

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INTEGRILIN 0,75 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,75 mg di eptifibatide.

Un flaconcino da 100 ml di soluzione per infusione contiene 75 mg 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 soggetti adulti affetti da angina instabile o infarto del miocardio non Q che abbiano avuto l'ultimo episodio di dolore toracico nelle ultime 24 ore, e con modifiche dell'elettrocardiogramma (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. Esso deve essere somministrato 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.

E' raccomandata la somministrazione contemporanea di eparina, a meno che essa non sia controindicata per motivi quali anamnesi di trombocitopenia associata all'uso di eparina ("Somministrazione di eparina", paragrafo 4.4). INTEGRILIN è inoltre utilizzabile in concomitanza con acido acetilsalicilico, in base a quanto previsto dalla gestione ordinaria dei pazienti con sindrome coronarica acuta, a meno che il suo uso non sia controindicato.

Posologia

Pazienti adulti (≥ 18 anni di età) affetti da angina instabile (UA) o da infarto miocardico non Q (NQMI): 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 (coronary artery bypass graft, CABG) o fino alla dimissione dall'ospedale (qualsiasi evenienza si presenti per prima). Se l'intervento di rivascolarizzazione coronarica per via percutanea (percutaneous coronary intervention, 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.

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

In pazienti con compromissione 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. Questa raccomandazione è basata sui dati di farmacodinamica e di farmacocinetica. Tuttavia l'evidenza clinica al momento disponibile non può confermare che questa variazione della dose comporti un beneficio prolungato nel tempo (vedere paragrafo 5.1). L'uso in pazienti con compromissione renale più grave è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

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 elencati nel paragrafo 6.1
- 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 / mm^3)
- 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)
- compromissione renale grave (clearance creatinina < 30 ml/min) o dipendenza dalla dialisi renale
- compromissione epatica clinicamente rilevante
- somministrazione per via parenterale concomitante o programmata di un'altra glicoproteina (GP) IIb/IIIa inibitore.

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, pazienti con basso peso

corporeo o con compromissione renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min) possono presentare un aumentato rischio di sanguinamento. Questi pazienti devono essere attentamente controllati per quanto attiene al rischio di sanguinamento.

Un incremento nel rischio di sanguinamento può essere inoltre osservato nei pazienti che ricevono una somministrazione precoce di Integrilin (ad es. dopo la diagnosi) rispetto a quelli che lo ricevono immediatamente prima della PCI, come si è visto nello studio EARLY ACS. Diversamente dalla posologia approvata in EU, a tutti i pazienti in questo studio è stato somministrato un doppio bolo prima dell'infusione (vedere paragrafo 5.1).

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 (ad esempio, sedi di inserimento di catetere; arterioso, venoso o sedi di iniezione; siti di incisione; tratto gastrointestinale e tratto genitourinario). Parimenti, 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 medicinali che influenzano l'emostasi inclusi ticlopidina e clopidogrel, trombolitici, anticoagulanti orali, soluzioni di destrano, adenosina, sulfpirazone, 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 soprallivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra all'ECG). Di conseguenza, l'impiego di INTEGRILIN non è raccomandato in queste circostanze (vedere paragrafo 4.5).

L'infusione di INTEGRILIN deve essere immediatamente interrotta 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, si deve immediatamente interrompere 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'appropriata emostasi sotto stretto controllo.

Trombocitopenia ed Immunogenicità correlate agli inibitori della GP IIb/IIIa

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. Successivamente alla commercializzazione con la somministrazione di eptifibatide è stata osservata trombocitopenia, inclusa trombocitopenia acuta grave (vedere paragrafo 4.8).

Il meccanismo, sia esso immuno e/o non-immuno-mediato, con il quale l'eptifibatide può indurre trombocitopenia non è stato completamente compreso. Tuttavia, il trattamento con eptifibatide è stato associato agli anticorpi che riconoscono la GP IIb/IIIa occupata dalla eptifibatide, suggerendo un

meccanismo immuno-mediato. La trombocitopenia che si verifica dopo la prima esposizione ad inibitori della GP IIb/IIIa può essere spiegata dal fatto che gli anticorpi sono naturalmente presenti in alcuni individui normali.

