

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

INTEGRILIN

Eptifibatide 0,75 mg/ml - 2 mg/ml

Solución Inyectable – Vía Intravenosa

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada ml de INTEGRILIN 0,75 mg/ml (para infusión intravenosa) contiene: **Eptifibatide 0,75 mg**. Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 5,25 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,25; Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.

Cada ml de INTEGRILIN 2 mg/ml (para inyección intravenosa en bolo) contiene: **Eptifibatide 2,00 mg**. Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 5,25 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,25; Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.

DESCRIPCIÓN

INTEGRILIN Solución Inyectable es una solución transparente, incolora, estéril, apirógena, para administrar por vía intravenosa (IV), que contiene el ingrediente activo eptifibatide, un heptapéptido cíclico sintético que posee seis aminoácidos, incluyendo una cisteinamida y un residuo mercaptopropionilo (desamino cisteinilo). El eptifibatide se liga a la glucoproteína (GP) IIb/IIIa del receptor plaquetario de las plaquetas humanas, inhibiendo la agregación plaquetaria.

INTEGRILIN ha sido formulado como una solución estéril para inyección en dos formas de administración: en bolo y en infusión intravenosa. La inyección en bolo se presenta como un frasco ampolla de 10 ml, que contiene 2 mg/ml de eptifibatide, y la solución para infusión intravenosa se presenta como un frasco ampolla de 100 ml, que contiene 0,75 mg/ml de eptifibatide.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiagregante plaquetario, pertenece a la clase de los RGD (arginina-glicina-aspartato)-miméticos.

INDICACIONES

INTEGRILIN Solución Inyectable está indicado:

- En el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo: angina inestable (AI) o infarto de miocardio sin onda Q [(IMSQ) dolor de pecho con depresión del segmento ST > 0.5 mm o inversión definitiva de la onda T > 1 mm o elevación transciende del segmento ST > 0.5 mm o menos de 30 minutos o elevación persistente del segmento ST > 0.5 mm no requiere terapia de reperfusión o agentes tromboticos, o dolor de pecho sin elevación persistente del segmento ST sin CK-MB mayor que el límite superior normal]. INTEGRILIN esta indicado en pacientes que son manejados con tratamiento médico estándar y/o intervención coronaria percutánea (ICP).
- INTEGRILIN también está indicado como adyuvante o complemento en la angioplastia coronaria transluminal percutánea (angioplastia con balón, con o sin stent, aterectomia direccional, extracción transluminal del catéter de la aterectomia, angioplastia ablacional rotacional, angioplastia coronaria con laser excimer) para la prevención del cierre abrupto de los vasos coronarios tratados y complicaciones relacionadas con isquemia cardíaca aguda (muerte, infarto de miocardio, necesidad de intervención urgente).
- INTEGRILIN puede usarse con aspirina y heparina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: El eptifibatide inhibe en forma reversible la agregación plaquetaria al impedir la conjugación del fibrinógeno, del factor de von Willebrand, y de otros ligandos de adherencia a los receptores GP IIb/IIIa.

Farmacodinamia: Eptifibatide inhibe la agregación plaquetaria en forma dependiente de la dosis y de la concentración como quedo demostrado mediante agregación *ex vivo* de plaquetas inducida por adenosina difosfato (ADP) y otros agonistas de la agregación plaquetaria. El efecto de eptifibatide es observado inmediatamente después de la administración de un bolo intravenoso de 180 mcg/kg. Cuando es seguido de una perfusión continua de 2.0 mcg/kg/min, este régimen produce una inhibición > 80% de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP, y las concentraciones fisiológicas de calcio en mas del 80% de los pacientes.

La inhibición de la agregación plaquetaria fue rápidamente revertida, con > 50% de retorno de la función plaquetaria al nivel basal 4 horas luego de finalizar la infusión de 2.0 mcg/kg/min.

