

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІНТЕГРИЛІН
(INTEGRILIN)

Склад:

діюча речовина: ептифібатид;

1 мл розчину містить 0,75 мг ептифібатиду; 1 флакон (100 мл) містить 75 мг ептифібатиду;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти, блокатори глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів тромбоцитів. Код АТХ В01АС16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ептифібатид є інгібітором агрегації тромбоцитів, що належить до класу RGD (аргінін-гліцин-аспартат)-міметиків. Він зворотно та дозозалежно пригнічує агрегацію тромбоцитів, запобігаючи взаємодії фібриногену, фактора фон Віллібрандта та інших лігандів із глікопротеїновими ІІb/ІІІa рецепторами.

При внутрішньовенному застосуванні ептифібатид чинить пригнічення агрегації тромбоцитів *ex vivo*, ступінь якого залежить від дози і концентрації препарату. Пригнічення агрегації тромбоцитів є зворотним; через 4 години після припинення інфузії функція тромбоцитів відновлюється на понад 50 % порівняно з початковим рівнем.

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

Фармакокінетика.

Фармакокінетика ептифібатиду 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 мкг/кг/хв у пацієнтів із коронарною хворобою серця стабільний рівень препарату у плазмі крові становив 1,5-2,2 мкг/мл. Такий рівень препарату у плазмі крові швидше досягає стабільної концентрації при попередньому введенні болюсу у дозі 180 мкг/кг. Ступінь зв'язування ептифібатиду з білками плазми крові людини становить близько 25 %. Період напіввиведення з плазми крові становить близько 2,5 години, кліренс – 55-80 мл/кг/год, а об'єм розподілу – 185-260 мл/кг. У здорових людей частина ниркового кліренсу від загального кліренсу становить близько 50 %; більша частина препарату виділяється з сечею у незміненому вигляді.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рання профілактика інфаркту міокарда у пацієнтів з нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда без зубця Q, які мали останній больовий напад протягом 24 годин зі змінами на ЕКГ та/або підвищенням активності кардіоспецифічних ферментів.

Лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку інфаркту міокарда протягом 3-4 днів після появи симптомів гострої стенокардії, включаючи тих, яким планується проведення черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА).

Препарат призначений для застосування у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою та нефракціонованим гепарином.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Шлунково-кишкові кровотечі, серйозні генітальні та урологічні кровотечі або інші виражені патологічні кровотечі протягом попередніх до лікування 30 днів.

Гостре порушення мозкового кровообігу протягом попередніх до лікування 30 днів або геморагічний інсульт в анамнезі.

Внутрішньочерепні захворювання в анамнезі (новоутворення, артеріовенозні вади розвитку, аневризми).

Велике оперативне втручання або тяжка травма у період 6 тижнів напередодні.

Геморагічний діатез в анамнезі.

Тромбоцитопенія (< 100000 кл/мм³).

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

Виражена артеріальна гіпертензія (систолический тиск >200 мм рт. ст. або діастолічний тиск >110 мм рт. ст.) на тлі антигіпертензивної терапії.

Клінічно виражене порушення функції печінки.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або необхідність проведення пацієнту ниркового діалізу.

Одночасне або заплановане парентеральне застосування іншого блокатора глікопротеїнових P₂/P₃ рецепторів для парентерального введення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інтегрин не збільшує ризик великих і малих кровотеч при сумісному застосуванні варфарину та дипіридамолу. Немає підстав очікувати, що пацієнти, які лікуються Інтегрином і мають протромбіновий час $> 14,5$ сек та лікуються також варфарином, мають збільшений ризик виникнення кровотечі.

Дані про застосування Інтегрину пацієнтам, які лікуються тромболітичними препаратами, є обмеженими. За даними досліджень хворих з інфарктом міокарда або при ЧТКА, немає достатніх підстав вважати, що ептіфібатид збільшує ризик виникнення великих або малих кровотеч, асоційованих з активацією тканинного плазміногену, однак, за даними досліджень хворих з гострим інфарктом міокарда, ептіфібатид збільшує ризик кровотечі при його сумісному застосуванні зі стрептокіназою. У клінічному дослідженні за участю 181 пацієнта з гострим інфарктом міокарда Інтегрин (доза болюсної ін'єкції досягала 180 мкг/кг з наступним краплинним введенням препарату до 2 мкг/кг/хв до 72 годин) призначали одночасно зі стрептокіназою (1,5 млн ОД понад 60 хв). У випадку максимальної швидкості інфузії (1,3 мкг/кг/хв та 2 мкг/кг/хв) застосування Інтегрину асоціювалося з підвищенням частоти випадків кровотеч та потреби у трансфузіях порівняно з монотерапією стрептокіназою.

