u> Effetti indesiderati non emorragici	(35) 3,4 %	(34) 3,3 %
<i>Patologie cardiache</i> <u>Non comune</u> Arresto cardiaco	0,4	0,3
Fibrillazione ventricolare	0,0	0,1
Tachicardia ventricolare	0,1	0,1
Insufficienza cardiaca	0,5	0,0
Blocco atrioventricolare	0,1	0,0
Fibrillazione Atriale	0,3	0,3
<i>Patologie vascolari</i> Ipotensione	0,2	0,0
<i>Patologie del sistema nervoso</i> <u>Non comune</u> Ischemia Cerebrale	0,1	0,2

*La causalità non è stata determinata per tutti gli effetti indesiderati. Gli eventi di tipo emorragico sono stati riportati dopo 48 ore, quelli non emorragici dopo 30 giorni.

Effetti collaterali riscontrati successivamente alla commercializzazione:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rari: sanguinamento ad esito fatale (la maggior parte dei casi riguardava disturbi del sistema nervoso centrale e periferico: ad esempio emorragie cerebrali o intracraniche); emorragia polmonare, trombocitopenia acuta grave, ematoma, anemia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari: reazioni anafilattiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto rari: rash, disturbi nel sito di applicazione, tipo orticaria.

Valori di laboratorio

Le variazioni osservate nel corso della terapia con eptifibatide sono associate alla sua nota attività farmacologica di inibizione della attività piastrinica. Di conseguenza, le modifiche dei parametri di laboratorio associate con il sanguinamento (ad esempio il tempo di sanguinamento), sono comuni ed attese. Nessuna differenza apparente è stata osservata tra i pazienti trattati con eptifibatide o placebo nei valori di funzionalità epatica (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubina, fosfatasi alcalina) o di funzionalità renale (creatinina sierica, azotemia).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio con eptifibatide nell'uomo è estremamente limitata. Non c'è alcuna indicazione di eventi indesiderati gravi associati con la somministrazione accidentale di dosi massicce in bolo, di infusione rapida riportata come sovradosaggio o dosi cumulative elevate. Nello studio PURSUIT, 9 pazienti hanno ricevuto un bolo e/o un'infusione il cui dosaggio era doppio di quanto specificato nel protocollo, oppure erano identificati dallo sperimentatore come pazienti trattati con dosi superiori. In questi pazienti non si è osservato nessun sanguinamento grave sebbene un paziente, sottoposto a by-pass coronarico, abbia riportato un sanguinamento moderato. Inoltre non si sono verificate emorragie intracraniche.

Potenzialmente, un sovradosaggio di eptifibatide può produrre sanguinamento. A causa della sua breve emivita e della sua rapida clearance, l'attività di eptifibatide può essere interrotta prontamente con la sospensione dell'infusione. Pertanto, benché eptifibatide possa essere rimosso con la dialisi, la necessità di una dialisi è improbabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antitrombotico (inibitore della aggregazione piastrinica eparina esclusa), codice ATC: B01AC16

Eptifibatide, un eptapeptide ciclico sintetico contenente 6 aminoacidi, inclusi una cisteina amide e un residuo mercaptopropionilico (desamino cisteinil), è un inibitore dell'aggregazione piastrinica e appartiene alla classe degli RGD (arginina-glicina-aspartato) - mimetici.

Eptifibatide inibisce in maniera reversibile l'aggregazione piastrinica ostacolando il legame con il fibrinogeno, il fattore di von Willebrand e gli altri ligandi i recettori glicoproteici (GP)IIb/IIIa.

Eptifibatide inibisce l'aggregazione piastrinica in maniera dose e concentrazione dipendente, come dimostrato dall'aggregazione delle piastrine prodotta *ex-vivo* con l'impiego di adenosina difosfato (ADP) e altri agonisti che inducono aggregazione piastrinica. L'attività di eptifibatide si osserva immediatamente dopo la somministrazione di un bolo endovenoso pari a 180 microgrammi/kg. Quando seguito da un'infusione continua pari a 2,0 microgrammi/kg-min, questo regime posologico determina un'inibizione

della aggregazione piastrinica indotta *ex vivo* dall'ADP > 80 %, a concentrazioni fisiologiche di calcio, in più dell'80 % dei pazienti.

L'inibizione delle piastrine è rapidamente reversibile con un ritorno ai valori basali di funzionalità piastrinica (> 50 % di aggregazione piastrinica), entro 4 ore dal termine dell'infusione continua di 2,0 microgrammi/kg-min. La misurazione dell'aggregazione piastrinica indotta *ex vivo* da ADP a concentrazioni fisiologiche di calcio (D-fenilalanil-L-prolil-L-arginina clorometil chetone [PPACK] anticoagulante) in pazienti affetti da angina instabile o infarto del miocardio non Q, ha evidenziato un'inibizione concentrazione-dipendente con una IC₅₀ (50 % della concentrazione inibente) di circa 550 ng/ml e una IC₈₀ (80 % della concentrazione inibente) di circa 1.100 ng/ml.