Mediciones de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ADP a concentraciones de calcio fisiológicas (anticoagulante D-fenilalanina-L-prolil-L-arginina clorometil cetona [PPACK]) en pacientes que presentaban angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q mostraron una inhibición concentración-dependiente con un $CI_{50\%}$ (Concentración de Inhibición 50%) de 557 ng/mL y una $CI_{80\%}$ (Concentración de Inhibición 80%) de 1100 ng/mL.

La administración de INTEGRILIN por bolo intravenoso e infusión causa un incremento de 5 veces en el tiempo de sangrado, el cual es rápidamente revertido luego de la discontinuación de la infusión con tiempos de sangrado retornando a niveles basales dentro de las 2 a 6 horas. Cuando se administra solo, eptifibatide no exhibe un efecto medible sobre el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). (Ver también PRECAUCIONES: Interacciones Farmacológicas).

Farmacocinética: La farmacocinética de eptifibatide es lineal y proporcional a la dosis para inyecciones en bolo que varían de 90 a 250 mcg/kg y para tasas de infusión entre 0,5 y 3 mcg/kg/min. Para una infusión de 2.0 mcg/kg/min, las concentraciones plasmáticas medias de eptifibatide estuvieron en un rango de 1.5 a 2.2 mcg/mL en paciente con enfermedad arterial coronaria. Estos niveles plasmáticos son alcanzados rápidamente cuando la infusión es precedida por un bolo de 180 mcg/kg. El grado de unión de eptifibatide a las proteínas plasmáticas humanas es de alrededor del 25%. En la misma población, la vida media plasmática de eliminación es de aproximadamente 2,5 horas, el clearance plasmático de 55 a 80 ml/kg/hora y el volumen de distribución de aproximadamente 185 a 260 ml/kg. En los sujetos sanos, la excreción renal da cuenta de aproximadamente el 50% de la depuración corporal total.

Un aumento modesto de la vida media y el volumen de distribución son observados con el incremento de la edad, disminución de peso (< 74 kg) y/o disminución del clearance de creatinina (CrCl). La farmacocinética no se ve afectada por la dosis y género. En caso de insuficiencia renal leve (depuración de creatinina \geq 50 ml/min, utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), no se requiere un ajuste de la dosis del bolo o de la infusión. En caso de insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 50 ml/min, utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), se recomienda un ajuste de la dosis. En los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 50 ml/min), el aclaramiento de eptifibatide disminuye alrededor de un 50% y las concentraciones plasmáticas de equilibrio aumentan aproximadamente el doble (ver PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

INTEGRILIN Solución para inyección IV en bolo debe emplearse en forma conjunta con INTEGRILIN Solución para infusión IV.

Se estableció la seguridad y eficacia de eptifibatide en ensayos clínicos que emplearon el uso concomitante de heparina y aspirina. En los principales estudios clínicos se utilizaron distintos regímenes posológicos de INTEGRILIN.

Pacientes con Síndrome Coronario Agudo [pacientes con angina inestable (AI) o infarto de miocardio sin onda Q (IMSQ)]: La dosis de eptifibatide recomendada en pacientes adultos con síndrome coronario agudo y depuración de creatinina ≥ 50 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), es un bolo intravenoso de 180 mcg/kg, administrado lo antes posible después del diagnóstico, seguido de una infusión continua de 2,0 mcg/kg/min durante un lapso de hasta 72 horas, hasta que se inicie una cirugía de revascularización coronaria (CABG) o se produzca el alta hospitalaria (lo que ocurra primero).

Si un paciente va a ser sometido a una ICP mientras se encuentra recibiendo eptifibatide, continuar con la infusión durante 20-24 horas posteriores al procedimiento, permitiéndose una duración máxima del tratamiento de hasta 96 horas.