Спеціальних досліджень з вивчення фармакокінетичної взаємодії Інтегрину з іншими препаратами не проводили. При проведенні клінічних досліджень не було виявлено фармакокінетичної взаємодії між Інтегрином і такими препаратами, які часто застосовують для лікування хворих із серцево-судинними захворюваннями, як амлодипін, атенолол, атропін, каптоприл, цефазолін, діазепам, дигоксин, дилтіазем, дифенгідрамін, еналаприл,

фентаніл, фуросемід, гепарин, лідокаїн, лізиноприл, метопролол, мідозолам, морфін, нітрати, ніфедипін, варфарин.

Інтегрин можна вводити через один катетер з атропіном, добутаміном, гепарином, лідокаїном, меперидином, метопрололом, мідазоламом, морфіном, нітрогліцерином, тканинним активатором плазміногену або верапамілом. Інтегрин не сумісний з фуросемідом.

Інтегрин 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.

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

Особливості застосування.

Інтегрин слід застосовувати тільки в умовах стаціонару.

Інтегрин призначати разом з ацетилсаліциловою кислотою та нефракціонованим гепарином.

Кровотечі. Інтегрин є антитромботичним засобом, що діє шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів, тому всіх пацієнтів необхідно ретельно обстежити щодо виявлення можливих кровотеч, особливо жінок, пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з низькою масою тіла та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв та < 50 мл/хв) як таких, що мають найбільший ризик геморагічних ускладнень.

Підвищений ризик кровотеч можуть спостерігати також у пацієнтів, яким призначали Інтегрин раніше (наприклад відповідно до діагнозу) порівняно з отриманням його одразу перед ЧТКА. Вказаний раніше підвищений ризик кровотеч спостерігали у клінічному дослідженні раннього інгібування глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підвищення сегмента ST (EARLY ACS). На відміну від затвердженого у Європейському Союзі способу застосування в цьому клінічному дослідженні всі пацієнти отримували подвійне болюсне введення препарату перед інфузійним.

Ризик кровотеч є найбільшим у місці артеріального доступу у хворих, яким проводиться ЧТКА. Необхідно ретельно спостерігати за місцями можливих кровотеч, у тому числі місцем введення катетера, артеріальної або венозної пункції, венесекції; слід також бути обережним щодо можливої кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, сечостатевої шляхів, центральної та периферичної системи, а також позачеревних кровотеч.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні Інтегрину з іншими препаратами, що діють на систему гемостазу, включаючи тромболітичні засоби, пероральні антикоагулянти, декстрини, аденозин, нестероїдні протизапальні засоби, а також сульфінпіразон, простациклін, дипіридамом, тиклопідин та клопідогрель. Немає досвіду застосування Інтегрину та низькомолекулярних гепаринів.

Досвід застосування Інтегрину хворим, яким необхідно вводити тромболітичні засоби (наприклад, при гострому трансмуральному інфаркті міокарда з новим патологічним зубцем Q, підвищенням сегменту ST або блокадою лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ) обмежений. Тому в таких випадках не рекомендується застосовувати Інтегрин.

Слід негайно припинити застосування Інтегрину у разі необхідності застосування тромболітичної терапії або операції з аортокоронарного шунтування або внутрішньоаортальної балонної контрпульсації.

Якщо при застосуванні Інтегрину виникає серйозна кровотеча, яку не вдається зупинити шляхом накладання оклюзійної пов'язки, слід негайно припинити введення як Інтегрину, так і нефракціонованого гепарину.

Контроль за доступом до стегнової артерії. При застосуванні Інтегрину ризик кровотеч найбільший у місці введення катетера у стегнову артерію. Пункцію цієї артерії слід проводити обережно, щоб проколоти лише передню її стінку. Інтрод'юсер катетера зі стегнової артерії можна видалити після відновлення коагуляційної функції до норми: активований час згортання (АЧЗ) – менше 180 секунд, що зазвичай трапляється через

2-6 годин після припинення введення гепарину). Після видалення інтрод'юсера слід провести гемостаз із наступним ретельним наглядом.