Poiché sia la ripetuta esposizione ad ogni agente che mimi il legame alla GP IIb/IIIa (come abciximab o eptifibatide) che la prima esposizione ad un inibitore della GP IIb/IIIa possono essere associate a risposte trombocitopeniche immuno-mediate, è richiesto il monitoraggio, ad esempio i livelli piastrinici devono essere monitorati prima del trattamento, entro 6 mesi dalla somministrazione, e almeno una volta al giorno in corso di terapia ed immediatamente ai segni clinici di una inattesa tendenza al sanguinamento.

Sia nel caso in cui si osservi una diminuzione confermata della conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$ o una trombocitopenia acuta profonda, deve essere immediatamente presa in considerazione l'interruzione di ogni trattamento medico che abbia effetti trombocitopenici noti o sospetti, compresi eptifibatide, eparina e clopidogrel. La decisione di utilizzare trasfusioni di piastrine deve essere basata su un parere clinico specifico per paziente.

Non ci sono dati sull'utilizzo di INTEGRILIN in pazienti con anamnesi di trombocitopenia immuno-mediata da altri inibitori di GP IIb/IIIa. Di conseguenza, non è raccomandata la somministrazione di eptifibatide nei pazienti che abbiano precedentemente avuto esperienza di trombocitopenia immuno-mediata con inibitori della GP IIb/IIIa, inclusa eptifibatide,

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).

UA/NQMI: 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 UA/NQMI, 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Warfarin e dipiridamolo

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.

INTEGRILIN e medicinali trombolitici

Sono disponibili dati limitati sull'uso di INTEGRILIN e medicinali 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 sull'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST, la combinazione di una dose ridotta di tenecteplase e eptifibatide, confrontata con placebo ed eptifibatide, ha aumentato significativamente il rischio di sanguinamenti sia maggiori che minori quando somministrati contemporaneamente

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 in concomitanza 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 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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.

Allattamento al seno

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 solo per l'uso in pazienti ospedalizzati.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse insorte nei pazienti trattati con eptifibatide, era generalmente correlata al sanguinamento o ad eventi cardiovascolari che si verificano frequentemente in questa tipologia di pazienti.

Studi Clinici

Le fonti dei dati utilizzate per determinare le frequenze delle reazioni avverse comprendono due studi clinici di Fase III (PURSUIT ed ESPRIT). Questi studi sono di seguito brevemente descritti.

PURSUIT: studio randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di Integrilin verso placebo per la riduzione della mortalità e del (re) infarto del miocardio in pazienti con angina instabile o infarto del miocardio non-Q.

ESPRIT: studio in doppio cieco, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia con eptifibatide in pazienti che devono essere sottoposti a PCI non-emergente con impianto di uno stent.

Nello studio PURSUIT gli eventi avversi, sanguinamento e non, sono stati raccolti dalle dimissioni ospedaliere alla visita dei 30 giorni. Nello studio ESPRIT, gli episodi di sanguinamento sono stati riportati a 48 ore, quelli non di sanguinamento sono stati riportati a 30 giorni. Mentre sono stati usati i criteri per il sanguinamento stabiliti dal Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI per categorizzare l'incidenza dei sanguinamenti maggiori e minori in entrambi gli studi PURSUIT ed ESPRIT, i dati del PURSUIT sono stati raccolti entro 30 giorni mentre quelli dell'ESPRIT erano limitati ad eventi avversi verificatisi entro 48 ore o alla dimissione, indipendentemente da quello avvenuto prima.

Gli eventi indesiderati sono elencati di seguito per sistemi ed organi secondo la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). Queste sono le frequenze assolute che non tengono conto dei tassi riferiti al placebo. Nel caso di una particolare reazione avversa, qualora i dati siano disponibili da entrambi gli studi PURSUIT ed ESPRIT, è stata usata la maggiore incidenza riportata per l'assegnazione della frequenza di reazione avversa.

Da notare che la causalità non è stata determinata per tutte le reazioni avverse.

Patologie del Sistema Emolinfopoietico	
Molto comune	sanguinamento (maggiore o minore sanguinamento incluso accesso all'arteria femorale, correlato a CABG, gastrointestinale, genitourinario, retroperitoneale, intracranico, ematemesi, ematuria, orale/orofaringeo, diminuzioni della emoglobina/ematocrito e altri).
Non comune	Trombocitopenia.
Patologie del Sistema Nervoso	
Non comune	Ischemia cerebrale.
Patologie cardiache	
Comune	Arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale.
Patologie vascolari	
Comune	Shock, ipotensione, flebite.

Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione striale, ipotensione, e shock, che sono gli eventi avversi più comunemente riportati nello studio PURSUIT, erano eventi avversi correlati alla patologia di base.

La somministrazione di eptifibatide è associata all'incremento di sanguinamenti sia minori che maggiori come classificati dai criteri del gruppo di studio TIMI. Alle dosi terapeutiche raccomandate, come sono state somministrate nel corso dello studio PURSUIT che ha coinvolto circa 11.000 pazienti, il sanguinamento è stata la complicanza più comune incontrata durante la terapia con eptifibatide. 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).

Il sanguinamento minore è stato definito nello studio PURSUIT macroematuria spontanea, ematemesi spontanea, perdita di sangue spontanea con una diminuzione di emoglobina superiore a 3 g/dl, o a diminuzione di emoglobina maggiore di 4 g/dl in assenza di una emorragia visibile. Durante il trattamento con Integrilin in questo studio, il sanguinamento minore è stata una complicanza molto comune ($> 1/10$, o 13,1% per Integrilin vs 7,6% per il placebo). Gli eventi di sanguinamento sono stati più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto eparina in concomitanza in corso di PCI, quando ACT erano superiori a 350 secondi (vedere paragrafo 4.4, somministrazione di eparina).

Il sanguinamento maggiore è stato definito nello studio PURSUIT sia come emorragia intracranica che come decremento nelle concentrazioni di emoglobina maggiore di 5 g/dl. Anche il sanguinamento maggiore è stato molto comune e riportato più frequentemente con Integrilin che con placebo nello studio PURSUIT ($\geq 1/10$ o 10,8% vs 9,3%), ma è stato poco frequente nella maggior parte dei pazienti che non sono stati sottoposti a CABG entro 30 giorni dall'arruolamento. Nei pazienti sottoposti a CABG, l'incidenza del sanguinamento non è stata aumentata da Integrilin rispetto ai pazienti trattati

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.

L'incidenza di episodi di sanguinamento gravi o pericolosi per la vita dopo somministrazione di Integrilin è stata pari a 1,9% rispetto a 1,1% con placebo. La necessità di trasfusioni di sangue era leggermente maggiore con Integrilin (11,8% vs. 9,3% con placebo).

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).

Esperienza post-commercializzazione

Patologie del Sistema Emolinfopoietico	
Molto rari	sanguinamento ad esito fatale (la maggior parte dei casi riguardava patologie del sistema nervoso centrale e periferico: emorragie cerebrali o intracraniche); emorragia polmonare, trombocitopenia acuta grave, ematoma.
Disturbi del Sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni anafilattiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto rari	rash, disturbi al sito di iniezione tipo orticaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di overdose con eptifibatide nell'uomo è estremamente limitata. Non c'è alcuna indicazione di reazioni avverse gravi associate 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 dosi infusionali che eccedevano il doppio della dose raccomandata, oppure erano identificati dallo sperimentatore come pazienti che avevano ricevuto un sovradosaggio. 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 (inibitori della aggregazione piastrinica eparina esclusa), codice ATC: B01AC16

Meccanismo d'azione

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.

Effetti farmacodinamici

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 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.

Esistono dati limitati circa l'inibizione piastrinica nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale moderata, (clearance della creatinina 30 - 50mL/min) il 100% di inibizione è stato raggiunto 24 ore dopo la somministrazione di 2 microgrammi/Kg/min. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30mL/min), l'80% di inibizione è stato ottenuto in oltre l'80% dei pazienti a 24 ore dalla somministrazione di 1 microgrammo/Kg/min.

Efficacia clinica e sicurezza

Studio PURSUIT

Lo studio pivotal 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 riperfusionazione 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 di eptifibatide; 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 di eptifibatide).

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 1); questo rappresenta circa 15 eventi evitati per 1.000 pazienti trattati:

Tabella 1			
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.

Lo studio PURSUIT è stato condotto in un momento in cui lo standard di cura nella gestione delle sindromi coronariche acute era diverso da quello attuale, in termini di uso degli antagonisti dei recettori ADP (P2Y₁₂) delle piastrine e nell'uso di routine di stent intracoronarici.

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).