Pacientes con Síndrome Coronario Agudo (AI o IMSQ) con depuración de creatinina < 50 ml/min: La dosis de eptifibatide recomendada en pacientes adultos con síndrome coronario agudo con una depuración de creatinina estimada < 50 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), es un bolo intravenoso de 180 mcg/kg administrado lo antes posible después del diagnóstico, seguido inmediatamente de una infusión continua de 1,0 mcg/kg /min durante un lapso de hasta 72 horas, hasta que se inicie una cirugía de revascularización coronaria (CABG) o se produzca el alta hospitalaria (lo que ocurra primero).

Si un paciente va a ser sometido a una ICP mientras se encuentra recibiendo eptifibatide, continuar con la infusión durante las 20-24 horas posteriores al procedimiento, permitiéndose una duración máxima del tratamiento de hasta 96 horas.

Pacientes sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP): La dosis de eptifibatide recomendada en pacientes adultos con depuración de creatinina ≥ 50 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), es un bolo intravenoso de 180 mcg/kg administrado inmediatamente antes de comenzar el procedimiento, seguido de una infusión continua de 2,0 mcg/kg /min y un segundo bolo de 180 mcg/kg administrado 10 minutos después del primero. La infusión debe continuarse hasta que el paciente sea dado de alta, o durante las 18 a 24 horas posteriores al procedimiento como máximo, lo que ocurra primero. Se recomienda un mínimo de 12 horas de infusión.

Pacientes sometidos a una ICP con depuración de creatinina < 50 ml/min: La dosis de eptifibatide recomendada en pacientes adultos con depuración de creatinina estimada < 50 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), es un bolo intravenoso de 180 mcg/kg administrado de inmediato antes de comenzar el procedimiento, inmediatamente seguido de una infusión continua de 1,0 mcg/kg/min, y un segundo bolo de 180 mcg/kg, administrado 10 minutos después del primero. Continuar con la infusión hasta que el paciente sea dado de alta, o durante las 18 a 24 horas posteriores al procedimiento como máximo. Se recomienda un mínimo de 12 horas de infusión.

Cirugía de emergencia o cirugía semielectiva

Si durante el curso de tratamiento con INTEGRILIN el paciente requiere una cirugía cardíaca de emergencia o urgente, la infusión de eptifibatide debe interrumpirse de inmediato. Si el paciente requiere una cirugía semi-electiva, la infusión de INTEGRILIN debe suspenderse en el momento adecuado para permitir que la función plaquetaria regrese a la normalidad.

[∞]Utilice la ecuación de Cockcroft-Gault[∞] con el peso actual para calcular la depuración de creatinina estimada en ml/min:

Género masculino: $\frac{(140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso actual en kg})}{72 \times (\text{creatinina sérica en mg/dl})}$

Género femenino: $\frac{(140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso actual en kg}) \times (0,85)}{72 \times (\text{creatinina sérica en mg/dl})}$

Instrucciones para la Administración:

1. Al igual que otros productos farmacológicos parenterales, las soluciones de INTEGRILIN deben examinarse visualmente antes de la administración en busca de partículas de materia o signos de decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
 2. INTEGRILIN puede administrarse en la misma guía intravenosa junto con alteplase, atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina o verapamil. INTEGRILIN no debe administrarse en el mismo catéter intravenoso junto con furosemida.
 3. INTEGRILIN puede administrarse en la misma guía IV con ClNa 0,9% o ClNa 0,9% / dextrosa 5%. Con cualquiera de los vehículos, la infusión también puede contener hasta 60 mEq/L de cloruro de potasio. No se observaron incompatibilidades con los equipos de administración intravenosa. No se efectuaron estudios de compatibilidad con bolsas de PVC.
 4. La dosis de INTEGRILIN en bolo debe extraerse del frasco ampolla de 10 ml en una jeringa. El bolo debe administrarse mediante una infusión intravenosa rápida.
 5. Inmediatamente después de la administración del bolo, se debe iniciar una infusión continua de INTEGRILIN. Si se utiliza una bomba de infusión intravenosa, INTEGRILIN debe administrarse sin diluir directamente del frasco ampolla de 100 ml. El frasco ampolla de 100 ml debe perforarse con un equipo de infusión adecuado. Se deben tomar precauciones para que la espiga del equipo de infusión quede centrada dentro del círculo del tapón.
- INTEGRILIN debe administrarse por volumen de acuerdo al peso del paciente. Los pacientes deben recibir el fármaco en base a las pautas de la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de INTEGRILIN de acuerdo al peso.