Тромбоцитопенія та імуногенність, пов'язані з інгібіторами глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів. Інтегрин пригнічує агрегацію тромбоцитів, але не впливає на їхню життєздатність. За даними клінічних досліджень частота виникнення тромбоцитопенії була низькою та подібною до такої при застосуванні плацебо.

За даними постмаркетингових досліджень повідомляли про тромбоцитопенію при лікуванні ептифібатидом (див. розділ «Побічні реакції»).

Імуномедіаторний та/або не імуномедіаторний механізм, відповідно до якого ептифібатид може спричинити тромбоцитопенію на даний час, не повністю зрозумілий. Проте лікування ептифібатидом пов'язано антитілами, які впізнають глікопротеїнові Пб/Ша рецептори, пов'язані з ептифібатидом, через явний імуномедіаторний механізм. Виникнення тромбоцитопенії протягом першої експозиції інгібітором глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів може бути підтверджено фактом наявності антитіл у певних осіб.

Якщо у хворого спостерігається зниження кількості тромбоцитів (до $< 100000/\text{мм}^3$) або гостра тяжка кровотеча, слід негайно прийняти рішення щодо відміни лікування будь-яким лікарським засобом, включаючи ептифібатид, гепарин та клопідогрель з відомою гіперчутливістю, або підозрою на неї. Рішення про використання трансфузій тромбоцитів має базуватися на клінічній оцінці стану пацієнта і бути індивідуальним для кожного пацієнта.

На даний час немає даних щодо застосування Інтегрину пацієнтам з імуномедіаторною тромбоцитопенією від застосування інших парентеральних інгібіторів глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів. Тому не рекомендується призначення ептифібатиду пацієнтам з імуномедіаторною тромбоцитопенією, яка спричинена інгібіторами глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів, в анамнезі.

Подовження часу кровотечі. При введенні Інтегрину може відзначатися оборотне п'ятикратне подовження часу кровотечі. Час кровотечі повертається до початкових показників протягом 2- 6 годин після зупинення введення препарату.

Застосування гепарину. Застосування гепарину рекомендується у всіх випадках, якщо відсутні протипоказання до його застосування (такі як тромбоцитопенія, асоційована із застосуванням гепарину, в анамнезі).

При нестабільній стенокардії/ інфаркті міокарда без зубця Q гепарин застосовувати під контролем АЧТЧ, який необхідно підтримувати у межах 50-70 секунд. Ризик кровотеч може бути підвищеним, якщо АЧТЧ перевищує 70 сек:

- при масі тіла понад 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) у межах 300-350 сек; введення гепарину необхідно припинити, якщо АЧЗ буде перевищувати 300 сек, і не можна повторюватися поки АЧЗ не стане менше 300 сек.

При неургентному ЧКВ з інтракоронарним стентуванням гепарин слід вводити у дозі 60 ОД/кг болюсно початково, якщо хворому не призначали гепарин протягом 6 годин до початку КА. Для підтримки АЧЗ у межах 200-300 сек вводиться додатково гепарин у вигляді болюсу.

Моніторинг лабораторних показників. До початку застосування Інтегрину для виявлення можливих порушень гемостазу рекомендується визначення протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), сироваткового креатиніну, кількості тромбоцитів, гемоглобіну, гематокриту. Останні три показники слід безперервно контролювати протягом 6 годин після початку терапії, потім як мінімум 1 раз на добу протягом терапії (або частіше у випадку зниження показників). При зменшенні кількості тромбоцитів нижче 100000 в мм^3 слід провести повторні аналізи для виключення псевдотромбоцитопенії, введення гепарину слід зупинити. При проведенні ЧТКА необхідно також визначати активований час згортання (АЧЗ).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатніх відомостей щодо застосування епitifібатиду вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не вважаються достатніми для судження про вплив Інтегрilіну на вагітність, ембріональний розвиток, пологи та постнатальний розвиток. Потенційний ризик для людини невідомий. Інтегрilін не слід застосовувати у період вагітності, за винятком крайньої потреби. Даних про те, чи проникає Інтегрilін у грудне молоко, немає. Рекомендується припинити годування груддю при застосуванні Інтегрilіну.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Інтегрilін слід застосовувати тільки в умовах стаціонару.