Studio EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) è uno studio sull'utilizzo di routine precoce di eptifibatide vs placebo (con somministrazione ritardata di eptifibatide nel laboratorio di emodinamica) usato in associazione con terapie antitrombotiche (ASA, UFH, bivalirudina, fondaparinux o eparine a basso peso molecolare), in soggetti ad elevato rischio di Sindrome Coronarica Acuta (ACS) senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTE). I pazienti erano stati sottoposti a strategia invasiva per ulteriore trattamento, dopo aver ricevuto la terapia farmacologica in studio per un periodo di tempo dalle 12 alle 96 ore. I pazienti potevano essere trattati con terapia medica, essere sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG), oppure ad intervento di riperfusione coronaria (PCI). Diversamente dalla posologia tuttora approvata in EU, nello studio è stato utilizzato un doppio bolo del farmaco in studio (a 10 minuti di distanza un bolo dall'altro) prima dell'infusione.

Il trattamento di routine precoce con eptifibatide in questa popolazione ad alto rischio per NSTE-ACS che era trattata in modo ottimale con una strategia invasiva non ha provocato una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint composito primario di tasso di morte, infarto miocardico, RI-UR, e TBO entro 96 ore rispetto ad un regime di terapia con somministrazione ritardata di eptifibatide (9,3% nei pazienti eptifibatide precoce vs 10,0% nei pazienti assegnati ad eptifibatide con somministrazione ritardata; odds ratio = 0,920; 95% CI = 0,802-1,055, p = 0,234).

Sanguinamento grave/con pericolo di vita (secondo la classificazione sviluppata da Global Use of Strategies To Open coronary arteries (GUSTO) investigators) è risultato non comune e comparabile nei due gruppi di trattamento (0,8%). Sanguinamento moderato o grave/con pericolo di vita (secondo la classificazione sviluppata da Global Use of Strategies To Open coronary arteries (GUSTO) investigators) si è verificato in modo significativo più frequentemente nel gruppo con la somministrazione di routine precoce di eptifibatide (7,4% vs 5,0% nel gruppo eptifibatide con somministrazione ritardata; p<0,001). Simili differenze sono state osservate per le emorragie maggiori TIMI (secondo la classificazione Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)) (118 [2.5%] nella routine precoce rispetto il [1.8%] 83 nell'utilizzo ritardato, p = 0,016).

Nessun beneficio statisticamente significativo della strategia di utilizzo precoce di eptifibatide è stato dimostrato nel sottogruppo di pazienti che erano stati trattati medicalmente o durante il periodo di gestione medica antecedente alla PCI o al CABG.

In un'analisi post hoc dello studio EARLY ACS il bilancio del rischio/beneficio della riduzione della dose nei pazienti con compromissione renale moderata non è da considerarsi conclusivo. Il tasso di eventi dell'endpoint primario è stato pari a 11,9% nei pazienti trattati con una dose ridotta (1 microgrammo/Kg/min) vs 11,2% nei pazienti trattati con la dose standard (2 microgrammi/Kg/min) quando eptifibatide è stata somministrata secondo la modalità di routine precoce (p = 0,81). Con un ritardo temporaneo nella somministrazione di eptifibatide, l'incidenza degli eventi è stata del 10% vs 11,5% nei pazienti trattati con dose ridotta e dose standard, rispettivamente (p = 0,61). Il sanguinamento maggiore TIMI si è verificato nel 2,7% dei pazienti trattati con una dose ridotta (1 microgrammo/Kg/min) vs 4,2% dei pazienti trattati con la dose standard (2 microgrammi/Kg/min) in cui eptifibatide è stata somministrata secondo la modalità di routine precoce (p = 0,36). Con ritardo temporaneo nella somministrazione di eptifibatide, i maggiori eventi TIMI sono stati 1,4% vs 2,0% nei pazienti trattati con dose ridotta e dose standard, rispettivamente (p = 0,54). Non sono state osservate differenze significative nei tassi di grave sanguinamento considerando la classificazione sviluppata da Global Use of Strategies To Open coronary arteries (GUSTO) investigators.

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 imm modificata.

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 medicinali 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 nella confezione 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 ad 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 con o senza cloruro di potassio. Per i dettagli sulla sua composizione si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche di Normosol R.

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 medicinale non utilizzato dopo l'apertura.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/109/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 01.07.1999

Data dell'ultimo rinnovo: 09.07.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INTEGRILIN 2 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 2 mg di eptifibatide.