Peso del paciente (kg)	180 mcg/kg	2,0 mcg/kg/min	1,0 mcg/kg/min
	Volumen del Bolo (frasco ampolla 2 mg/ml)	Volumen de la infusión (frasco ampolla 0,75 mg/ml)	Volumen de la infusión (frasco ampolla 0,75 mg/ml)
37-41	3,4 ml	6,0 ml/h	3,0 ml/h
42-46	4,0 ml	7,0 ml/h	3,5 ml/h
47-53	4,5 ml	8,0 ml/h	4,0 ml/h
54-59	5,0 ml	9,0 ml/h	4,5 ml/h
60-65	5,6 ml	10,0 ml/h	5,0 ml/h
66-71	6,2 ml	11,0 ml/h	5,5 ml/h
72-78	6,8 ml	12,0 ml/h	6,0 ml/h
79-84	7,3 ml	13,0 ml/h	6,5 ml/h
85-90	7,9 ml	14,0 ml/h	7,0 ml/h
91-96	8,5 ml	15,0 ml/h	7,5 ml/h
97-103	9,0 ml	16,0 ml/h	8,0 ml/h
104-109	9,5 ml	17,0 ml/h	8,5 ml/h
110-115	10,2 ml	18,0 ml/h	9,0 ml/h
116-121	10,7 ml	19,0 ml/h	9,5 ml/h

Peso del paciente (kg)	180 mcg/kg	2,0 mcg/kg/min	1,0 mcg/kg/min
	Volumen del Bolo (frasco ampolla 2 mg/ml)	Volumen de la infusión (frasco ampolla 0,75 mg/ml)	Volumen de la infusión (frasco ampolla 0,75 mg/ml)
> 121	11,3 ml	20,0 ml/h	10,0 ml/h

CONTRAINDICACIONES

INTEGRILIN está contraindicado en pacientes con:

- Evidencia de hemorragia gastrointestinal, hemorragia genitourinaria macroscópica u otra hemorragia anormal activa (exceptuando la menstruación) dentro de los 30 días previos al tratamiento.
- Historia de accidente cerebrovascular en los últimos 30 días o cualquier antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico.
- Cirugía mayor en las 6 semanas previas.
- Historia de diátesis hemorrágica.
- Trombocitopenia (< 100.000 células/mm³).
- Tiempo de protrombina $> 1,2$ veces el control o Relación Normalizada Internacional (INR) $\geq 2,0$.
- Hipertensión grave (presión arterial sistólica > 200 mm Hg o presión arterial diastólica > 110 mm Hg) no controlada adecuadamente con la terapia antihipertensiva.
- Insuficiencia hepática clínicamente significativa.
- Dependencia de diálisis renal
- Administración actual o planificada de otro inhibidor parenteral de la GP IIb/IIIa.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Hemorragia: INTEGRILIN es un agente antitrombótico que actúa a través de la inhibición de la agregación plaquetaria; por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento en lo que respecta a signos de hemorragia. Las mujeres, los ancianos y los pacientes de bajo peso corporal parecen presentar un riesgo más alto de hemorragia. Se debe vigilar estrechamente en estos pacientes la ocurrencia de hemorragia. Si una hemorragia severa ocurre y no se logra controlar por compresión, la infusión de INTEGRILIN y heparina que se este administrando concomitantemente debe ser detenida de inmediato.

