

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml, Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml der Infusionslösung enthält 0,75 mg Eptifibatid.

Eine 100 ml Durchstechflasche enthält 75 mg Eptifibatid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

INTEGRILIN ist zur Anwendung mit Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin bestimmt.

INTEGRILIN ist indiziert zur Prävention eines drohenden Myokardinfarkts bei Erwachsenen mit instabiler Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt, wobei Brustschmerz zuletzt innerhalb von 24 Stunden und EKG-Veränderungen aufgetreten und/oder die Herzenzyme erhöht sind.

Die Behandlung mit INTEGRILIN kommt am ehesten den Patienten zugute, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 3 - 4 Tage nach dem Auftreten von Symptomen einer akuten Angina pectoris besteht, wie zum Beispiel bei Patienten, die sich der Wahrscheinlichkeit nach einer frühzeitigen PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Das vorliegende Arzneimittel ist nur zur Anwendung in einer Klinik bestimmt. Es sollte nur durch spezialisierte Ärzte angewendet werden, die über Erfahrung mit der Behandlung akuter koronarer Herzerkrankungen verfügen.

Die INTEGRILIN Infusionslösung muss zusammen mit der INTEGRILIN Injektionslösung verwendet werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Heparin wird empfohlen, sofern keine Gegenanzeige (wie Thrombozytopenie im Zusammenhang mit der Anwendung von Heparin in der Anamnese) vorliegt (siehe Heparin-Verabreichung Abschnitt 4.4). INTEGRILIN ist darüber hinaus zur gleichzeitigen Anwendung mit Acetylsalicylsäure bestimmt, da diese Teil der Standardtherapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist, es sei denn die Anwendung ist kontraindiziert.

## Dosierung

*Erwachsene (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit instabiler Angina pectoris (IAP) oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt (NQMI)*

Die empfohlene Dosierung beträgt 180 Mikrogramm/kg als intravenöser Bolus so bald wie möglich nach der Diagnosestellung, gefolgt von einer Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min bis zu 72 Stunden, oder bis zur Einleitung einer aortokoronaren Bypass (CABG)-Operation oder bis zur Klinikentlassung (je nachdem, was zuerst eintritt). Bei Durchführung einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) während der Eptifibatid-Therapie ist die Infusion über 20 – 24 Stunden nach der PCI fortzuführen, so dass die Therapiedauer insgesamt maximal 96 Stunden beträgt.

### *Notfall- oder semielektive Operation*

Ist während des Verlaufs der Eptifibatid-Therapie eine Notfall- oder dringliche Koronaroperation erforderlich, ist die Infusion sofort zu beenden. Ist eine semielektive Operation erforderlich, ist die Eptifibatid-Infusion rechtzeitig abzubrechen, damit sich die Thrombozytenfunktion normalisieren kann.

### *Beeinträchtigte Leberfunktion*

Es liegen nur sehr begrenzte Erkenntnisse zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei der Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung, bei denen die Gerinnung beeinträchtigt sein könnte (siehe Abschnitt 4.3, Prothrombinzeit), ist daher Vorsicht geboten. INTEGRILIN ist kontraindiziert bei Patienten mit klinisch signifikant beeinträchtigter Leberfunktion.

### *Beeinträchtigte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer mäßiggradig beeinträchtigten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 50$  ml/min) sollte eine intravenöse Bolusinjektion von 180 Mikrogramm/kg verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit einer Dosierung von 1,0 Mikrogramm/kg/min für die Dauer der Therapie. Diese Empfehlung stützt sich auf pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten. Die verfügbare klinische Evidenz kann jedoch nicht bestätigen, dass diese Modifizierung der Dosis in einem anhaltenden Nutzen resultiert (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit einer schwereren Nierenfunktionsstörung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Pädiatrische Population*

INTEGRILIN wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

## **4.3 Gegenanzeigen**

INTEGRILIN darf nicht bei Patienten angewendet werden mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anzeichen einer gastrointestinalen Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstigen anormalen aktiven Blutungen in den letzten 30 Tagen vor der Behandlung
- anamnestischem Hinweis auf Schlaganfall in den letzten 30 Tagen oder irgendeinem Hinweis auf hämorrhagischen Schlaganfall
- anamnestisch bekannter intrakranieller Erkrankung (Neoplasma, arteriovenöser Malformation, Aneurysma)
- größerer Operation oder schwerer Verletzung in den letzten 6 Wochen
- hämorrhagischer Diathese in der Anamnese
- Thrombozytopenie ( $< 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>)
- Thromboplastinzeit  $> 1,2$ -fache des Kontrollwertes oder International Normalized Ratio (INR)  $\geq 2,0$
- schwerer Hypertonie (systolischem Blutdruck  $> 200$  mmHg oder diastolischem Blutdruck  $> 110$  mmHg unter antihypertensiver Therapie)
- schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) oder Abhängigkeit von der Dialyse
- klinisch bedeutsamer Leberfunktionsstörung

- begleitender oder geplanter Anwendung eines anderen parenteralen Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitors

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Blutung*

INTEGRILIN ist ein Antithrombotikum, dessen Wirkmechanismus in der Hemmung der Thrombozytenaggregation besteht. Aus diesem Grund ist der Patient während der Therapie sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Frauen, ältere Patienten, Patienten mit niedrigem Körpergewicht oder mit einer mäßiggradigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) können ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Diese Patienten sind im Hinblick auf eine Blutung eng zu überwachen.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko kann ebenfalls bei Patienten beobachtet werden, die eine frühzeitige Verabreichung von Eptifibatid (z. B. direkt nach Diagnosestellung) erhalten, verglichen mit einer Verabreichung unmittelbar vor einer perkutanen, koronaren Intervention wie in der EARLY-ACS-Studie. Abweichend zu der in der Europäischen Union zugelassenen Dosierung erhielten alle Patienten in dieser Studie eine doppelte Bolusinjektion vor der Infusion (siehe Abschnitt 5.1).

Blutungen treten am häufigsten an der arteriellen Zugangsstelle bei Patienten auf, die sich einem perkutanen arteriellen Eingriff unterziehen. Alle möglichen Blutungsstellen wie die Kathetereinführungsstellen, Arterien-, Venen- oder Nadelpunktionsstellen, Schnittstellen, Bereiche des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts sind sorgfältig zu überwachen. Auch auf andere mögliche Blutungsstellen wie das Zentralnervensystem und das periphere Nervensystem sowie retroperitoneale Bereiche muss sorgsam geachtet werden.