Studio PURSUIT

Lo studio pilota per la valutazione dell'efficacia di eptifibatide nell'Angina Instabile (UA) e nell'Infarto Miocardico non Q (NQMI), è stato denominato PURSUIT. Questo studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, ha coinvolto 726 centri in 27 paesi includendo 10.948 pazienti affetti da UA o NQMI. I pazienti potevano essere arruolati solo se presentavano ischemia cardiaca a riposo (≥ 10 minuti) entro le precedenti 24 ore e presentavano:

- o modifiche del tratto ST o depressione del tratto ST > 0,5 mm o inferiore ai 30 minuti o un persistente sopraslivellamento del tratto ST > 0,5 mm non richiedente una terapia di riperfusione o la somministrazione di trombolitici o un'inversione dell'onda T (> 1 mm);
- un aumento di CK-MB.

I pazienti sono stati randomizzati a placebo o eptifibatide 180 microgrammi/kg in bolo seguito da un'infusione continua di 2,0 microgrammi/kg/min (180/2,0) o eptifibatide 180 microgrammi/kg in bolo seguito da un'infusione continua di 1,3 microgrammi/kg/min (180/1,3). L'infusione è stata continuata fino a dimissione dall'ospedale, effettuazione di un by-pass coronarico (CABG) o fino ad un massimo di 72 ore, a seconda di quale evenienza si fosse presentata per prima. Se veniva effettuata una PCI, l'infusione di eptifibatide veniva continuata per 24 ore dopo la procedura per una durata totale dell'infusione di 96 ore.

Il trattamento del gruppo con la dose corrispondente a 180/1,3, è stato interrotto dopo un'analisi intermedia, peraltro già pre-specificata nel protocollo, allorché i due gruppi di trattamento sembravano avere un'incidenza di sanguinamento sovrapponibile.

I pazienti erano trattati in base ai normali criteri terapeutici del relativo centro di sperimentazione; la frequenza di angiografie, di PCI e CABG, variavano ampiamente da centro a centro e da paese a paese. Dei pazienti inclusi nel PURSUIT il 13 % è stato sottoposto a PCI durante l'infusione del farmaco; di questi approssimativamente il 50 % ha ricevuto l'impianto di uno stent coronarico. L'87 % dei pazienti inclusi nello studio ha ricevuto solo terapia medica (senza PCI durante l'infusione del farmaco).

La grande maggioranza dei pazienti ha ricevuto acido acetilsalicilico (75-325 mg una volta al giorno). L'eparina non frazionata è stata somministrata per via endovenosa o sottocutanea a discrezione del medico, più comunemente alla dose di 5.000 U in bolo endovenoso seguito da un'infusione continua di 1.000 U/h. Veniva normalmente raccomandato il raggiungimento di un valore di aPTT di 50-70 secondi. Un totale di 1.250 pazienti sono stati sottoposti a PCI entro le 72 ore dopo la randomizzazione, nel caso specifico essi sono stati trattati con eparina non frazionata al fine di mantenere un tempo di coagulazione attivato (ACT) di 300-350 secondi.

L'endpoint primario dello studio è stato il numero di morti per qualsiasi causa o nuovi infarti del miocardio (MI) (valutati in cieco da un Comitato per gli Eventi Clinici) entro 30 giorni dalla randomizzazione. La componente MI potrebbe essere definita come asintomatica con aumento dei livelli enzimatici di CK-MB o una nuova onda Q.

Rispetto al placebo, eptifibatide alla dose 180/2,0, ha significativamente ridotto l'incidenza di eventi individuati come endpoint primari (tabella 4); questo rappresenta circa 15 eventi evitati per 1.000 pazienti trattati:

Tabella 4 Incidenza di eventi fatali/MI valutati dal CEC (Analisi per trattamento effettivamente eseguito)			
Tempo	Placebo	eptifibatide	Valore di p
30 giorni	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 ^a
^a : Test del chi-quadro di Pearson di differenza tra placebo ed eptifibatide.			

I risultati relativi agli endpoint primari sono stati principalmente attribuibili all'insorgenza di infarti del miocardio.

La riduzione nell'incidenza degli eventi considerati come endpoint nei pazienti trattati con eptifibatide, era evidente precocemente durante il trattamento (entro le prime 72-96 ore) e questa riduzione era mantenuta nei successivi 6 mesi senza nessun effetto significativo sulla mortalità.