En los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, el riesgo de hemorragia es más común en los sitios de acceso. Todos los sitios potenciales de hemorragia, por ejemplo sitios de inserción de catéteres; arterial, venoso o sitios de punción de agujas; incisiones; tracto gastrointestinal, genitourinario y retroperitoneal; y sistema nervioso central y periférico deben ser observados cuidadosamente.

Trombocitopenia e inmunogenicidad relacionada con inhibidores de la GP IIb/IIIa: INTEGRILIN (eptifibatine) inhibe la agregación plaquetaria, pero no parece afectar la viabilidad de las plaquetas. La incidencia de trombocitopenia fue baja y similar en pacientes tratados con eptifibatide o placebo como fue reportado en estudios clínicos y en raros casos reportados post-comercialización de trombocitopenia inmuno-mediada. La presencia de factores transferibles en plasma que aparecen ligados al receptor GP IIb/IIIa de eptifibatide implica que se puede ser vista una respuesta trombocitopénica inmuno-mediada en pacientes vírgenes de tratamiento con agentes GP IIb/IIIa ligando-mimético o en pacientes re-expuestos a eptifibatide.

El mecanismo, ya sea inmuno-mediada o no, mediante el cual eptifibatide induce trombocitopenia no es completamente comprendido. Puesto que o bien la exposición repetida con algún agente GP IIb/IIIa ligando-mimético (como abciximab o eptifibatide) o la exposición por primera vez a un inhibidor GP IIb/IIIa puede estar asociado con una respuesta trombocitopenica inmuno-mediada, debe tenerse cuidado en observar la posible trombocitopenia asociada con hipotensión, y/o otros signos de hipersensibilidad.

Si se observa una disminución del recuento de plaquetas a $< 100.000/\text{mm}^3$ o una trombocitopenia aguda intensa, debe ser inmediatamente considerada la discontinuación del tratamiento con drogas con conocido o supuesto efecto trombocitopenico, incluido eptifibatide, heparina y clopidogrel. Mediciones de soporte iniciales, incluido monitoreo del recuento de la serie plaquetaria como guía para el manejo y determinar etiología. Si la trombocitopenia no es atribuible a eptifibatide, se podrá reanudar una vez normalizado el recuento de plaquetas.

Prolongación del tiempo de sangrado: La administración de INTEGRILIN en bolo intravenoso o en infusión provoca un incremento del tiempo de sangrado de hasta 5 veces. Este aumento es rápidamente reversible una vez que se interrumpe la infusión y los tiempos de sangrado retornan a los niveles basales dentro de las 2-6 horas. La administración de INTEGRILIN solo no tiene un efecto apreciable sobre el tiempo de protrombina o el TTPa.

Uso de heparina: Heparina debe ser administrada a paciente a menos que haya una contraindicación (como historia de trombocitopenia asociada con el uso de heparina).

Angina inestable (AI) / infarto de miocardio sin onda Q (IMSQ): para pacientes que pesan ≥ 70 kg, se recomienda la administración de una dosis en bolo de 5000 U, seguida por una infusión intravenosa constante de 1000 U/hr. Si el peso del paciente es < 70 kg, una dosis en bolo de 60 U/kg, seguida por una infusión de 12 U/kg/hr. El tiempo de tromboplastina parcia activada (TTPa) debe ser monitoreado para mantener el valor entre 50 y 70 segundos.

Angioplastia coronaria: Si se lleva a cabo una angioplastia coronaria, el tiempo de coagulo activado (TCA) debe ser monitoreado para mantener una valor entre 300-350 segundos. La administración de heparina debe ser detenida si el TCA excede los 300 segundos, y no esta no debe ser administrada hasta que el TCA caiga por debajo de los 300 segundos.

Intervención Coronaria Percutánea (ICP) no urgente con colocación de stend intracoronario: Para aquellos pacientes no tratados con heparina dentro de las 6 horas antes de la intervención, se recomienda un bolo inicial de heparina de 60 U/kg. El objetivo es mantener el TCA dentro de los 200-300 segundos durante el procedimiento. Se puede administrar un bolo de heparina adicional durante el procedimiento ICP con el fin de mantener el TCA dentro de este rango.