Da INTEGRILIN die Thrombozytenaggregation hemmt, ist Vorsicht geboten, wenn es mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die Hämostase beeinträchtigen, einschließlich Ticlopidin, Clopidogrel, Thrombolytika, orale Antikoagulantien, Dextranlösungen, Adenosin, Sulfinpyrazon, Prostazyklin, nichtsteroidale antiinflammatorische Wirkstoffe oder Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Erfahrungen zu INTEGRILIN und niedermolekularem Heparin vor.

Es liegen nur begrenzte therapeutische Erfahrungen zur Anwendung von INTEGRILIN bei Patienten vor, bei denen eine thrombolytische Therapie allgemein indiziert erscheint (z. B. bei akutem transmuralem Myokardinfarkt mit neu aufgetretenen pathologischen Q-Zacken oder erhöhten ST-Segmenten oder Linksschenkelblock im EKG). Aus diesem Grund wird die Anwendung von INTEGRILIN unter diesen Umständen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die INTEGRILIN-Infusion ist sofort zu stoppen, wenn Umstände auftreten, die eine thrombolytische Therapie notwendig machen oder wenn der Patient sich einer Notfall-CABG-Operation unterziehen muss oder eine intraaortale Ballonpumpe benötigt.

Beim Auftreten einer schweren Blutung, die sich nicht durch Druckausübung beherrschen lässt, ist die INTEGRILIN-Infusion und jede Begleitmedikation mit unfraktioniertem Heparin sofort abzusetzen.

##### *Arterielle Verfahren*

Während der Behandlung mit Eptifibatid besteht eine signifikante Erhöhung der Blutungsrate speziell im Bereich der Femoralarterie, wo die Einführschleuse für den Katheter eingebracht wird. Es ist dafür zu sorgen, dass nur die Vorderseite der Femoralarterie punktiert wird. Die Einführschleuse kann entfernt werden, wenn die Blutgerinnung sich wieder normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) weniger als 180 Sekunden beträgt (in der Regel 2 bis 6 Stunden nach Absetzen von Heparin). Nach Entfernen der Einführschleuse muss eine sorgfältige Blutstillung unter strenger Überwachung gewährleistet werden.

### *Thrombozytopenie und Immunogenität in Bezug auf GP-IIb/IIIa-Inhibitoren*

INTEGRILIN hemmt die Thrombozytenaggregation, scheint jedoch nicht die Lebensfähigkeit der Thrombozyten zu beeinflussen. Den Ergebnissen klinischer Studien zufolge war die Inzidenz der Thrombozytopenie niedrig und der mit Eptifibatid oder mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. Thrombozytopenie, einschließlich der akuten schweren Thrombozytopenie, wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Eptifibatid nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Mechanismus, durch den Eptifibatid eine Thrombozytopenie induzieren kann, ob immun- und/oder nicht-immunvermittelt, ist noch nicht vollständig verstanden. Die Behandlung mit Eptifibatid war jedoch mit Antikörpern verbunden, die GP-IIb/IIIa erkennen, welches durch Eptifibatid blockiert war, was einen immunvermittelten Mechanismus vermuten lässt. Eine Thrombozytopenie, die nach der ersten Exposition mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor auftritt, kann durch die Tatsache erklärt werden, dass Antikörper bei manchen normalen Individuen naturgemäß auftreten.

Da entweder die wiederholte Exposition mit jeglichem Wirkstoff, der einen mimetischen Liganden für GP-IIb/IIIa (wie Abciximab oder Eptifibatid) darstellt, oder die erste Exposition mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor mit immunvermittelten thrombozytopenischen Reaktionen verbunden sein können, ist ein Monitoring erforderlich. Dies bedeutet, dass die Thrombozytenzahl innerhalb von 6 Stunden vor der Behandlung und mindestens einmal täglich während der Therapie und sofort beim Auftreten von klinischen Anzeichen unerwarteter Blutungstendenzen kontrolliert werden muss.

Falls entweder ein Thrombozytenabfall bis auf  $< 100.000/\text{mm}^3$  nachgewiesen oder eine akute schwere Thrombozytopenie beobachtet wird, sollte die Unterbrechung jeglicher medikamentöser Behandlung, von der bekannt ist oder die unter Verdacht steht, thrombozytopenische Effekte zu besitzen (einschließlich Eptifibatid, Heparin und Clopidogrel), sofort in Erwägung gezogen werden. Basierend auf der klinischen Einschätzung ist im Einzelfall zu entscheiden, ob Thrombozytentransfusionen gegeben werden.

Bei Patienten mit vorausgegangener immunvermittelter Thrombozytopenie durch andere parenterale GP-IIb/IIIa-Inhibitoren liegen keine Daten mit der Anwendung von INTEGRILIN vor. Daher wird nicht empfohlen, Eptifibatid bei Patienten zu verabreichen, die im Vorfeld eine immunvermittelte Thrombozytopenie durch GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, einschließlich Eptifibatid, hatten.

### *Heparin-Verabreichung*

Die Verabreichung von Heparin wird empfohlen, sofern keine Gegenanzeige (wie Thrombozytopenie im Zusammenhang mit der Anwendung von Heparin in der Anamnese) vorliegt.

IAP/NQMI: Die Dosisempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 70$  kg beträgt 5.000 Einheiten als Bolusdosis, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 1.000 Einheiten/h. Bei Patienten mit einem Körpergewicht  $< 70$  kg wird eine Bolusdosis von 60 Einheiten/kg empfohlen, gefolgt von einer Infusion von 12 Einheiten/kg/h. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist zu überwachen, um einen Wert zwischen 50 und 70 Sekunden aufrechtzuerhalten. Bei einem Wert von über 70 Sekunden kann ein erhöhtes Blutungsrisiko auftreten.

Bei Durchführung einer PCI anlässlich einer IAP/NQMI ist die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT) zu überwachen, um einen Wert zwischen 300 und 350 Sekunden aufrechtzuerhalten. Bei einer ACT von mehr als 300 Sekunden ist die Heparin-Verabreichung abzubrechen. Heparin darf erst wieder verabreicht werden, wenn die ACT auf einen Wert von unter 300 Sekunden fällt.