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di eptifibatide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

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 soggetti adulti 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'elettrocardiogramma (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. Esso deve essere somministrato 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.

E' raccomandata la somministrazione contemporanea di eparina, a meno che essa non sia controindicata per motivi quali anamnesi di trombocitopenia associata all'uso di eparina ("Somministrazione di eparina", paragrafo 4.4). INTEGRILIN è inoltre utilizzabile in concomitanza con acido acetilsalicilico, in base a quanto previsto dalla gestione ordinaria dei pazienti con sindrome coronarica acuta, a meno che il suo uso non sia controindicato.

Posologia

Pazienti adulti (≥ 18 anni di età) affetti da angina instabile (UA) o da infarto miocardico non Q (NQMI): 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 microgrammi/Kg/min fino a 72 ore fino all'inizio di un intervento di by-pass aorto-coronarico (coronary artery bypass graft, CABG) o fino alla dimissione dall'ospedale (qualsiasi evenienza si presenti per prima). Se l'intervento di rivascolarizzazione coronarica per via percutanea (percutaneous coronary intervention, 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.

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

In pazienti con compromissione 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. Questa raccomandazione è basata sui dati di farmacodinamica e di farmacocinetica. Tuttavia l'evidenza clinica al momento disponibile non può confermare che questa variazione della dose comporti un beneficio prolungato nel tempo (vedere paragrafo 5.1). L'uso in pazienti con compromissione renale più grave è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

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 elencati nel paragrafo 6.1;
- 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 / mm^3)
- 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)
- compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o dipendenza dalla dialisi renale
- compromissione epatica clinicamente rilevante
- somministrazione per via parenterale concomitante o programmata di un'altra glicoproteina (GP) IIb/IIIa inibitore.

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, pazienti con basso peso corporeo o con compromissione renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min)

possono presentare un aumentato rischio di sanguinamento. Questi pazienti devono essere attentamente controllati per quanto attiene al rischio di sanguinamento.

Un incremento nel rischio di sanguinamento può essere inoltre osservato nei pazienti che ricevono una somministrazione precoce di Integrilin (ad es. dopo la diagnosi) rispetto a quelli che lo ricevono immediatamente prima della PCI, come si è visto nello studio EARLY ACS. Diversamente dalla posologia approvata in EU, a tutti i pazienti in questo studio è stato somministrato un doppio bolo prima dell'infusione (vedere paragrafo 5.1).

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 (ad esempio, sedi di inserimento di catetere; arterioso, venoso o sedi di iniezione; siti di incisione; tratto gastrointestinale e tratto genitourinario). Parimenti, 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 medicinali che influenzano l'emostasi inclusi ticlopidina e clopidogrel, trombolitici, anticoagulanti orali, soluzioni di destrano, adenosina, sulfpirazone, 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 soprallivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra all'ECG). Di conseguenza, l'impiego di INTEGRILIN non è raccomandato in queste circostanze (vedere paragrafo 4.5).

L'infusione di INTEGRILIN deve essere immediatamente interrotta 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, si deve immediatamente interrompere 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 ed Immunogenicità correlate agli inibitori della GP IIb/IIIa

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. Successivamente alla commercializzazione con la somministrazione di eptifibatide è stata osservata trombocitopenia, inclusa trombocitopenia acuta grave (vedere paragrafo 4.8).

Il meccanismo, sia esso immuno e/o non-immuno-mediato, con il quale l'eptifibatide può indurre trombocitopenia non è stato completamente compreso. Tuttavia, il trattamento con eptifibatide è stato associato agli anticorpi che riconoscono la GP IIb/IIIa occupata dalla eptifibatide, suggerendo un meccanismo immuno-mediato. La trombocitopenia che si verifica dopo la prima esposizione ad

inibitori della GP IIb/IIIa può essere spiegata dal fatto che gli anticorpi sono naturalmente presenti in alcuni individui normali.

Poiché sia la ripetuta esposizione ad ogni agente che mima il legame alla GP IIb/IIIa (come abciximab o eptifibatide) che la prima esposizione ad un inibitore della GP IIb/IIIa possono essere associate a risposte trombocitopeniche immuno-mediate, è richiesto il monitoraggio, ad esempio i livelli piastrinici devono essere monitorati prima del trattamento, entro 6 mesi dalla somministrazione, e almeno una volta al giorno in corso di terapia ed immediatamente ai segni clinici di una inattesa tendenza al sanguinamento.

