



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3290

BUENOS AIRES, 06 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003573-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A., representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION (KEY PHARMACEUTICALS INC.), solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INTEGRILIN / EPTIFIBATIDE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, EPTIFIBATIDE 0,75mg/ml – 2mg/ml, aprobada por Certificado N° 47.511.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3290

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 133 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INTEGRILIN / EPTIFIBATIDE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, EPTIFIBATIDE 0,75mg/ml – 2mg/ml, aprobada por Certificado N° 47.511 y Disposición N° 7304/98, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION (KEY PHARMACEUTICALS INC.), cuyos textos constan de fojas 100 a 126, para los prospectos y de fojas 93 a 98, para los rótulos.

5.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3 2 9 0**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7304/98 los prospectos autorizados por las fojas 100 a 108 y los rótulos autorizados por las fojas 93 y 96, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.511 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003573-11-3

DISPOSICION N° **3 2 9 0**

js

Dr. OTTO AL ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **3290** ..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.511 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH S.A., representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION (KEY PHARMACEUTICALS INC.), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INTEGRILIN / EPTIFIBATIDE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, EPTIFIBATIDE 0,75mg/ml – 2mg/ml.-

5,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7304/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007819-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4742/06.-	Rótulos de fs. 93 a 98, corresponde desglosar fs. 93 y 96. Prospectos de fs. 100 a 126, corresponde desglosar de fs. 100 a 108.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH S.A., representante de SCHERING PLOUGH CORPORATION (KEY PHARMACEUTICALS INC.), Titular del Certificado de Autorización N° 47.511 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 06 MAY 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-003573-11-3

DISPOSICIÓN N° 3290

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE ROTULO**

**INTEGRILIN 2 mg/ml**

**EPTIFIBATIDE**

Frasco ampolla conteniendo 10 ml

Solución Inyectable - Para inyección intravenosa en bolo

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense / Italiana

**FÓRMULA**

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

**Posología y Modo de administración**

Ver prospecto adjunto

**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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.511.

Elaborado por: Schering-Plough Product Inc., Carretera Estatal 686, Km 0,5, Manati, Puerto Rico (EEUU). Alternativamente en Teva Parenteral Medicines Inc., 19 Hugues, Irvine, CA 92718-1902, EEUU y Pantheon Italia S.p.A., Ferentino Operations, Via Morolense 87, Ferentino, Italia.

Acondicionado en: Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Provincia de Buenos Aires. Alternativamente en Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

  
ELIZABET RIVAS  
Apoderada

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

**PROYECTO DE ROTULO**

**INTEGRILIN 0,75 mg/ml**

**EPTIFIBATIDE**

Frasco ampolla conteniendo 100 ml  
Solución Inyectable - Para infusión intravenosa  
Venta Bajo Receta  
Industria Estadounidense / Italiana

**FÓRMULA**

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

**Posología y Modo de administración**

Ver prospecto adjunto

**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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.511.

Elaborado por: Schering-Plough Product Inc., Carretera Estatal 686, Km 0,5, Manati, Puerto Rico (EEUU). Alternativamente en Teva Parenteral Medicines Inc., 19 Hugues, Irvine, CA 92718-1902, EEUU y Pantheon Italia S.p.A., Ferentino Operations, Via Morolense 87, Ferentino, Italia.

Acondicionado en: Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Provincia de Buenos Aires. Alternativamente en Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

  
**ELIZABET RIVAS**  
Apoderada



  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



## PROYECTO DE PROSPECTO

**INTEGRILIN 2 mg/ml (Para inyección intravenosa en bolo)**

**INTEGRILIN 0,75 mg/ml (Para infusión intravenosa)**

### **EPTIFIBATIDE**

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense / Italiana

### FÓRMULA

Cada ml de **INTEGRILIN 2 mg/ml** (para inyección intravenosa en bolo) contiene: EPTIFIBATIDE 2,00 mg; 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 0,75 mg/ml** (para infusión intravenosa) contiene: EPTIFIBATIDE 0,75 mg; 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.

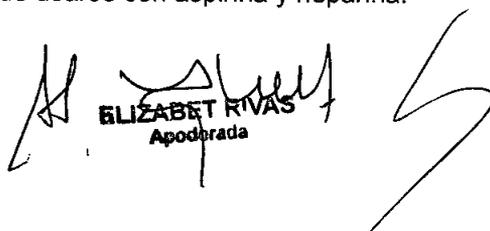
### ACCIÓN TERAPÉUTICA

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.

  
**ELIZABET RIVAS**  
 Apoderada

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
 ALFREDO J. BOCCARDO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



### **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<sup>®</sup>), 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<sup>®</sup>), 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**).

  
ELIZABET RIVAS  
Apoiterada



  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



### POSOLOGÍA Y MODO 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  $\geq 50$  ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>®</sup>), 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<sup>®</sup>), 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  $\geq 50$  ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>®</sup>), 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<sup>®</sup>), 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.

  
 ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

  
 SCHERING-PLOUGH S.A.  
 ALFREDO J. BOCCARDO  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



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

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

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

#### Instrucciones para la Administración:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
> 121	11,3 ml	20,0 ml/h	10,0 ml/h

ELIZABET RIVAS  
Apoiterada

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



### 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/mm<sup>3</sup>).
- 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** (eptifibatide) 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.

  
**ELIZABET RIVAS**  
 Apoderada

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**ALFREDO J. BOCCARDO**  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



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  $\geq 70$  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 un 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  $\geq 50$  ml/min, utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>®</sup>). En los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina  $< 50$  ml/min, utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>®</sup>), 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.

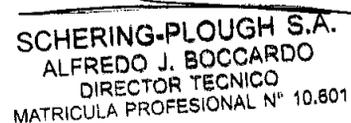
**Uso pediátrico:** la seguridad y eficacia de **INTEGRILIN** no ha sido establecida.

**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.



  
ELIZABET RIVAS  
Apoderada

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.801



**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 cardiacos 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):



  
ELIZABET RIVAS  
Apoderada

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



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  $\geq 5$  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  $\geq 3$  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 CABG 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 gastrointestinal; 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 CABG (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).

**ELIZABET RIVAS**  
Apoderada

**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



**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  $\geq 2$  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) 4966666 / 2247

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

**PRESENTACIONES:**

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

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

**CONSERVACIÓN:**

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.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.511.

Elaborado por: Schering-Plough Product Inc., Carretera Estatal 686, Km 0,5, Manati, Puerto Rico (EEUU). Alternativamente en Teva Parenteral Medicines Inc., 19 Hugues, Irvine, CA 92718-1902,

EEUU y Pantheon Italia S.p.A., Ferentino Operations, Via Morolense 87, Ferentino, Italia.

Acondicionado en: Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Provincia de Buenos Aires.

Alternativamente en Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....



**ELIZABET RIVAS**  
Apothecary

**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601