### *Überwachung der Laborwerte*

Die folgenden Labortests werden vor der Infusion von INTEGRILIN empfohlen, um vorbestehende Störungen der Blutgerinnung zu erkennen: Prothrombinzeit (PT) und aPTT, Serumkreatinin, Thrombozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwert. Hämoglobin, Hämatokritwert und Thrombozytenzahl sind sowohl innerhalb von 6 Stunden nach Therapiebeginn als auch mindestens einmal täglich danach während der Behandlung (oder öfter, sofern es Hinweise auf eine deutliche Abnahme gibt) zu überwachen. Fällt die Thrombozytenzahl unter  $100.000/\text{mm}^3$ , so sind weitere Thrombozyten-Bestimmungen nötig, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Unfraktioniertes Heparin ist abzusetzen. Bei Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wird, ist auch die ACT zu bestimmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Warfarin und Dipyridamol*

INTEGRILIN scheint das Risiko für starke und schwache Blutungen bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Dipyridamol nicht zu erhöhen. Die mit INTEGRILIN behandelten Patienten, die eine Thromboplastinzeit (PT) > 14,5 Sekunden aufwiesen und Warfarin als Begleitmedikation erhielten, zeigten kein erhöhtes Blutungsrisiko.

##### *INTEGRILIN und Thrombolytika*

Daten zur Anwendung von INTEGRILIN bei mit Thrombolytika behandelten Patienten liegen nur begrenzt vor. Eine PCI-Studie sowie eine Herzinfarkt-Studie ergaben keine eindeutigen Anhaltspunkte, dass Eptifibatid das Risiko für eine starke oder schwache Blutung im Zusammenhang mit Gewebefibrinolytika erhöht. In einer Herzinfarkt-Studie schien Eptifibatid bei der Anwendung mit Streptokinase das Blutungsrisiko zu erhöhen. Die Kombination aus einer reduzierten Dosis Tenecteplase und Eptifibatid erhöhte bei einer gleichzeitigen Verabreichung in einer akuten ST-Hebungs-Infarktstudie im Vergleich zu einer Kombination aus Placebo und Eptifibatid sowohl das Risiko größerer, als auch kleinerer Blutungen signifikant.

In einer Studie, die 181 Patienten mit akutem Myokardinfarkt einschloss, wurde Eptifibatid (in einer Dosierung der Bolusinjektion bis 180 Mikrogramm/kg und nachfolgender Infusion bis 2 Mikrogramm/kg/min über bis zu 72 Stunden) gleichzeitig mit Streptokinase (1,5 Millionen Einheiten über 60 Minuten) verabreicht. Bei den höchsten Infusionsraten (1,3 Mikrogramm/kg/min und 2,0 Mikrogramm/kg/min) führte Eptifibatid zu einer erhöhten Häufigkeit von Blutungen und Transfusionen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Streptokinase.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Eptifibatid bei Schwangeren vor.

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

INTEGRILIN darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Es ist nicht geklärt, ob Eptifibatid über die Muttermilch ausgeschieden wird. Eine Unterbrechung des Stillens während des Behandlungszeitraumes wird empfohlen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend, da INTEGRILIN zur Anwendung bei stationären Patienten bestimmt ist.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die meisten Nebenwirkungen bei den mit Eptifibatid behandelten Patienten standen im Allgemeinen im Zusammenhang mit einer Blutung oder mit kardiovaskulären Ereignissen, die bei dieser Patientenpopulation häufig auftreten.

### *Klinische Prüfungen*

Die Datenquellen, die eingesetzt wurden, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu bestimmen, schlossen zwei klinische Prüfungen der Phase III (PURSUIT und ESPRIT) ein. Diese Prüfungen werden im Folgenden kurz beschrieben.

**PURSUIT:** Dies war eine randomisierte, doppel-blinde Prüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von INTEGRILIN versus Placebo zur Senkung von Mortalität und von myokardialen (Re)Infarkt bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt.

**ESPRIT:** Dies war eine doppel-blinde, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Parallelgruppenprüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eptifibatid-Therapie bei Patienten, die vorgesehen waren, sich einer nicht-notfallmäßigen, perkutanen Koronar-Intervention (PCI) mit Stent-Implantation zu unterziehen.

In der PURSUIT-Studie wurden Blutungs- und Nicht-Blutungsereignisse im Zeitraum von der Entlassung aus der Klinik bis zum Besuch nach 30 Tagen erfasst. In der ESPRIT-Studie wurden Blutungsereignisse nach 48 Stunden berichtet und Nicht-Blutungsereignisse nach 30 Tagen. Es wurden Thrombolyse-bei-Myokardinfarkt-Blutungskriterien (TIMI) herangezogen, um sowohl bei PURSUIT als auch bei ESPRIT das Auftreten von größeren und kleineren Blutungen zu kategorisieren. Dabei wurden die PURSUIT-Daten innerhalb von 30 Tagen erfasst, während die ESPRIT-Daten auf Ereignisse begrenzt waren, die innerhalb von 48 Stunden oder bis zur Entlassung auftraten, je nachdem was zuerst eintrat.

Die Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Dies sind absolut berichtete Häufigkeiten ohne Berücksichtigung von Placebo-Raten. Für eine bestimmte Nebenwirkung wurde – wenn die Daten aus PURSUIT oder ESPRIT verfügbar waren - die höchste berichtete Inzidenz zur Bestimmung der Nebenwirkungshäufigkeit herangezogen.

Es ist zu berücksichtigen, dass nicht für alle Nebenwirkungen eine Kausalität bestimmt wurde.

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Blutungen (größere und kleinere Blutungen einschließlich Zugangsstelle zur Femoralarterie, Zusammenhang mit CABG, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakraniell, Hämatemesis, Hämaturie, oral/oropharyngeal, Hämoglobin-/Hämatokrit-Abnahme und andere).
Gelegentlich	Thrombozytopenie.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	zerebrale Ischämie.
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Herzstillstand, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, kongestive Herzinsuffizienz, atrioventrikularer Block, Vorhofflimmern.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Schock, Hypotonie, Phlebitis.

Herzstillstand, kongestive Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Hypotonie und Schock, die häufig berichtete Nebenwirkungen aus der PURSUIT-Studie sind, waren Ereignisse, die im Zusammenhang mit der zu Grunde liegenden Erkrankung standen.

Die Anwendung von Eptifibatid ist mit einem Anstieg sowohl starker, als auch schwacher Blutungen verbunden, so wie sie nach den Kriterien der TIMI-Studiengruppe klassifiziert werden. Bei der empfohlenen therapeutischen Dosis, wie sie in der PURSUIT-Studie mit nahezu 11.000 Patienten angewendet wurde, waren Blutungen die häufigste Komplikation, die während der Eptifibatid-Therapie auftrat. Die häufigsten Blutungskomplikationen waren mit invasiven kardiologischen Verfahren assoziiert (Coronary Artery Bypass Grafting [CABG]-bedingt oder an der Zugangsstelle zur Femoralarterie).