Sia nel caso in cui si osservi una diminuzione confermata della conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$ o una trombocitopenia acuta profonda, deve essere immediatamente presa in considerazione l'interruzione di ogni trattamento medico che abbia effetti trombocitopenici noti o sospetti, compresi eptifibatide, eparina e clopidogrel. La decisione di utilizzare trasfusioni di piastrine deve essere basata su un parere clinico specifico per paziente.

Non ci sono dati sull'utilizzo di INTEGRILIN in pazienti con anamnesi di trombocitopenia immuno-mediata da altri inibitori di GP IIb/IIIa. Di conseguenza, non è raccomandata la somministrazione di eptifibatide nei pazienti che abbiano precedentemente avuto esperienza di trombocitopenia immuno-mediata con inibitori della GP IIb/IIIa, inclusa eptifibatide,

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).

UA/NQMI: 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 UA/NQMI, 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Warfarin e dipiridamolo

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.

INTEGRILIN e medicinali trombolitici

Sono disponibili dati limitati sull'uso di INTEGRILIN e medicinali 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 sull'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST, la combinazione di una dose ridotta di tenecteplase e eptifibatide confrontata con placebo ed eptifibatide, ha aumentato significativamente il rischio di sanguinamenti sia maggiori che minori quando somministrati contemporaneamente.

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 in concomitanza 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 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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.

Allattamento al seno

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 solo per l'uso in pazienti ospedalizzati.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse insorte nei pazienti trattati con eptifibatide, era generalmente correlata al sanguinamento o ad eventi cardiovascolari che si verificano frequentemente in questa tipologia di pazienti.

Studi Clinici

Le fonti dei dati utilizzate per determinare le frequenze delle reazioni avverse comprendono due studi clinici di Fase III (PURSUIT ed ESPRIT). Questi studi sono di seguito brevemente descritti.

PURSUIT: studio randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di Integrilin verso placebo per la riduzione della mortalità e del (re) infarto del miocardio in pazienti con angina instabile o infarto del miocardio non-Q.

ESPRIT: studio in doppio cieco, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia con eptifibatide in pazienti che devono essere sottoposti a PCI non-emergente con impianto di uno stent.

Nello studio PURSUIT gli eventi avversi, sanguinamento e non, sono stati raccolti dalle dimissioni ospedaliere alla visita dei 30 giorni. Nello studio ESPRIT, gli episodi di sanguinamento sono stati riportati a 48 ore, quelli non di sanguinamento sono stati riportati a 30 giorni. Mentre sono stati usati i criteri per il sanguinamento stabiliti dal Thrombolysis in Myocardial Infarction TIMI per categorizzare l'incidenza dei sanguinamenti maggiori e minori in entrambi gli studi PURSUIT ed ESPRIT, i dati del PURSUIT sono stati raccolti entro 30 giorni mentre quelli dell'ESPRIT erano limitati ad eventi avversi verificatisi entro 48 ore o alla dimissione, indipendentemente da quello avvenuto prima.

Gli eventi indesiderati sono elencati di seguito per sistemi ed organi secondo la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). Queste sono le frequenze assolute che non tengono conto dei tassi riferiti al placebo. Nel caso di una particolare reazione avversa, qualora i dati siano disponibili da entrambi gli studi PURSUIT ed ESPRIT, è stata usata la maggiore incidenza riportata per l'assegnazione della frequenza di reazione avversa.

Da notare che la causalità non è stata determinata per tutte le reazioni avverse.

Patologie del Sistema Emolinfopoietico	
Molto comune	sanguinamento (maggiore o minore sanguinamento incluso accesso all'arteria femorale, correlato a CABG, gastrointestinale, genitourinario, retroperitoneale, intracranico, ematemesi, ematuria, orale/orofaringeo, diminuzioni della emoglobina/ematocrito e altri).
Non comune	Trombocitopenia.
Patologie del Sistema Nervoso	
Non comune	Ischemia cerebrale.
Patologie cardiache	
Comune	Arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, fibrillazione atriale.
Patologie vascolari	
Comune	Shock, ipotensione, flebite.

Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione striale, ipotensione, e shock, che sono gli eventi avversi più comunemente riportati nello studio PURSUIT, erano eventi avversi correlati alla patologia di base.

La somministrazione di eptifibatide è associata all'incremento di sanguinamenti sia minori che maggiori come classificati dai criteri del gruppo di studio TIMI. Alle dosi terapeutiche raccomandate, come sono state somministrate nel corso dello studio PURSUIT che ha coinvolto circa 11.000 pazienti, il sanguinamento è stata la complicanza più comune incontrata durante la terapia con eptifibatide. 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).

Il sanguinamento minore è stato definito nello studio PURSUIT macroematuria spontanea, ematemesi spontanea, perdita di sangue spontanea con una diminuzione di emoglobina superiore a 3 g/dl, o a diminuzione di emoglobina maggiore di 4 g/dl in assenza di una emorragia visibile. Durante il trattamento con Integrilin in questo studio, il sanguinamento minore è stata una complicanza molto comune ($> 1/10$, o 13,1% per Integrilin vs 7,6% per il placebo). Gli eventi di sanguinamento sono stati più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto eparina in concomitanza in corso di PCI, quando ACT erano superiori a 350 secondi (vedere paragrafo 4.4, somministrazione di eparina).

Il sanguinamento maggiore è stato definito nello studio PURSUIT sia come emorragia intracranica che come decremento nelle concentrazioni di emoglobina maggiore di 5 g/dl. Anche il sanguinamento maggiore è stato molto comune e riportato più frequentemente con Integrilin che con placebo nello studio PURSUIT ($\geq 1/10$ o 10,8% vs 9,3%), ma è stato poco frequente nella maggior parte dei pazienti che non sono stati sottoposti a CABG entro 30 giorni dall'arruolamento. Nei pazienti sottoposti a CABG, l'incidenza del sanguinamento non è stata aumentata da Integrilin rispetto ai pazienti trattati

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.

L'incidenza di episodi di sanguinamento gravi o pericolosi per la vita dopo somministrazione di Integrilin è stata pari a 1,9% rispetto a 1,1% con placebo. La necessità di trasfusioni di sangue era leggermente maggiore con Integrilin (11,8% vs. 9,3% con placebo).

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).

Esperienza post-commercializzazione

Patologie del Sistema Emolinfopoietico	
Molto rari	sanguinamento ad esito fatale (la maggior parte dei casi riguardava patologie del sistema nervoso centrale e periferico: emorragie cerebrali o intracraniche); emorragia polmonare, trombocitopenia acuta grave, ematoma.
Disturbi del Sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni anafilattiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto rari	rash, disturbi al sito di iniezione tipo orticaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di overdose con eptifibatide nell'uomo è estremamente limitata. Non c'è alcuna indicazione di reazioni avverse gravi associate 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 dosi infusionali che eccedevano il doppiodella dose raccomandata, oppure erano identificati dallo sperimentatore come pazienti che avevano ricevuto un sovradosaggio. 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 (inibitori della aggregazione piastrinica eparina esclusa), codice ATC: B01AC16

Meccanismo d'azione

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.

Effetti farmacodinamici

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 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.

Esistono dati limitati circa l'inibizione piastrinica nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale moderata, (clearance della creatinina 30 - 50mL/min) il 100% di inibizione è stato raggiunto 24 ore dopo la somministrazione di 2 microgrammi/Kg/min. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30mL/min), l'80% di inibizione è stato ottenuto in oltre l'80% dei pazienti a 24 ore dalla somministrazione di 1 microgrammo/Kg/min.

Efficacia clinica e sicurezza

Studio PURSUIT

Lo studio pivotal per la valutazione dell'efficacia di INTEGRILIN 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 ripercussione 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 di eptifibatide; 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 di eptifibatide).

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 1); questo rappresenta circa 15 eventi evitati per 1.000 pazienti trattati:

Tabella 1			
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.

Lo studio PURSUIT è stato condotto in un momento in cui lo standard di cura nella gestione delle sindromi coronariche acute era diverso da quello attuale, in termini di uso degli antagonisti dei recettori ADP (P2Y12) delle piastrine e nell'uso di routine di stent intracoronarici.

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).