Insuficiencia hepática: La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada. Administrar con precaución en los pacientes con afectación hepática en los que la coagulación pudiera alterarse.

Insuficiencia renal: INTEGRILIN puede administrarse en forma segura a la dosis estándar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min, utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]). En los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 50 ml/min, utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault[∞]), el aclaramiento de eptifibatide disminuye alrededor de un 50% y las concentraciones plasmáticas de equilibrio aumentan aproximadamente el doble. Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave que reciben la dosis usual de 2 mcg/kg/min en infusión, presentan un incremento en el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, en estos pacientes la dosis de la infusión debe reducirse a 1,0 mcg/kg/min (ver POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN). No se dispone de experiencia clínica en pacientes sometidos a diálisis renal.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de INTEGRILIN no ha sido establecida.

Uso durante el embarazo y lactancia: No se han llevado a cabo estudios clínicos con INTEGRILIN en mujeres embarazadas. No obstante, se efectuaron estudios de reproducción en ratas y conejos utilizando dosis de hasta 4 veces la dosis en humanos, los que no revelaron alteraciones de la fertilidad o daño fetal atribuible a eptifibatide. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la

respuesta en humanos, INTEGRILIN solamente debe utilizarse durante la gestación si los beneficios para la madre superan los riesgos potenciales para el feto.

Se desconoce si INTEGRILIN se excreta en la leche humana. La lactancia deberá ser interrumpida durante el período de tratamiento.

Interacciones medicamentosas: No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacocinéticas. No obstante, en un estudio farmacocinético poblacional, no se encontraron evidencias de interacciones farmacocinéticas entre INTEGRILIN y los siguientes medicamentos administrados concomitantemente: amlodipina, atenolol, atropina, captopril, cefazolina, diazepam, digoxina, diltiazem, difenhidramina, enalapril, fentanilo, furosemida, heparina, lidocaína, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfina, nitratos, nifedipina y warfarina, lo que sugiere un bajo potencial de interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre INTEGRILIN y estos agentes comúnmente utilizados en pacientes con afecciones cardíacas.

Debido a que INTEGRILIN inhibe la agregación plaquetaria, debe ser usado con cautela con otras medicaciones que afecten la hemostasis, incluyendo ticlopidine, clopidogrel, trombolíticos, anticoagulantes orales, soluciones de dextran y dipiridamol. INTEGRILIN no parece incrementar el riesgo de hemorragia mayor o menor asociado con el uso concomitante con warfarina y dipiridamol. Los pacientes tratados con INTEGRILIN que tuvieron un tiempo de protrombina (TP) > 14.5 segundos y recibían warfarina concomitantemente no parecen tener un riesgo aumentado de hemorragia. No hay experiencia con INTEGRILIN y heparinas de bajo peso molecular.

Los datos son limitados en el uso de INTEGRILIN en pacientes que reciben agentes trombolíticos. No existe evidencia consistente que INTEGRILIN incremente el riesgo de hemorragia mayor o menor asociado con el activador de plasminógeno tisular en una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) o en estudio de infarto agudo de miocardio; sin embargo, INTEGRILIN parece incrementar el riesgo de hemorragia cuando se administró con estreptoquinasa en un estudio de infarto agudo de miocardio.

Eventos de hemorragia fueron más frecuentes en pacientes que recibían concomitantemente heparina mientras eran sometidos a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), cuando TCA excedió los 350 segundos.

Test de compatibilidad física y química indican que INTEGRILIN puede ser administrado por vía intravenosa con sulfato de atropina, dobutamina, heparina, lidocaína, meperidina, metoprolol, midazolam, morfina, nitroglicerina, activador del plasminógeno o verapamilo. INTEGRILIN es compatible con 0.9% de inyección de clorhidrato de sodio y con dextrosa 5% en Normosol R, en presencia o ausencia de clorhidrato de potasio.