Eine schwache Blutung war in der PURSUIT-Prüfung definiert als spontane, makroskopisch sichtbare Hämaturie, spontane Hämatemesis, ein beobachteter Blutverlust mit einer Abnahme des Hämoglobins um mehr als 3 g/dl oder mehr als 4 g/dl, wenn keine Blutungsstelle festgestellt wurde. Bei Patienten, die sich einer PCI unterzogen und gleichzeitig Heparin erhielten, traten häufiger Blutungen auf, wenn der ACT-Wert 350 Sekunden überschritt (siehe Abschnitt 4.4, Heparin-Verabreichung).

Eine starke Blutung war in der PURSUIT-Prüfung definiert entweder als eine intrakranielle Blutung oder als eine Abnahme der Hämoglobinkonzentrationen um mehr als 5 g/dl. Starke Blutungen waren ebenfalls sehr häufig und wurden häufiger unter Eptifibatid als unter Placebo beschrieben (> 1/10 oder 10,8 % gegenüber 9,3 %). Diese waren aber selten in der großen Mehrheit der Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen keiner CABG unterziehen mussten. Bei Patienten, die sich einer CABG unterzogen, war unter INTEGRILIN die Häufigkeit einer Blutung - verglichen mit Placebo - nicht erhöht. In der Patienten-Untergruppe, die sich einer PCI unterzogen, wurden starke Blutungen häufig und zwar bei 9,7 % der mit Eptifibatid behandelten Patienten im Gegensatz zu 4,6 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Die Inzidenz an schweren oder lebensbedrohlichen Blutungsereignissen unter INTEGRILIN war 1,9 % gegenüber 1,1 % unter Placebo. Die Notwendigkeit für Bluttransfusionen unter der INTEGRILIN-Behandlung war mäßig erhöht (11,8 % gegenüber 9,3 % bei Placebo).

Veränderungen während der Eptifibatid-Therapie sind auf die bekannte pharmakologische Wirkung von Eptifibatid, d. h. die Hemmung der Thrombozytenaggregation, zurückzuführen. Mit Blutungen assoziierte Veränderungen der Laborparameter (z. B. Blutungszeit) sind daher üblich und zu erwarten. Hinsichtlich der Leberfunktionswerte (SGOT/AST, SGPT/ALT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) oder der Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut) wurden keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den mit Eptifibatid und den mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

#### *Erfahrungen nach Markteinführung*

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr selten	Fatale Blutungen (die Mehrzahl ging mit Störungen des Zentralnervensystems und des peripheren Nervensystems einher: zerebrale oder intrakranielle Hämorrhagien); pulmonale Hämorrhagie, akute schwere Thrombozytopenie, Hämatom.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr selten	Hautausschlag, Veränderungen an der Einstichstelle, wie z. B. Urtikaria.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen beim Menschen mit einer Überdosierung von Eptifibatid liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Es gab keinen Hinweis auf schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von versehentlich überdosierten Bolusinjektionen, mit einer als Überdosierung gemeldeten zu schnellen Infusion oder mit hohen kumulativen Dosen. Im Rahmen der PURSUIT-Studie erhielten 9 Patienten Bolus- und/oder Infusionsdosen, die mehr als das Zweifache der empfohlenen Dosis betrugten, oder wurden vom Prüfartz als überdosiert eingestuft. Bei keinem dieser Patienten kam es zu einer exzessiven Blutung, auch wenn bei einem Patienten, der sich einer CABG-Operation unterzog, über eine mäßiggradige Blutung berichtet wurde. Insbesondere trat bei keinem Patienten eine intrakranielle Blutung auf.



Eine Überdosis von Eptifibatid könnte möglicherweise eine Blutung zur Folge haben. Die Wirkung von Eptifibatid kann aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und seiner schnellen Clearance einfach gestoppt werden, indem die Infusion abgesetzt wird. Somit besteht kaum eine Notwendigkeit zur Dialyse, obwohl Eptifibatid dialysefähig ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum (Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin), ATC-Code: B01AC16

#### Wirkmechanismus

Eptifibatid, ein synthetisches zyklisches Heptapeptid mit sechs Aminosäuren sowie einem Cysteinamid- und einem Mercaptopropionyl (desaminocysteinyl)-Rest, ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und gehört der Klasse der RGD (Arginin-Glycin-Aspartat)-Mimetika an.

Die Wirkung von Eptifibatid besteht in einer reversiblen Hemmung der Thrombozytenaggregation, indem es die Bindung von Fibrinogen, von Willebrand-Faktor und anderen Adhäsionsliganden an die Glykoprotein- (GP-) IIb/IIIa-Rezeptoren hemmt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Eptifibatid hemmt die Thrombozytenaggregation dosis- und konzentrationsabhängig, wie dies durch die *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation mit Adenosindiphosphat (ADP) und anderen Agonisten zur Induktion der Thrombozytenaggregation aufgezeigt wurde. Die Wirkung von Eptifibatid ist unmittelbar nach intravenöser Bolusinjektion von 180 Mikrogramm/kg zu beobachten. Bei anschließender Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min führt dieses Therapieschema bei physiologischen Calciumkonzentrationen bei mehr als 80 % der Patienten zu einer mehr als 80 %igen Hemmung der ADP-induzierten *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation.

Die Thrombozytenaggregationshemmung geht 4 Stunden nach Beendigung der Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min auf den Ausgangswert der Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregation > 50 %) zurück. Bestimmungen der ADP-induzierten *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation bei physiologischen Calciumkonzentrationen (D-Phenylalanyl-L-prolyl-L-argininchlormethylketon-Antikoagulans) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Non-Q-wave-Myokardinfarkt ergaben eine konzentrationsabhängige Hemmung mit einer IC<sub>50</sub> (50 % Hemmkonzentration) von ca. 550 ng/ml und einer IC<sub>80</sub> (80 % Hemmkonzentration) von ca. 1.100 ng/ml.

Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich der Hemmung der Thrombozytenaggregation bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion vor. Bei Patienten mit mäßiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) wurde nach einer Gabe von 2 Mikrogramm/kg/min eine 100 %ige Hemmung nach 24 Stunden erreicht. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) wurde nach einer Gabe von 1 Mikrogramm/kg/min bei mehr als 80 % der Patienten eine 80 %ige Hemmung nach 24 Stunden erreicht.

## Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

### *PURSUIT-Studie*

Die zentrale klinische Studie zur instabilen Angina pectoris (UA) bzw. zum Non-Q-wave-Myokardinfarkt (NQMI) war PURSUIT. Diese Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindprüfung an 10.948 Patienten mit UA oder NQMI in 726 Zentren aus 27 Ländern. Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn sie eine kardiale Ischämie im Ruhezustand ( $\geq 10$  Minuten) während der letzten 24 Stunden erlitten hatten und

- entweder Veränderungen der ST-Strecke: ST-Strecken-Senkung  $> 0,5$  mm innerhalb von weniger als 30 Minuten oder anhaltende ST-Strecken-Hebung  $> 0,5$  mm, die keine Reperfusionstherapie oder thrombolytische Arzneimittel erfordert, eine T-Wellen-Inversion ( $> 1$  mm),
- oder einen erhöhten CK-MB-Wert hatten.

Die Patienten erhielten entsprechend der Randomisierung entweder Placebo oder Eptifibatid als 180 Mikrogramm/kg Bolusinjektion gefolgt von einer 2,0 Mikrogramm/kg/min Infusion (180/2,0) bzw. als 180 Mikrogramm/kg Bolusinjektion gefolgt von einer 1,3 Mikrogramm/kg/min Infusion (180/1,3).

Die Infusion wurde fortgesetzt bis zur Klinikentlassung, bis zu einer aortokoronaren Bypass (CABG)-Operation oder bis zu 72 Stunden, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Durchführung einer PCI wurde nach dem Eingriff die Eptifibatid-Infusion über 24 Stunden bis zu einer Infusionszeit von 96 Stunden fortgesetzt.

Der Behandlungsarm mit 180/1,3 wurde nach einer Zwischenauswertung, wie im Protokoll vorgeschrieben, gestoppt, da die zwei Prüfarme eine ähnliche Blutungshäufigkeit zu zeigen schienen.

Patienten wurden entsprechend den üblichen Standardmaßnahmen des jeweiligen Prüfzentrums behandelt. Die Durchführungshäufigkeit von Angiographie, PCI und CABG war daher in den einzelnen Prüfzentren und Ländern sehr verschieden. Bei 13 % der Patienten in PURSUIT wurde während der Infusionsbehandlung mit der Prüfmedikation ein PCI durchgeführt, wovon ca. 50 % intrakoronare Stents erhielten. Die übrigen 87 % wurden rein medikamentös (ohne PCI während der Infusion des Medikaments) behandelt.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhielt Acetylsalicylsäure (75 - 325 mg einmal täglich). Unfraktioniertes Heparin wurde nach ärztlichem Ermessen intravenös oder subkutan verabreicht, üblicherweise als intravenöse Bolusinjektion von 5.000 Einheiten, gefolgt von einer Dauerinfusion von 1.000 Einheiten pro Stunde. Ziel war die Einhaltung einer aPTT von 50 - 70 Sekunden. Insgesamt unterzogen sich 1.250 Patienten innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung einer PCI, wobei sie intravenös unfraktioniertes Heparin verabreicht bekamen, um die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) bei 300 - 350 Sekunden zu halten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von Todesfällen jeglicher Ursache oder neuem Myokardinfarkt (MI) (beurteilt durch ein verblindetes Clinical Events Committee) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Der Endpunkt MI konnte als asymptomatisch bezeichnet werden, wenn eine Erhöhung der CK-MB oder eine neue Q-Zacke auftrat.

Im Vergleich zu Placebo verminderte Eptifibatid bei einer 180/2,0-Dosierung signifikant das Auftreten von primären Endpunkt-Ereignissen (Tabelle 1). Das bedeutet eine Vermeidung von rund 15 Ereignissen bei 1.000 behandelten Patienten:

<b>Tabelle 1. Auftreten von Todesfällen/CEC-beurteilte MI („Nach Randomisierung behandelte“ Population)</b>			
Zeit	Placebo	Eptifibatid	p-Wert
30 Tage	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> : Pearson Chi-Quadrat Test zur Bestimmung des Unterschieds zwischen Placebo und Eptifibatid.			

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt waren vornehmlich auf das Auftreten von Myokardinfarkt zurückzuführen. Die Verminderung des Auftretens von Endpunkt-Ereignissen trat bei Patienten, die Eptifibatid erhielten, frühzeitig (innerhalb der ersten 72 - 96 Stunden) während der Behandlung auf und hielt über 6 Monate ohne jeden signifikanten Einfluss auf die Mortalität an.

Die Behandlung mit Eptifibatid kommt am ehesten den Patienten zugute, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 3 - 4 Tage nach dem Auftreten einer akuten Angina pectoris besteht.

Epidemiologischen Befunden zufolge steht ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit bestimmten Indikatoren, wie:

- Alter
- erhöhte Herzfrequenz oder erhöhter Blutdruck
- fortgesetzter oder wiederholt auftretender ischämischer Herzschmerz
- deutliche EKG-Veränderungen (insbesondere Abweichungen der ST-Strecke)
- Anstieg der Herzenzyme oder -Marker (z. B. CK-MB, Troponine) und
- Herzinsuffizienz

PURSUIT wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt als der Behandlungsstandard in der Versorgung des akuten Koronarsyndroms bezüglich des Einsatzes von thrombozytären ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y12) und dem Routineeinsatz von intrakoronaren Stents unterschiedlich war zur heutigen Zeit.

#### *ESPRIT-Studie*

Die ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with Eptifibatid Therapy)-Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie (n = 2.064) für die Indikation nicht-notfallmäßige PCI mit intrakoronarem Stenting.

Alle Patienten erhielten eine routinemäßige Standardversorgung und wurden in randomisierter Weise entweder Placebo oder Eptifibatid zugewiesen (2 Bolusdosen von 180 Mikrogramm/kg Körpergewicht und einer Dauerinfusion bis zur Klinikentlassung oder über maximal 18 – 24 Stunden).

Der erste Bolus und die Infusion wurden gleichzeitig eingeleitet, und zwar unmittelbar vor dem PCI-Verfahren, gefolgt von einem zweiten Bolus 10 Minuten nach dem ersten. Die Infusionsrate betrug 2,0 Mikrogramm/kg/min bei Patienten mit einem Serum-Kreatininwert ≤ 175 Mikromol/l bzw. 1,0 Mikrogramm/kg/min bei einem Serum-Kreatininwert > 175 bis zu 350 Mikromol/l.

Fast alle Patienten im Eptifibatid-Behandlungsarm der Studie erhielten Acetylsalicylsäure (99,7 %) und 98,1 % der Patienten erhielten ein Thienopyridin (95,4 % Clopidogrel und 2,7 % Ticlopidin). Am Tag der PCI, vor Katheterisierung, erhielten 53,2 % der Patienten ein Thienopyridin (52,7 % Clopidogrel, 0,5 % Ticlopidin), in den meisten Fällen in Form einer Aufsättigungsdosis (300 mg oder mehr). Der Placebo-Arm war vergleichbar (Acetylsalicylsäure 99,7 %, Clopidogrel 95,9 %, Ticlopidin 2,6 %).

