

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ІНТЕГРИЛІН
(INTEGRILIN)

Загальна характеристика:

міжнародна і хімічна назва: ертифібатид; цикло(S-S)-меркаптопропіоніл-(L)-гомоаргініл-гліцил-(L)аспартил-(L)триптофаніл-(L)пропіл-(L)цистеїнамід;

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний, стерильний, апірогенний розчин;

склад: 1 флакон (10 мл) містить 2 мг/мл ертифібатиду (NDC 0085-1177-01);

1 флакон (100 мл) містить 0,75 мг/мл ертифібатиду (NDC 0085-1136-01);

допоміжні речовини: кислоти лимонної моногідрат та натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти, блокатори глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів тромбоцитів. Код АТС В01А С16.

Фармакологічні властивості. Ертифібатид є інгібітором агрегації тромбоцитів, що належить до класу RGD (аргінін-гліцин-аспартат)-міметиків. Він оборотно та дозозалежно пригнічує агрегацію тромбоцитів, запобігаючи взаємодії фібриногену, фактора фон Вілленбранда та інших лігандів із глікопротеїновими Пб/Ша рецепторами.

Фармакодинаміка. При внутрішньовенному застосуванні ертифібатид чинить пригнічення агрегації тромбоцитів *ex vivo*, ступінь якого залежить від дози і концентрації препарату. Пригнічення агрегації тромбоцитів є оборотним; через чотири години після припинення інфузії функція тромбоцитів відновлюється більш ніж на 50 % порівняно з вихідним рівнем.

Ертифібатид не чинить явного впливу на протромбіновий час або активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Фармакодинамічні властивості ертифібатиду суттєво не відрізнялись у чоловіків і жінок, пацієнтів різних вікових груп.

Фармакокінетика. Фармакокінетика ертифібатиду лінійна і дозозалежна при введенні препарату у вигляді болюсу в дозах від 90 до 250 мкг/кг і при швидкості інфузії від 0,5 до

3 мкг/кг/хв. При введенні препарату методом інфузії у дозі 2,0 мкг/кг/хв у пацієнтів із коронарним атеросклерозом стабільний рівень препарату у плазмі крові становив 1,5 –

2,2 мкг/мл. Рівень препарату у плазмі крові швидше досягає стабільної концентрації при попередньому введенні болюсу у дозі 180 мкг/кг. При введенні препарату за рекомендованою схемою (болюс, а потім інфузія) концентрація швидко досягає піку, а потім трохи знижується і досягає стабільного рівня протягом 4 – 6 годин. При коронарній ангіопластиці цьому зниженню концентрації можна запобігти шляхом введення другого болюсу в дозі 180 мкг/кг через 10 хв після першого. Ступінь зв'язування ертифібатиду з білками плазми крові людини становить приблизно 25%. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 2,5 години, кліренс – 55 - 58 мл/кг/год, а об'єм розподілення – 185 - 260 мл/кг. У здорових людей частина ниркового кліренсу від загального кліренсу становить приблизно 50 %; більша частина препарату виділяється з сечею у незмінному вигляді та у вигляді метаболітів. У плазмі людини основні метаболіти не знайдені.

Показання для застосування.

Гострий коронарний синдром (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q).

При проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА), включаючи інтракоронарне стентування, – для попередження тромболітичної оклюзії ураженої артерії та гострих ішемічних ускладнень.

Спосіб застосування та дози. Інтегрин розчин для внутрішньовенного струминного (болюсного) та

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Інтегрин розчин для внутрішньовенного краплинного (інфузійного) введення застосовують за описаними нижче схемами.

Гострий коронарний синдром. Одразу після встановлення діагнозу внутрішньовенно струминно вводять 180 мкг/кг маси тіла, а потім починають краплинне введення препарату по 2 мкг/кг/хв (при рівні креатиніну сироватки крові нижче 2 мг/дл) або 1 мкг/кг/хв (при рівні креатиніну сироватки крові від 2 до 4 мг/дл), котре продовжують до 72 годин (або до виписки із стаціонару, якщо вона відбувається раніше). Якщо при цьому хворому починають проводити черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (ЧТКА) за невідкладними показаннями, інфузію Інтегрину продовжують ще протягом 18 - 24 годин після втручання (максимальна загальна тривалість терапії – 96 годин). Хворим із масою тіла понад 121 кг вводять не більше 22,6 мг препарату у вигляді болюсу і не більше 15 мг/год (при рівні креатиніну нижче 2 мг/дл) або 7,5 мг/год (креатинін 2 - 4 мг/дл) у вигляді інфузії.

Черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА). Безпосередньо перед початком маніпуляції внутрішньовенно у вигляді болюсу вводять 180 мкг/кг маси тіла, а потім починають безперервну інфузію препарату по 2 мкг/кг/хв (при рівні креатиніну сироватки крові від 2 мг/дл) або 1 мкг/кг/хв (при рівні креатиніну сироватки крові від 2 до 4 мг/дл). Через 10 хвилин після першого болюсу вводять повторно болюс дозою 180 мкг/кг. Інфузію продовжують протягом 18 - 24 годин або до виписки хворого зі стаціонару, якщо вона відбувається раніше. Мінімальна тривалість введення препарату – 12 годин. Хворим із масою тіла понад 121 кг вводять не більше 22,6 мг препарату у вигляді болюсу і не більше 15 мг/год (при рівні креатиніну нижче 2 мг/дл) або 7,5 мг/год (креатинін 2 - 4 мг/дл) у вигляді інфузії.

Дозу Інтегрину можна визначити залежно від маси тіла хворого за приведеною нижче таблицею:

Маса тіла хворого (кг)	Болюс 180 мкг/кг (із флакона 20 мг/10 мл)	Інфузія 2,0 мкг/кг/хв (із флакона 75 мг/100 мл)	Інфузія 1,0 мкг/кг/хв (із флакона 75 мг/100 мл)
37 - 41	3,4 мл	6,0 мл/год	3,0 мл/год
42 - 46	4,0 мл	7,0 мл/год	3,5 мл/год
47 - 53	4,5 мл	8,0 мл/год	4,0 мл/год
54 - 59	5,0 мл	9,0 мл/год	4,5 мл/год
60 - 65	5,6 мл	10,0 мл/год	5,0 мл/год
66 - 71	6,2 мл	11,0 мл/год	5,5 мл/год
72 - 78	6,8 мл	12,0 мл/год	6,0 мл/год
79 - 84	7,3 мл	13,0 мл/год	6,5 мл/год
85 - 90	7,9 мл	14,0 мл/год	7,0 мл/год
91 - 96	8,5 мл	15,0 мл/год	7,5 мл/год
97 - 103	9,0 мл	16,0 мл/год	8,0 мл/год
104 - 109	9,5 мл	17,0 мл/год	8,5 мл/год
110 - 115	10,2 мл	18,0 мл/год	9,0 мл/год
116 - 121	10,7 мл	19,0 мл/год	9,5 мл/год
Понад 121	11,3 мл	20,0 мл/год	10,0 мл/год

Хворим літнього віку дозування корекції не потребує.

Побічна дія.

Кровотеча. Найчастіші небажані явища при застосуванні Інтегрину – незначні кровотечі, в тому числі макрогематурія, блювання кров'ю, інші кровотечі, що супроводжувались зниженням рівня гемоглобіну більш ніж на 3 г/дл. Як правило, такі кровотечі спостерігаються при одночасному застосуванні гепарину. Рідше спостерігаються великі кровотечі (зі зниженням рівня гемоглобіну більш ніж на 5 г/дл). Украй рідко – внутрішньочерепні крововиливи. Були поодинокі повідомлення про фатальні кровотечі, легеневі кровотечі.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Тромбоцитопенія. У дослідженнях ESPRIT частота випадків тромбоцитопенії

(< 100000 у мм^3) або зниження кількості тромбоцитів (50 % порівняно з початковим рівнем) становила 1,2% проти – 0,6 % в групі плацебо. В інших дослідженнях частота тромбоцитопенії була на рівні плацебо.

Інші небажані реакції. Частота серйозних небажаних явищ, не пов'язаних із кровотечею (артеріальна гіпотензія тощо), при застосуванні Інтегриліну не відрізняється від такої при застосуванні плацебо.

Протипоказання.

Геморагічний діатез в анамнезі або виражена патологічна кровотеча протягом попередніх 30 днів (виключаючи менструальні кровотечі).

Будь-який інсульт протягом попередніх 30 днів або геморагічний інсульт в анамнезі.

Оперативне втручання в період 6 тижнів напередодні.

Тромбоцитопенія ($< 100\ 000$ кл/ мм^3).

Протромбіновий час в 1,2 раза більше контрольного або показник INR > 2.0 .

Виражена артеріальна гіпертензія (систоличний тиск ≥ 200 мм рт. ст. або діастолічний тиск ≥ 110 мм рт. ст.) на фоні антигіпертензивної терапії.

Клінічно виражене порушення функції печінки.

Кліренс креатиніну < 30 мл/хв, чи гостра ниркова недостатність.

Серйозне хірургічне втручання протягом попередніх 6 тижнів.

Будь-який інсульт протягом попередніх 30 днів або геморагічний інсульт в анамнезі.