Спосіб застосування та дози.

Інтегрilін розчин для внутрішньовенного струминного (болусного) та Інтегрilін розчин для внутрішньовенного краплинного (інфузійного) введення застосовувати за описаними нижче схемами.

Дорослі пацієнти з нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда без зубця Q. Одразу після встановлення діагнозу внутрішньовенно струминно вводити 180 мкг/кг маси тіла, а потім розпочинати краплинне введення препарату по 2 мкг/кг/хв (при рівні кліренсу креатиніну ≥ 50 мл/хв) або 1 мкг/кг/хв (при рівні кліренсу креатиніну $\geq 30 - < 50$ мл/хв), котре продовжувати до 72 годин аж до початку проведення операції з аортокоронарного шунтування або до виписки зі стаціонару, якщо вона відбувається раніше. Якщо при цьому хворому починають проводити черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (ЧТКА) за невідкладними показаннями, інфузію Інтегрilіну слід продовжувати ще протягом 20-24 годин після втручання (максимальна загальна тривалість терапії – 96 годин). Хворим із масою тіла понад 121 кг вводити не більше 22,6 мг препарату у вигляді болусу і не більше 15 мг/год (при рівні кліренсу креатиніну ≥ 50 мл/хв) або 7,5 мг/год (при рівні кліренсу креатиніну $\geq 30 - < 50$ мл/хв) у вигляді інфузії.

Черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА). Безпосередньо перед початком маніпуляції внутрішньовенно у вигляді болусу вводити 180 мкг/кг маси тіла, а потім розпочинати безперервну інфузію препарату по 2 мкг/кг/хв (при рівні кліренсу креатиніну ≥ 50 мл/хв) або 1 мкг/кг/хв (при рівні кліренсу креатиніну $\geq 30 - < 50$ мл/хв). Через 10 хвилин після першого болусу вводити повторно болус дозою 180 мкг/кг. Інфузію продовжувати 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 вводити не більше 22,6 мг препарату у вигляді болусу і не більше 15 мг/год (при рівні кліренсу креатиніну ≥ 50 мл/хв) або 7,5 мг/год (при рівні кліренсу креатиніну $\geq 30 - < 50$ мл/хв) у вигляді інфузії.

Дозу Інтегрilіну можна визначити залежно від маси тіла хворого за наведеною нижче таблицею:

Таблиця 1.

Маса тіла хворого (кг)	Болус 180 мкг/кг (із флакона 20 мг/10 мл)	Інфузія 2 мкг/кг/хв (із флакона 75 мг/100 мл)	Інфузія 1 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

Маса тіла хворого (кг)	Болюс 180 мкг/кг (із флакона 20 мг/10 мл)	Інфузія 2 мкг/кг/хв (із флакона 75 мг/100 мл)	Інфузія 1 мкг/кг/хв (із флакона 75 мг/100 мл)
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

Печінкова недостатність

Досвід застосування препарату хворим з печінковою недостатністю дуже обмежений. Застосовувати з обережністю хворим з печінковою недостатністю, у яких може бути порушення коагуляції.

Ниркова недостатність

Хворим із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 – < 50 мл/хв) Інтегрин можна застосовувати болюсно у дозі 180 мкг/кг маси тіла, потім внутрішньовенно у дозі 1 мкг/кг/хв протягом лікування. Застосування препарату для лікування хворих із тяжкою нирковою недостатністю протипоказане.

Інструкції щодо введення.

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

Залишок препарату у флаконі подальшому використанню не підлягає.

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування Інтегрину дітям та підліткам є обмеженими, тому не рекомендується застосовувати препарат особам віком до 18 років.

Передозування.

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

Повідомлялося про 9 пацієнтів, які під час PURSUIT дослідження отримали болюсну та/або краплинну дозу, що більш ніж у 2 рази перевищила рекомендовану. При цьому не спостерігалось надмірних кровотеч у жодного з пацієнтів, хоча спостерігалась помірна кровотеча в одного пацієнта, якому було проведено аортокоронарне шунтування. Зокрема у жодного з пацієнтів не спостерігалось внутрішньочерепних кровотеч.