Im Rahmen der ESPRIT-Studie wurde ein vereinfachtes Therapieschema mit Heparin-gabe während der PCI angewendet, bestehend aus einem initialen Bolus von 60 Einheiten/kg, mit einer angestrebten ACT von 200 – 300 Sekunden. Der primäre Endpunkt war: Tod (D), MI, dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes (urgent target vessel revascularization, UTVR) und akute antithrombotische Notfalltherapie mit dem GP IIB/IIIa-Inhibitor (RT) innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.

Ein MI wurde anhand der Kriterien des Zentrallabors für die CK-MB identifiziert. Die Diagnose eines enzymatischen MI galt als gesichert, wenn mindestens zwei innerhalb von 24 Stunden nach dem PCI-Verfahren bestimmte CK-MB-Werte die obere Normgrenze um den Faktor  $\geq 3$  überstiegen. Eine Validierung durch das CEC war dann nicht erforderlich. Ein MI konnte auch angenommen werden nach Beurteilung eines Prüfartzberichts durch das CEC.

Die Analyse des primären Endpunktes (Vierfach-Komponenten-Endpunkt aus Tod, MI, dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes [UTVR] und thrombolytischer Bail-out [TBO] innerhalb von 48 Stunden) zeigte eine 37 % relative und 3,9 % absolute Reduktion in der Eptifibatid-Gruppe (6,6 % Ereignisse gegenüber 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Die Ergebnisse in Bezug auf die primäre Zielgröße wurden hauptsächlich auf die geringere Inzidenz an enzymatischem MI zurückgeführt, identifiziert als frühzeitiger asymptomatischer Anstieg der kardialen Enzyme nach der PCI (80 von 92 MI in der Placebogruppe im Vergleich zu 47 von 56 MI in der mit Eptifibatid behandelten Gruppe). Die klinische Relevanz solcher enzymatischer MI ist nicht geklärt.

Ähnliche Ergebnisse erhielt man auch für die 2 sekundären Endpunkte, beurteilt am Tag 30: Den Dreifach-Komponenten-Endpunkt aus Tod, MI und UTVR, und die robustere Kombination von Tod und MI.

Die reduzierte Inzidenz dieser Ereignisse bei Patienten, die mit Eptifibatid behandelt wurden, war schon frühzeitig während der Behandlung zu beobachten. Danach und bis zu einem Jahr gab es keine weitere Zunahme des Effekts.

#### *Verlängerung der Blutungszeit*

Die Verabreichung von Eptifibatid als intravenöse Bolusinjektion und Infusion verursacht einen bis zu 5-fachen Anstieg der Blutungszeit. Nach Absetzen der Infusion ist dieser Anstieg sofort reversibel und die Blutungszeiten kehren nach ungefähr 6 (2 - 8) Stunden zu den Ausgangswerten zurück. Bei alleiniger Verabreichung hat Eptifibatid keine messbare Wirkung auf Thromboplastinzeit (PT) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT).

#### *EARLY-ACS-Studie*

Bei der EARLY-ACS-Studie (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) handelte es sich um eine Studie, in der bei Patienten mit Hochrisiko-NSTE-ACS früh in der Routine eingesetztes Eptifibatid verglichen wurde mit Placebo (mit einem späteren vorsorglichen Einsatz von Eptifibatid im Katheterlabor) in Verbindung mit einer antithrombotischen Therapie (ASS, UFH, Bivalirudin, Fondaparinux oder niedermolekulares Heparin). Es war vorgesehen, die Patienten nach Verabreichung der Studienmedikation über 12 bis 96 Stunden zur weiteren Steuerung einem invasiven Eingriff zu unterziehen. Die Patienten konnten medikamentös behandelt werden, sich einer CAGB oder einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen. Abweichend von der in der Europäischen Union zugelassenen Dosierung wurde in der Studie ein doppelter Bolus der Studienmedikation (im Abstand von 10 Minuten) vor der Dauerinfusion eingesetzt.

Der frühe, routinemäßige Einsatz von Eptifibatid in dieser Hochrisiko-NSTE-ACS-Population, die optimal behandelt und einer invasiven Strategie unterzogen worden war, führte nicht zu einer statistisch signifikanten Reduktion hinsichtlich des zusammengesetzten primären Endpunkts (Tod, MI [Myokardinfarkt], RI-UR [urgent Re-Intervention] und TBO [thrombotic Bail-out]) innerhalb von 96 Stunden, verglichen mit einem Therapieregime verzögerter vorsorglicher Verabreichung von Eptifibatid (9,3 % bei früher Verabreichung von Eptifibatid, verglichen mit 10 % bei Patienten mit einer verzögerten vorsorglichen Verabreichung, Odds Ratio = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055;  $p = 0,234$ ). GUSTO schwere oder lebensbedrohliche Blutungen traten gelegentlich auf und waren in beiden Gruppen vergleichbar (0,8 %). GUSTO moderate oder schwere/lebensbedrohliche Blutungen traten signifikant häufiger bei früh angewandtem Eptifibatid auf (7,4 % versus 5,0 % in der Gruppe mit der verzögerten Verabreichung;  $p < 0,001$ ). Ähnliche Unterschiede wurden bei größeren TIMI Blutungen festgestellt (118 [2,5 %] bei einer frühen Verabreichung versus 83 [1,8 %] bei einer verzögerten, vorsorglichen Verabreichung;  $p = 0,016$ ).

In der Subgruppe von Patienten, die medizinisch versorgt wurden oder während der medizinischen Versorgung vor einer PCI oder CABG, konnte kein statistisch signifikanter Vorteil einer frühen routinemäßigen Eptifibatid-Strategie gezeigt werden.