I pazienti che più probabilmente possono beneficiare del trattamento con eptifibatide, sono quelli ad elevato rischio di sviluppare infarto del miocardio entro i primi 3-4 giorni dalla comparsa dei sintomi di angina acuta.

In accordo ai risultati epidemiologici una incidenza maggiore di eventi cardiovascolari è stata associata ad alcuni indicatori quali:

- età,
- elevata frequenza cardiaca o ipertensione,
- persistente o ricorrente dolore ischemico,
- marcate modifiche dell'ECG (in particolare anormalità del tratto ST),
- elevazione dei marker o degli enzimi cardiaci (per esempio CKMB, troponine),
- insufficienza cardiaca.

Studio ESPRIT

Lo studio ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) era uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (n = 2.064) relativo a PCI non urgente con posizionamento di stent intracoronarico.

Tutti i pazienti ricevevano il trattamento standard e venivano randomizzati a placebo o a eptifibatide (due boli endovenosi di 180 microgrammi/kg e infusione continua fino alla dimissione dall'ospedale o fino ad un massimo di 18-24 ore).

Il primo bolo e l'infusione venivano iniziati contemporaneamente, immediatamente prima dell'inizio della PCI, ed erano seguiti da un secondo bolo a 10 minuti dal primo. La velocità di infusione era di 2,0 microgrammi/kg/min nei pazienti con creatinina sierica ≤ 175 micromoli/l o di 1,0 microgrammi/kg/min in caso di creatinina sierica > 175 fino a 350 micromoli/l.

Nel braccio eptifibatide dello studio, virtualmente tutti i pazienti hanno ricevuto contemporaneamente aspirina (99,7 %) e il 98,1 % una tienopiridina (clopidogrel nel 95,4 % e ticlopidina nel 2,7 %). Nel giorno della PCI prima del cateterismo, il 53,2 % dei pazienti ha ricevuto una tienopiridina (clopidogrel nel 52,7 % e ticlopidina nello 0,5 % dei casi) – principalmente come dose di carico (300 mg o più). Il braccio placebo era comparabile (aspirina 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidina 2,6 %).

Nello studio ESPRIT è stato utilizzato un regime posologico semplificato per l'eparina durante la PCI che consisteva in un bolo iniziale di 60 unità/kg, con un valore di riferimento dell'ACT di 200 –300 secondi. L'endpoint primario dello studio era: morte (D), infarto del miocardio (MI), rivascolarizzazione urgente del vaso interessato (UTVR) e terapia antitrombotica di salvataggio a breve termine con inibitore GP IIB/IIIa (RT), entro 48 ore dalla randomizzazione.

L'infarto miocardico è stato identificato sulla base di criteri di CK-MB del laboratorio centralizzato. Per questa diagnosi, entro le 24 ore successive la procedura di PCI, dovevano essere presenti almeno due valori di CK-MB ≥ 3 volte il limite superiore della norma; in questo caso la validazione da parte del CEC non era richiesta. L'infarto del miocardio poteva anche essere segnalato a seguito di una attribuzione da parte del CEC di una segnalazione di uno sperimentatore.

L'analisi dell'endpoint primario [endpoint combinato quadruplo di morte, infarto del miocardio, rivascolarizzazione urgente del vaso interessato (UTVR) e trombolisi bail-out (di salvataggio) a 48 ore] ha dimostrato nel gruppo eptifibatide una riduzione relativa del 37 % ed una riduzione assoluta del 3,9 % (6,6 % di eventi vs. 10,5 %, $p=0,0015$). I risultati relativi all'endpoint primario sono stati attribuiti principalmente alla riduzione dell'incidenza dell'infarto miocardico enzimatico, definito come il verificarsi di una elevazione precoce degli enzimi cardiaci dopo la PCI (80 su 92 infarti del miocardio nel gruppo placebo vs. 47 su 56 infarti del miocardio nel gruppo dell'eptifibatide). La rilevanza clinica di questi infarti miocardici enzimatici è tuttora controversa.

Risultati simili sono stati ottenuti anche per gli endpoint secondari valutati a 30 giorni: endpoint combinato triplice di morte, infarto miocardio e UTVR, e la combinazione clinicamente più importante di morte ed infarto miocardico.

La riduzione dell'incidenza degli eventi endpoint nei pazienti trattati con eptifibatide si è verificata precocemente durante il trattamento. Non si è manifestato alcun ulteriore beneficio successivamente, fino ad un anno.