Потенційно передозування Інтегрину може спричинити кровотечу. Через короткий термін напіввиведення та високий кліренс дія препарату може бути швидко зупинена шляхом

припинення введення. Хоча ептіфібатид може бути виведений шляхом діалізу, необхідність у цьому малоімовірна.

Побічні реакції.

Більшість небажаних реакцій при застосуванні Інтегріліну пов'язані з розвитком кровотеч або серцево-судинних порушень, що часто виникають у цієї групи пацієнтів.

Клінічні дослідження

Кровотечі. Найпоширенішими побічними реакціями були кровотечі, які відповідно до класифікації TIMI (дослідницька група з вивчення тромболізу при інфаркті міокарда – Thrombolysis in Myocardial Infarction), що використана в дослідженнях, поділялися на масивні (внутрішньочерепні кровотечі, або клінічно значущі локальні кровотечі, асоційовані зі зниженням рівня гематокриту ≥ 15 % або гемоглобіну ≥ 5 г/дл) або малі (спонтанні макрогематурія чи гематомезис, або спостережувана втрата крові зі зниженням рівня гематокриту ≥ 10 % або гемоглобіну ≥ 3 г/дл, або зниження гемоглобіну ≥ 4 г/дл у разі відсутності спостережуваної втрати крові).

Дослідження з лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без патологічного зубця Q (PURSUIT): рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження ефективності та безпеки Інтегріліну порівняно з плацебо стосовно зниження летальності та інфаркту міокарда (включаючи повторний) у пацієнтів з нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда без патологічного зубця Q.

Дослідження хворих при проведенні неургентного черезшкірного втручання на коронарних артеріях із введенням стенту (ESPRIT): подвійне сліпе, багатоцентрове, рандомізоване, з паралельними групами, плацебо контрольоване клінічне дослідження ефективності та безпеки Інтегріліну при лікуванні пацієнтів, яким заплановане проведення неургентного черезшкірного втручання на коронарних артеріях із введенням стенту.

У дослідженні PURSUIT кровотечі та інші побічні реакції фіксували з моменту виписки зі стаціонару до візиту на 30 добу після виписки. У дослідженні ESPRIT кровотечі фіксували через 48 годин, інші побічні реакції – на 30-ту добу. Критерії кровотечі TIMI використовували як у дослідженні PURSUIT так і у дослідженні ESPRIT, при цьому у дослідженні PURSUIT, дані збирали за 30 діб, у той час як у дослідженні ESPRIT збір даних було обмежено 48 годинами або випискою зі стаціонару, якщо остання наставала раніше за 48 годин.

За даними дослідження PURSUIT найпоширенішим ускладненням ($>1/10$) лікування були малі кровотечі (13,1 % – при застосуванні Інтегріліну порівняно з 7,6 % при застосуванні плацебо). Найчастіше кровотечі спостерігалися при проведенні інвазивних процедур (операції коронарного шунтування або у місці доступу через стегнову артерію). Частота побічних дій при проведенні аортокоронарного шунтування становила 2,8 % при застосуванні Інтегріліну порівняно з 2,7 % – при застосуванні плацебо. Повідомлялося про такі малі кровотечі (частота виникнення > 1 %) як кровотечі зі статевих органів, кровотечі з місця пункції стегнової артерії, ротоглоткові та шлунковокишкові кровотечі, зменшення рівня гемоглобіну/гематокриту. Кровотечі частіше виникали у пацієнтів, які лікувалися також гепарином під час черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) і у яких активований час згортання (АЧЗ) перевищує 350 сек.

Масивні кровотечі виникали частіше ($>1/10$) у пацієнтів, які лікувалися Інтегріліном, порівняно з плацебо (10,8 % проти 9,3 % відповідно), але були не частими у переважній більшості пацієнтів, яким не проводили операції з аортокоронарного шунтування протягом 30 діб з моменту включення пацієнтів до дослідження. У пацієнтів, яким проводили операцію з аортокоронарного шунтування, частота виникнення кровотеч не збільшувалась у групі Інтегріліну порівняно з групою плацебо. Масивні кровотечі (>1 %) включали в себе кровотечі з місця пункції стегнової артерії, ротоглоткові та шлунковокишкові кровотечі, зниження рівня гемоглобіну/гематокриту. Рідше повідомлялося про кровотечі зі статевих органів, ретроперитонеальні та внутрішньочерепні кровотечі.