In einer *post-hoc* Analyse der EARLY-ACS-Studie ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Dosisreduktion bei Patienten mit mäßiggradig beeinträchtigter Nierenfunktion nicht eindeutig. Die Ereignisrate für den primären Endpunkt bei frühem, routinemäßigem Einsatz von Eptifibatid betrug 11,9 % bei Patienten, die eine reduzierte Dosis (1 Mikrogramm/kg/min) erhielten, gegenüber 11,2 % bei Patienten, die die Standarddosis (2 Mikrogramm/kg/min) erhielten ( $p=0,81$ ). Unter verzögerter, vorsorglicher Gabe von Eptifibatid waren die Ereignisraten 10 % versus 11,5 % bei Patienten, die die reduzierte Dosis bzw. die Standarddosis erhielten ( $p=0,61$ ). TIMI *major* Blutungsereignisse traten bei frühem, routinemäßigem Einsatz von Eptifibatid bei 2,7 % der Patienten auf, die eine reduzierte Dosis (1 Mikrogramm/kg/min) erhielten, gegenüber 4,2 % der Patienten, die die Standarddosis (2 Mikrogramm/kg/min) erhielten ( $p=0,36$ ). Unter verzögerter, vorsorglicher Gabe von Eptifibatid betrugen die TIMI *major* Ereignisse 1,4 % versus 2,0 % bei Patienten, die die reduzierte Dosis bzw. die Standarddosis erhielten ( $p=0,54$ ). Es wurden keine relevanten Unterschiede bei GUSTO schweren Blutungsraten beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Eptifibatid ist linear und dosisproportional für Bolusdosen von 90 bis 250 Mikrogramm/kg und Infusionsraten von 0,5 bis 3,0 Mikrogramm/kg/min. Bei einer Infusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min liegen die mittleren Steady-State-Plasmakonzentrationen von Eptifibatid bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zwischen 1,5 und 2,2 Mikrogramm/ml. Bei Applikation eines Bolus von 180 Mikrogramm/kg vor der Infusion werden diese Plasmakonzentrationen schnell erreicht. Die Bindung von Eptifibatid an humanes Plasmaprotein beträgt ca. 25 %. Bei der gleichen Population beträgt die Plasmaeliminationshalbwertszeit ca. 2,5 Stunden, die Plasmaclearance 55 bis 80 ml/kg/h und das Verteilungsvolumen ca. 185 bis 260 ml/kg.

Bei gesunden Probanden beträgt die renale Ausscheidung ca. 50 % der Gesamtkörperclearance. Ungefähr 50 % der Eliminationsmenge wird unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Clearance von Eptifibatid um ca. 50 % reduziert und Steady-State-Plasmakonzentrationen annähernd verdoppelt.

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die Untersuchung der Pharmakokinetik in der Studienpopulation ergab jedoch keinen Hinweis auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Eptifibatid und folgenden Arzneimitteln: Amlodipin, Atenolol, Atropin, Captopril, Cefazolin, Diazepam, Digoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Enalapril, Fentanyl, Furosemid, Heparin, Lidocain, Lisinopril, Metoprolol, Midazolam, Morphin, Nitraten, Nifedipin und Warfarin.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien mit Eptifibatid umfassten Studien mit einmaliger und wiederholter Gabe an Ratten, Kaninchen und Affen, Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen, *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien, Studien zur lokalen Verträglichkeit, Hypersensitivität und Antigenität. Dem pharmakologischen Profil des Wirkstoffes entsprechend wurden keine unerwarteten toxischen Effekte beobachtet. Die Ergebnisse entsprachen der klinischen Erfahrung, wobei Blutungen die Hauptnebenwirkung darstellten. Genotoxische Effekte wurden für Eptifibatid nicht festgestellt.

Teratologische Studien wurden mit kontinuierlicher intravenöser Infusion von Eptifibatid bei trächtigen Ratten mit einer täglichen Gesamtdosis von bis zu 72 mg/kg (ca. 4-fache maximale Tagesdosis beim Menschen, berechnet auf Basis der Körperoberfläche) und bei trächtigen Kaninchen mit einer täglichen Gesamtdosis von bis zu 36 mg/kg (ca. 4-fache maximale Tagesdosis beim Menschen, berechnet auf Basis der Körperoberfläche) durchgeführt. Diese Studien ergaben keine Hinweise auf eine verminderte Fertilität oder eine Schädigung des Feten durch Eptifibatid. Reproduktionsstudien an Tierarten, bei denen Eptifibatid eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie beim Menschen zeigt, liegen nicht vor. Daher sind die Studien zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität von Eptifibatid nicht geeignet (siehe

Abschnitt 4.6).

Das kanzerogene Potential von Eptifibatid wurde bislang nicht in Langzeitstudien geprüft.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure-Monohydrat  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

INTEGRILIN ist nicht kompatibel mit Furosemid.

INTEGRILIN darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Im Originalkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine 100 ml Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen aus Butylkautschuk und einem gebördelten Aluminiumverschluss.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Physikalischen und chemischen Kompatibilitätsprüfungen zufolge darf INTEGRILIN zusammen mit Atropinsulfat, Dobutamin, Heparin, Lidocain, Meperidin, Metoprolol, Midazolam, Morphin, Nitroglycerin, Gewebeplasminogenaktivator oder Verapamil über einen intravenösen Katheter verabreicht werden. INTEGRILIN ist kompatibel mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung und mit Glucose 5 % in Normosol R mit oder ohne Kaliumchlorid. Nähere Angaben zur Zusammensetzung sind in der Fachinformation zu Normosol R zu finden.

Vor der Verwendung den Inhalt der Durchstechflasche überprüfen. Nicht verwenden, wenn Teilchen oder Verfärbung vorhanden sind. Während der Verabreichung muss die INTEGRILIN-Lösung nicht vor Licht geschützt werden.

Nach Anbruch nicht verwendetes Arzneimittel beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/99/109/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der ersten Zulassung: 01.07.1999  
Datum der letzten Verlängerung: 09.07.2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTEGRILIN 2 mg/ml, Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml der Injektionslösung enthält 2 mg Eptifibatid.

Eine 10 ml Durchstechflasche enthält 20 mg Eptifibatid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

INTEGRILIN ist zur Anwendung mit Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin bestimmt.

INTEGRILIN ist indiziert zur Prävention eines drohenden Myokardinfarkts bei Erwachsenen mit instabiler Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt, wobei Brustschmerz zuletzt innerhalb von 24 Stunden und EKG-Veränderungen aufgetreten und/oder die Herzenzyme erhöht sind.

Die Behandlung mit INTEGRILIN kommt am ehesten den Patienten zugute, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 3 - 4 Tage nach dem Auftreten von Symptomen einer akuten Angina pectoris besteht, wie zum Beispiel bei Patienten, die sich der Wahrscheinlichkeit nach einer frühzeitigen PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Das vorliegende Arzneimittel ist nur zur Anwendung in einer Klinik bestimmt. Es sollte nur durch spezialisierte Ärzte angewendet werden, die über Erfahrung mit der Behandlung akuter koronarer Herzerkrankungen verfügen.