Prolungamento del tempo di sanguinamento

La somministrazione di eptifibatide in bolo ed infusione endovenosa, causa un aumento di 5 volte del tempo di sanguinamento. Questo aumento è rapidamente reversibile in seguito alla sospensione dell'infusione con un ritorno del tempo di sanguinamento ai valori basali in circa 6 (2-8) ore. Quando somministrato da solo, eptifibatide non ha un effetto misurabile sul tempo di protrombina (PT) o sul tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di eptifibatide è lineare e dose proporzionale per dosi in bolo comprese nel range da 90 a 250 microgrammi/kg e per una velocità di infusione da 0,5 a 3,0 microgrammi/kg/min.

A seguito di un'infusione di 2,0 microgrammi/kg-min, le concentrazioni di eptifibatide allo steady-state, variano da 1,5 a 2,2 microgrammi/ml in pazienti con coronaropatie. Queste concentrazioni plasmatiche si raggiungono rapidamente quando l'infusione è preceduta da un bolo di 180 microgrammi/kg. Il grado di legame di eptifibatide alle proteine plasmatiche umane è di circa il 25 %. Nella stessa popolazione, l'emivita di eliminazione plasmatica è approssimativamente 2,5 ore; la clearance plasmatica varia da 55 a 80 ml/kg/ora e il volume di distribuzione varia approssimativamente da 185 a 260 ml/kg. Nei volontari sani, l'escrezione renale è circa il 50 % della clearance totale; approssimativamente il 50 % della quantità eliminata viene escreta immodificata.

In pazienti con insufficienza renale di entità da moderata a grave (clearance creatinina < 50 ml/min), la clearance dell'eptifibatide è ridotta di circa il 50% e i livelli plasmatici allo stato stazionario (steady state) sono all'incirca raddoppiati.

Non sono stati condotti studi specifici di interazioni farmacocinetiche. Comunque, nei pazienti inclusi negli studi di farmacocinetica, non sono state osservate interazioni cinetiche tra eptifibatide e le seguenti sostanze somministrate concomitantemente: amlodipina, atenololo, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digossina, diltiazem, difenidramina, enalapril, fentanyl, furosemide, eparina, lidocaina, lisinopril, metoprololo, midazolam, morfina, nitrati, nifedipina e warfarin.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia condotti con eptifibatide comprendono: studi per somministrazioni singole e ripetute nel ratto, nel coniglio e nella scimmia, studi sulla riproduzione nel ratto e nel coniglio, studi di genotossicità *in vitro* ed *in vivo* e studi di irritazione, ipersensibilità e di antigenicità. Nessun effetto tossico inatteso si è

osservato per un farmaco con questo profilo farmacologico ed i risultati sono predittivi dell'esperienza clinica, con il sanguinamento come principale effetto indesiderato. Nessun effetto genotossico è stato osservato con eptifibatide.

Sono stati condotti studi di teratogenesi con infusione endovenosa continua di eptifibatide in ratte gravide a dosi fino a 72 mg/kg/die (circa 4 volte la dose terapeutica massima calcolata sulla base della superficie corporea) e in coniglie gravide fino ad una dose totale di 36 mg/kg/die (circa 4 volte la dose terapeutica massima calcolata sulla base della superficie corporea). Questi studi non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità o tossicità embrio-fetale dovuta a eptifibatide. Non sono disponibili studi di riproduzione in specie animali in cui eptifibatide abbia dimostrato un'attività farmacologica simile a quella esercitata nell'uomo. Di conseguenza questi studi non sono utili per valutare la tossicità di eptifibatide sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 4.6).

Il potenziale cancerogeno di eptifibatide non è stato valutato negli studi a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Acido citrico monoidrato
- Sodio idrossido
- Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

INTEGRILIN non è compatibile con furosemide.

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Conservare il flaconcino nell'astuccio originale al fine di proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino di vetro Tipo I da 100 ml, chiuso con un tappo di gomma butilica e sigillato con capsula di alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prove di compatibilità chimico-fisiche indicano che INTEGRILIN può essere somministrato attraverso una linea endovenosa insieme a atropina solfato, dobutamina, eparina, lidocaina, meperidina, metoprololo, midazolam, morfina, nitroglicerina, attivatore tissutale del plasminogeno o verapamil. INTEGRILIN è compatibile con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9 % e con Destrosio 5 % in Normosol R in presenza o assenza di cloruro di potassio.

Prima dell'uso controllare il contenuto del flaconcino. Non utilizzare se si evidenziano particelle corpuscolate o scolorimento. Non è necessario proteggere INTEGRILIN soluzione dalla luce durante la somministrazione. Eliminare il materiale non utilizzato dopo l'apertura.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/109/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 Luglio 1999
1 Luglio 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1° marzo 2007

ustaut/GG/Integrilin/ Integrilin RCP Sol. 0,75 mg (mar-07)
CD 1-3-2007 (Modifica stampati – riduzione dosaggio nell'insufficienza renale)