INTEGRILIN no debe ser administrado por vía intravenosa con furosemida.

Valores de laboratorio: Las modificaciones producidas durante el tratamiento con INTEGRILIN fueron las derivadas de su acción farmacológica conocida, es decir, la inhibición de la agregación plaquetaria. Así, los cambios en los parámetros de laboratorio asociados a la hemorragia son comunes y esperados (por ejemplo, tiempo de sangrado). No se observaron diferencias aparentes entre los pacientes tratados con INTEGRILIN y los que recibieron placebo en los valores de hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, pruebas de función hepática (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirrubina, fosfatasa alcalina), o pruebas de función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre).

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los eventos adversos experimentados por los pacientes tratados con INTEGRILIN fueron generalmente relacionados con el hemorragia, o con eventos cardíacos o cardiovasculares que ocurren con frecuencia en esta población de pacientes.

Hemorragia

Hemorragia mayor y menor, así clasificado por el grupo de estudio de trombolisis en Infarto de Miocardio (TIMI: thrombolysis in Myocardial Infarction):

Hemorragia mayor es definido como una hemorragia intracraneal o hemorragia manifiesta clínicamente significativa (hemorragia observado en un sitio) asociado con un hematocrito $\geq 15\%$ o a Hemoglobina ≥ 5 g/dl.

Hemorragia menor es definido como hematuria macroscópica o hematemesis que no alcanza los criterios de hemorragia mayor o pérdida de sangre asociada con un hematocrito $\geq 10\%$ o una Hemoglobina ≥ 3 g/dl.

Angina Inestable (AI) Infarto de Miocardio sin onda Q (IMSQ) [Estudio PURSUIT]

A las dosis terapéuticas recomendadas, como fue administrado en el estudio PURSUIT a cerca de 11.000 pacientes, la hemorragia fue la reacción adversa más común. El hemorragia menor fue la complicación más común de las administración de INTEGRILIN (13.1%, INTEGRILIN vs. 7.6%, placebo).

La complicación más común de hemorragia fue asociada con procedimientos cardiacos invasivos (CABG o en el sitio de acceso a la arteria femoral). Hemorragia mayor fue infrecuente en el estudio PURSUIT en la mayoría de los pacientes a los cuales no se sometió a CABG dentro de los 30 días de ingreso al estudio.

Hemorragia menor (criterio TIMI) fue la complicación más común de la administración de INTEGRILIN (13.1% INTEGRILIN vs. 2.7% placebo en 30 días). Eventos relacionados con CAGB fueron los mas comunes (2.8% INTEGRILIN vs. 2.7% placebo). Hemorragia menor ($> 1\%$ INTEGRILIN) incluyendo hemorragia genitourinario, sitio de acceso femoral, oral/orofaríngeo, y gastrointertinal; fue reportado descenso en hemoglobina/hematocrito. Eventos de hemorragia fueron más frecuentes en pacientes que recibían concomitantemente heparina cuando fueron sometidos a ICP, cuando TCA excedía los 350 segundos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hemorragia mayor (criterio TIMI) fue reportado con mayor frecuencia en pacientes tratados con INTEGRILIN (10.8% INTEGRILIN vs. 9.3% placebo). Hemorragia mayor ($> 1\%$ INTEGRILIN) incluyendo hemorragia en sitio de acceso femoral, oral/orofaríngeo, y gastrointestinal; fue reportado descenso en hemoglobina/hematocrito. Hemorragia genitourinaria, retroperitoneal e intracraneal fue menos común.

La incidencia de eventos hemorrágicos graves o potencialmente mortales con INTEGRILIN fue 1.9% vs. 1.1% con placebo. El tratamiento con INTEGRILIN incrementó modestamente la necesidad de transfusión sanguínea (11.8% INTEGRILIN vs. 9.3% placebo).