Одночасне або заплановане парентеральне застосування іншого блокатору глікопротеїнових П₂/П₃ рецепторів для парентерального введення.

Лікування програмованим діалізом у зв'язку з нирковою недостатністю.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Передозування. Інформація про передозування ептифібатиду дуже обмежена. Даних про серйозні порушення, пов'язані з випадковим передозуванням при струминному або краплинному введенні, а також при перевищенні кумулятивної дози, немає.

Передозування Інтегриліну може викликати кровотечу. Через короткий термін напіввиведення та високий кліренс дія препарату може бути швидко зупинена шляхом припинення введення.

Особливості застосування. Інтегрилін слід застосовувати тільки в умовах стаціонару.

Кровотечі. Інтегрилін є антитромботичним засобом, що діє шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів, тому всі пацієнти повинні бути ретельно досліджені щодо виявлення можливих кровотеч, особливо жінки, пацієнти літнього віку, а також пацієнти із низькою масою тіла, як ті, що мають найбільший ризик геморагічних ускладнень.

Ризик кровотеч є найбільшим у місці артеріального доступу у хворих, яким проводиться ЧТКА. Необхідно ретельно спостерігати за місцями можливих кровотеч, в тому числі місцем вводу катетера; слід також бути обережним щодо можливої кровотечі зі шлунково-кишкового тракту та сечостатевого шляхів, а також позачеревних кровотеч.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні Інтегриліну з іншими препаратами, що діють на систему гемостазу, включаючи тромболітики, пероральні антикоагулянти, декстрини, аденозин, нестероїдні протизапальні засоби, а також сульфінпіразон, простациклін, дипіридамол, тиклопідин та клопідогрель.

Не рекомендовано застосовувати Інтегрилін у хворих, яким за клінічними показаннями необхідно вводити тромболітики (наприклад, при гострому трансмуральному інфаркті міокарда з новим патологічним зубцем Q, підвищенням сегменту ST чи блокадою лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ).

Якщо впродовж лікування Інтегриліном виникає необхідність у невідкладному хірургічному втручанні, інфузію препарату слід негайно припинити. Якщо пацієнту потрібне планове хірургічне втручання, інфузію препарату слід припинити завчасно, щоб функція тромбоцитів відновилась до норми.

При застосуванні Інтегриліну необхідно обмежити проведення артеріальних та венозних пункцій,

внутрішньо м'язових ін'єкцій, а також використання сечових катетерів, інтубаційних трубок та назогастральних зондів. **Для внутрішньовенного доступу не слід застосовувати вени, що не підлягають компресії (підключична, яремна).**

Якщо при застосуванні Інтегриліну виникає серйозна кровотеча, яку не вдається зупинити шляхом накладення здавлюючої пов'язки, слід негайно припинити введення як Інтегриліну, так і гепарину.

Контроль за доступом до стегнової артерії. При застосуванні Інтегриліну ризик кровотеч найбільший у місці введення катетера у стегнову артерію. Провідник катетера зі стегнової артерії можна видалити після відновлення коагуляційної функції до норми: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) – менше 45 секунд чи активований час згортання (АЧЗ) – менше 150 секунд, що звичайно трапляється через 3 - 4 години після припинення введення гепарину. Після видалення провідника катетера слід провести гемостаз із наступним ретельним наглядом протягом мінімум 2 - 4 годин до виписки зі стаціонару.

Тромбоцитопенія. Інтегрилін пригнічує агрегацію тромбоцитів, але не впливає на їхню життєздатність. Якщо у хворого спостерігається зниження кількості тромбоцитів, необхідно відмінити Інтегрилін і гепарин та провести адекватне лікування. Якщо у пацієнта в анамнезі спостерігалися випадки тромбоцитопенії при застосуванні інших парентеральних інгібіторів глікопротеїнових Пв/ІІа рецепторів тромбоцитів, необхідний особливо ретельний нагляд.

Подовшення часу кровотечі. При введенні Інтегриліну може відмічатися оборотне п'ятикратне подовшення часу кровотечі. Час кровотечі повертається до початкових показників протягом 2 - 6 годин після зупинення введення препарату.

Застосування гепарину. Застосування гепарину рекомендовано у всіх випадках, якщо відсутні протипоказання до його застосування.

При гострому коронарному синдромі гепарин використовується для підтримки АЧТВ у межах 50 -70 с:

При масі тіла більше 70 кг – 5000 ОД болюсно, потім 1000 ОД/год інфузійно;

При масі тіла менше 70 кг – 60 ОД/кг болюсно, потім 12 ОД/кг/год інфузійно.

При проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА) гепарин вводиться для підтримки активованого часу згортання (АЧЗ) в межах 300 - 350 с; введення гепарину повинно бути припинене якщо АЧЗ буде перевищувати 300 с, і не повинно повторюватися доти, доки АЧЗ не стане менше 300 с. Після завершення ЧТКА інфузія гепарину не рекомендується.