Частота випадків тяжких кровотеч або таких, що загрожують життю, при застосуванні Інтегріліну вища, ніж при застосуванні плацебо: 1,9 % проти 1,1 %. Лікування Інтегріліном помірно збільшує потребу у гемотрансфузіях (11,8 % проти 9,3 % при застосуванні плацебо). У групі пацієнтів, яким проводиться ЧКВ, масивні кровотечі спостерігаються часто: у 9,7 % при лікуванні Інтегріліном порівняно з 4,6 % при застосуванні плацебо.

За даними дослідження ESPRIT найчастішим ускладненням (2,8 % при застосуванні Інтегріліну проти 1,8 % при застосуванні плацебо) протягом перших 48 годин лікування були малі кровотечі. Малі кровотечі (>1 %) включали кровотечі з місця пункції стегневої артерії та гематурію. Рідше (<1 %) виникали гематомезис та інші шлунковокишкові кровотечі.

Частота масивних кровотеч була вищою при застосуванні Інтегріліну, ніж плацебо (1,3 % проти 0,4 % відповідно). Застосування Інтегріліну суттєво не збільшувало ризик внутрішньочерепних крововиливів, що виникали нечасто (0,2 % при застосуванні Інтегріліну проти 0,1 % при застосуванні плацебо). Частота виникнення кровотеч не збільшується суттєво при застосуванні Інтегріліну порівняно з використанням плацебо у пацієнтів, яким потім проводиться артеріокоронарне шунтування (33 % та 50 %) відповідно. Найчастіше кровотечі виникали у місцях пункцій стегневої артерії, а також виникали ретроперитонеальні, внутрішньочерепні кровотечі, гематурія, гематемезис та кровотечі зі статевих органів. Частота життєвонебезпечних та тяжких кровотеч у пацієнтів, які лікувались Інтегріліном, була 0,7 % порівняно з 0,5 % у пацієнтів, які лікувались плацебо. Застосування Інтегріліну незначно збільшувало необхідність у гемотрансфузіях порівняно з плацебо (1,4 % проти 1 % відповідно).

Інші небажані реакції. Загалом частота тяжких небажаних реакцій (крім кровотеч) при застосуванні Інтегріліну не відрізняється від такої при застосуванні плацебо.

Часто (>1/100, <1/10) повідомлялося про небажані явища (≥ 2 % у всіх групах досліджуваних), пов'язані з основним захворюванням, наприклад, фібриляція передсердь, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, зупинка серця, шок, тахікардія, фібриляція шлуночків серця, атріовентрикулярна блокада, а також флебіт.

Нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100) повідомлялось про церебральну ішемію.

Постмаркетингові дослідження

Кров та лімфатична система

Дуже рідко: летальні кровотечі (у більшості випадків пов'язані з порушеннями центральної або периферичної нервової системи – церебральні або внутрішньочерепні крововиливи), легеневі кровотечі, гостра тяжка тромбоцитопенія, гематома.

Імунна система

Дуже рідко: анафілактичні реакції.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже рідко: висипи, реакції у місці введення, такі як кропив'янка.

Лабораторні показники

Зміни у лабораторних показниках при лікуванні Інтегріліном пов'язані з його механізмом дії (наприклад, інгібування агрегації тромбоцитів). Тому зміни лабораторних показників гемостазу (наприклад, час кровотечі) прогнозовані та очікувані.

Показники рівня гемоглобіну, гематокриту, кількості тромбоцитів, функції печінки (АЛТ, АСТ, білірубін, лужна фосфатаза) або функції нирок (креатинін, азот крові) при застосуванні Інтегріліну не відрізняються від таких при застосуванні плацебо.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2 °С – 8 °С у захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Інтегрин не сумісний з фуросемідом. Оскільки не проводили спеціальних досліджень з несумісності, Інтегрин не слід вводити з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Упаковка. По 100 мл у флаконі зі скла в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/
Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Хармір Роуд, Барнард Кастл, Дюрхем, DL12 8DT, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited, Harmire Road, Barnard Castle, Durham, DL12 8DT, United Kingdom.

Дата останнього перегляду.