En el subgrupo de pacientes en el estudio PURSUIT sometidos a ICP, se observó hemorragia mayor en el 9.7% de los pacientes tratados con INTEGRILIN vs. 4.6% tratados con placebo.

Intervención Coronaria Percutánea (ICP) no urgente con colocación de stend intracoronario [Estudio ESPRIT]:

Hemorragia menor (criterio TIMI) fue la complicación más común de la administración de INTEGRILIN (2.8% INTEGRILIN vs. 1.8% placebo, a las 48 horas). Eventos de hemorragia menor ($> 1\%$ INTEGRILIN) incluyó acceso de arteria femoral y hematuria. Con una frecuencia de ocurrencia menor ($< 1\%$ INTEGRILIN) fueron hematemesis y otros eventos gastrointestinales relacionados.

Eventos de hemorragia mayor (criterio TIMI) fueron altos con INTEGRILIN que con placebo (1.3% vs. 0.4%, a las 48 horas). INTEGRILIN no incrementó significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal, que fue poco común (0.2% INTEGRILIN comparado con los pacientes placebo que fueron sometidos a cirugía CAGB (33% vs. 50% placebo). Hemorragia mayor incluyó acceso a arteria femoral, retroperitoneal, intracraneal, hematuria, hematemesis y genitourinario.

La incidencia de eventos graves o potencialmente mortales en pacientes fue 0.7% INTEGRILIN vs. 0.5% placebo. En tratamiento con INTEGRILIN incrementó modestamente la necesidad de transfusión de glóbulos rojos (1.4% INTEGRILIN vs. 1.0% placebo).

Otras reacciones adversas: Generalmente, en los estudios PURSUIT y ESPRIT, la incidencia de efectos adversos no hemorrágicos graves fue similar en los pacientes que recibieron placebo o INTEGRILIN

Los eventos adversos comúnmente comunicados en el ensayo PURSUIT (ocurridos en ≥ 2 de los pacientes de todos los grupos) fueron los vinculados a la enfermedad subyacente, tales como fibrilación auricular, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, shock, taquicardia o fibrilación ventricular.

Experiencia post-comercialización:

Se han reportado muy raros casos de anafilaxia, erupción y trastornos en el sitio de aplicación, tales como urticaria.

En la experiencia post-comercialización han sido reportados muy raros casos hemorrágicos fatales.

También han sido reportados muy raramente casos de hemorragia pulmonar.

En la experiencia post-comercialización muy raramente se han informado casos de trombocitopenia aguda intensa.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia con sobredosis de eptifibatide en humanos es extremadamente limitada. No se registraron indicios de eventos adversos graves asociados con la administración accidental de dosis grandes en bolo, de una infusión rápida comunicada como sobredosis o de dosis grandes acumuladas. Hubo 9 pacientes en el estudio PURSUIT que recibieron dosis en bolo intravenoso y/o infusión que fueron más del doble de las especificadas en los protocolos, o quienes fueron identificados por el investigador habiendo recibido una sobredosis. Ninguno de estos pacientes experimentó hemorragia intracraneal u otra hemorragia mayor, aunque en un paciente sometido a CABG se reportó la ocurrencia de una hemorragia moderada. Específicamente, ningún paciente sufrió una hemorragia intracraneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

INTEGRILIN 0,75 mg/ml (Para infusión intravenosa): frasco ampolla conteniendo 100 ml.

INTEGRILIN 2 mg/ml (Para inyección intravenosa en bolo): frasco ampolla conteniendo 10 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8°C.

Proteger de la luz. Desechar el material que no se utilice una vez abierto el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.511.

Fabricado por: **Pantheon Italia S.p.A.**, Ferentino Operations, Via Morolense 87, Ferentino - Italia.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina Wiege, Farmacéutica

Última revisión ANMAT: Mayo 2011

CCDS 060936 – Versión 5 – Julio 2010.