При коронарній ангіопластиці (КА) гепарин вводиться у дозі 60 ОД/кг болюсно початково, якщо хворий не отримував гепарину протягом 6 годин до початку КА. Для підтримки АЧЗ у межах 200 - 300 с вводиться додатково гепарин у вигляді болюсу.

Моніторинг лабораторних показників. До початку застосування Інтегриліну для виявлення можливих порушень гемостазу рекомендовано визначення протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), сироваткового креатиніну, кількості тромбоцитів, гемоглобіну, гематокриту. Останні три показники слід безперервно контролювати протягом 6 годин після початку терапії, потім як мінімум один раз на добу протягом терапії (чи частіше у випадку зниження показників). При падінні кількості тромбоцитів нижче 100 000 в мм³ слід провести повторні аналізи для виключення псевдотромбоцитопенії; введення гепарину слід зупинити. При проведенні ЧТКА необхідно також визначити АВС.

Імуногенність. При повторному застосуванні Інтегриліну імуногенних реакцій чи виробки антитіл не відмічалось.

Застосування при нирковій недостатності. Інтегрилін може застосовуватися в загальних дозах при легкій або помірній нирковій недостатності (сироватковий креатинін 2 мг/дл). При рівні креатиніну сироватки від 2 мг/дл до 4 мг/дл дозування препарату для інфузій необхідно знизити до 1 мкг/кг/хв; дозування для болюсного введення залишається незмінним.

Вагітність та годування груддю. Дослідження ептіфібатиду у вагітних жінок не проводились. Застосовувати препарат у період вагітності рекомендується тільки в тих випадках, коли користь для матері перевищує потенційний ризик для плоду. Даних про те, чи проникає Інтегрилін в грудне молоко, немає. Рекомендовано припинити годування груддю при застосуванні Інтегриліну.

Використання у дітей. Безпека та ефективність ептіфібатиду у дітей та підлітків не вивчались, тому не

рекомендовано застосовувати препарат для осіб молодше 18 років.

Інструкції щодо введення.

1. Розчин Інтегріліну перед введенням необхідно оглянути щодо наявності помутніння та сторонніх частинок; розчин можна вводити тільки за умовою їх відсутності. Під час введення розчин захисту від світла не потребує.
2. Для болюсного введення необхідно набрати з флакона 10 мл препарату за допомогою шприца і вводити внутрішньовенно струминно протягом 1 - 2 хвилин.
3. Одразу після болюсного введення необхідно починати безперервну внутрішньовенну інфузію Інтегріліну. При використанні інфузійного насосу Інтегрілін необхідно вводити в нерозведеному вигляді прямо з флакона для інфузій (флакон на 100 мл). Система для введення Інтегріліну із флакона 100 мл повинна мати отвір для повітря; голку для під'єднання системи до флакона слід вводити строго через центр пробки флакона.

Залишок препарат у флаконі подальшому використанню не підлягає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Інтегрілін можна вводити через один катетер з атропіном, добутаїном, гепарином, лідокаїном, меперидином, метопрололом, мідазоламом, морфіном, нітрогліцерином або верапамілом. Інтегрілін не варто вводити через один катетер з фуросемідом.

Інтегрілін можна вводити в одній системі 0,9% розчином натрію хлориду або його суміші з 5% декстрозою. При використанні будь-якого з цих розчинників розчин для введення може містити також до 60 мекв/л калію хлориду.

Інтегрілін не можна вводити в одній системі з фуросемідом.

Інтегрілін не рекомендовано змішувати в одній системі з препаратами, сумісність із якими доведена не була.

Не рекомендовано застосовувати Інтегрілін разом із низькомолекулярним гепарином у зв'язку із відсутністю клінічного досвіду.

Інтегрілін не рекомендовано змішувати в одній системі з препаратами, сумісність із якими доведена не була.

Несумісності з наборами для внутрішньовенного введення не виявлено.

Умови та термін зберігання. Флакони необхідно зберігати в картонній коробці в холодильнику при температурі від 2 до 8°C. Захищати від світла. Не застосовувати після закінчення строку придатності. Залишки препарату у флаконі не використовують. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Флакони по 10 мл (для внутрішньовенного болюсного введення) та 100 мл (для внутрішньовенного інфузійного введення).

Виробник. «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Велика Британія.

«Glaxo Operations UK Limited», UK.

Адреса. «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Барнард Кастл, Дюрхем, DL12 8DT, Велика Британія.

«Glaxo Operations UK Limited», Barnard Castle, Durham, DL12 8DT, UK.