Studio EARLY-ACS

EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) è uno studio sull'utilizzo di routine precoce di eptifibatide vs placebo (con somministrazione ritardata di eptifibatide nel laboratorio di emodinamica) usato in associazione con terapie antitrombotiche (ASA, UFH, bivalirudina, fondaparinux o eparine a basso peso molecolare), in soggetti ad elevato rischio di Sindrome Coronarica Acuta (ACS) senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTE). I pazienti erano stati sottoposti a strategia invasiva per ulteriore trattamento, dopo aver ricevuto la terapia farmacologica in studio per un periodo di tempo dalle 12 alle 96 ore. I pazienti potevano essere trattati con terapia medica, essere sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG), oppure ad intervento di riperfusione coronaria (PCI). Diversamente dalla posologia tuttora approvata in EU, nello studio è stato utilizzato un doppio bolo del farmaco in studio (a 10 minuti di distanza un bolo dall'altro) prima dell'infusione.

Il trattamento di routine precoce con eptifibatide in questa popolazione ad alto rischio per NSTE-ACS che era trattata in modo ottimale con una strategia invasiva non ha provocato una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint composito primario di tasso di morte, infarto miocardico, RI-UR, e TBO entro 96 ore rispetto ad un regime di terapia con somministrazione ritardata di eptifibatide (9,3% nei pazienti eptifibatide precoce vs 10,0% nei pazienti assegnati ad eptifibatide con somministrazione ritardata; odds ratio = 0,920; 95% CI = 0,802-1,055, p = 0,234).

Sanguinamento grave/con pericolo di vita (secondo la classificazione sviluppata da Global Use of Strategies To Open coronary arteries (GUSTO) investigators) è risultato non comune e comparabile nei due gruppi di trattamento (0,8%). Sanguinamento moderato o grave/sanguinamento con pericolo di vita (secondo la classificazione sviluppata da Global Use of Strategies To Open coronary arteries (GUSTO) investigators) si è verificato in modo significativo più frequentemente nel gruppo con la somministrazione di routine precoce di eptifibatide (7,4% vs 5,0% nel gruppo eptifibatide con somministrazione ritardata; p<0,001). Simili differenze sono state osservate per le emorragie maggiori TIMI (secondo la classificazione Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)) (118 [2.5%] nella routine precoce rispetto il [1.8%] 83 nell'utilizzo ritardato, p = 0,016).

Nessun beneficio statisticamente significativo della strategia di utilizzo precoce di eptifibatide è stato dimostrato nel sottogruppo di pazienti che erano stati trattati medicalmente o durante il periodo di gestione medica antecedente alla PCI o al CABG.

In un'analisi post hoc dello studio EARLY ACS il bilancio del rischio/beneficio della riduzione della dose nei pazienti con compromissione renale moderata non è da considerarsi conclusivo. Il tasso di eventi dell'endpoint primario è stato pari a 11,9% nei pazienti trattati con una dose ridotta (1 microgrammo/Kg/min) vs 11,2% nei pazienti trattati con la dose standard (2 microgrammi/Kg/min) quando eptifibatide è stata somministrata secondo la modalità di routine precoce (p = 0,81). Con un ritardo temporaneo nella somministrazione di eptifibatide, l'incidenza degli eventi è stata del 10% vs 11,5% nei pazienti trattati con dose ridotta e dose standard, rispettivamente (p = 0,61). Il sanguinamento maggiore TIMI si è verificato nel 2,7% dei pazienti trattati con una dose ridotta (1 microgrammo/Kg/min) vs 4,2% dei pazienti trattati con la dose standard (2 microgrammi/Kg/min) in cui eptifibatide è stata somministrata secondo la modalità di routine precoce (p = 0,36). Con ritardo temporaneo nella somministrazione di eptifibatide, i maggiori eventi TIMI sono stati 1,4% vs 2,0% nei pazienti trattati con dose ridotta e dose standard, rispettivamente (p = 0,54). Non sono state osservate differenze significative nei tassi di grave sanguinamento considerando la classificazione sviluppata da Global Use of Strategies To Open coronary arteries (GUSTO) investigators.

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 di 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 medicinali 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 nella confezione originale al fine di proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino di vetro Tipo I da 10 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, con o senza cloruro di potassio. Per i dettagli sulla sua composizione si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche di Normosol R.

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 medicinale non utilizzato dopo l'apertura.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/109/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 01.07.1999

Data dell'ultimo rinnovo: 09.07.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Ltd.
(Trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham
DL12 8DT
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).