Die INTEGRILIN Injektionslösung muss zusammen mit der INTEGRILIN Infusionslösung verwendet werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Heparin wird empfohlen, sofern keine Gegenanzeige (wie Thrombozytopenie im Zusammenhang mit der Anwendung von Heparin in der Anamnese) vorliegt (siehe Heparin-Verabreichung Abschnitt 4.4). INTEGRILIN ist darüber hinaus zur gleichzeitigen Anwendung mit Acetylsalicylsäure bestimmt, da diese Teil der Standardtherapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist, es sei denn die Anwendung ist kontraindiziert.



## Dosierung

*Erwachsene (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit instabiler Angina pectoris (IAP) oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt (NQMI)*

Die empfohlene Dosierung beträgt 180 Mikrogramm/kg als intravenöser Bolus so bald wie möglich nach der Diagnosestellung, gefolgt von einer Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min bis zu 72 Stunden, oder bis zur Einleitung einer aortokoronaren Bypass (CABG)-Operation oder bis zur Klinikentlassung (je nachdem, was zuerst eintritt). Bei Durchführung einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) während der Eptifibatid-Therapie ist die Infusion über 20 – 24 Stunden nach der PCI fortzuführen, so dass die Therapiedauer insgesamt maximal 96 Stunden beträgt.

### *Notfall- oder semielektive Operation*

Ist während des Verlaufs der Eptifibatid-Therapie eine Notfall- oder dringliche Koronaroperation erforderlich, ist die Infusion sofort zu beenden. Ist eine semielektive Operation erforderlich, ist die Eptifibatid-Infusion rechtzeitig abzubrechen, damit sich die Thrombozytenfunktion normalisieren kann.

### *Beeinträchtigte Leberfunktion*

Es liegen nur sehr begrenzte Erkenntnisse zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei der Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung, bei denen die Gerinnung beeinträchtigt sein könnte (siehe Abschnitt 4.3, Prothrombinzeit), ist daher Vorsicht geboten. INTEGRILIN ist kontraindiziert bei Patienten mit klinisch signifikant beeinträchtigter Leberfunktion.

### *Beeinträchtigte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer mäßiggradig beeinträchtigten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 50$  ml/min) sollte eine intravenöse Bolusinjektion von 180 Mikrogramm/kg verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit einer Dosierung von 1,0 Mikrogramm/kg/min für die Dauer der Therapie. Diese Empfehlung stützt sich auf pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten. Die verfügbare klinische Evidenz kann jedoch nicht bestätigen, dass diese Modifizierung der Dosis in einem anhaltenden Nutzen resultiert (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit einer schwereren Nierenfunktionsstörung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Pädiatrische Population*

INTEGRILIN wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

## **4.3 Gegenanzeigen**

INTEGRILIN darf nicht bei Patienten angewendet werden mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anzeichen einer gastrointestinalen Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstigen anormalen aktiven Blutungen in den letzten 30 Tagen vor der Behandlung
- anamnestischem Hinweis auf Schlaganfall in den letzten 30 Tagen oder irgendeinem Hinweis auf hämorrhagischen Schlaganfall
- anamnestisch bekannter intrakranieller Erkrankung (Neoplasma, arteriovenöser Malformation, Aneurysma)
- größerer Operation oder schwerer Verletzung in den letzten 6 Wochen
- hämorrhagischer Diathese in der Anamnese
- Thrombozytopenie ( $< 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>)
- Thromboplastinzeit  $> 1,2$ -fache des Kontrollwertes oder International Normalized Ratio (INR)  $\geq 2,0$
- schwerer Hypertonie (systolischem Blutdruck  $> 200$  mmHg oder diastolischem Blutdruck  $> 110$  mmHg unter antihypertensiver Therapie)
- schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) oder Abhängigkeit von der Dialyse
- klinisch bedeutsamer Leberfunktionsstörung

- begleitender oder geplanter Anwendung eines anderen parenteralen Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitors

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Blutung*

INTEGRILIN ist ein Antithrombotikum, dessen Wirkmechanismus in der Hemmung der Thrombozytenaggregation besteht. Aus diesem Grund ist der Patient während der Therapie sorgfältig auf Anzeichen einer Blutung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Frauen, ältere Patienten, Patienten mit niedrigem Körpergewicht oder mit einer mäßiggradigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) können ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Diese Patienten sind im Hinblick auf eine Blutung eng zu überwachen.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko kann ebenfalls bei Patienten beobachtet werden, die eine frühzeitige Verabreichung von Eptifibatid (z. B. direkt nach Diagnosestellung) erhalten, verglichen mit einer Verabreichung unmittelbar vor einer perkutanen, koronaren Intervention wie in der EARLY-ACS-Studie. Abweichend zu der in der Europäischen Union zugelassenen Dosierung erhielten alle Patienten in dieser Studie eine doppelte Bolusinjektion vor der Infusion (siehe Abschnitt 5.1).

Blutungen treten am häufigsten an der arteriellen Zugangsstelle bei Patienten auf, die sich einem perkutanen arteriellen Eingriff unterziehen. Alle möglichen Blutungsstellen wie die Kathetereinführungsstellen, Arterien-, Venen- oder Nadelpunktionsstellen, Schnittstellen, Bereiche des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts sind sorgfältig zu überwachen. Auch auf andere mögliche Blutungsstellen wie das Zentralnervensystem und das periphere Nervensystem sowie retroperitoneale Bereiche muss sorgsam geachtet werden.

Da INTEGRILIN die Thrombozytenaggregation hemmt, ist Vorsicht geboten, wenn es mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die Hämostase beeinträchtigen, einschließlich Ticlopidin, Clopidogrel, Thrombolytika, orale Antikoagulantien, Dextranlösungen, Adenosin, Sulfinpyrazon, Prostazyklin, nichtsteroidale antiinflammatorische Wirkstoffe oder Dipyridamol (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Erfahrungen zu INTEGRILIN und niedermolekularem Heparin vor.

Es liegen nur begrenzte therapeutische Erfahrungen zur Anwendung von INTEGRILIN bei Patienten vor, bei denen eine thrombolytische Therapie allgemein indiziert erscheint (z. B. bei akutem transmuralem Myokardinfarkt mit neu aufgetretenen pathologischen Q-Zacken oder erhöhten ST-Segmenten oder Linksschenkelblock im EKG). Aus diesem Grund wird die Anwendung von INTEGRILIN unter diesen Umständen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die INTEGRILIN-Infusion ist sofort zu stoppen, wenn Umstände auftreten, die eine thrombolytische Therapie notwendig machen oder wenn der Patient sich einer Notfall-CABG-Operation unterziehen muss oder eine intraaortale Ballonpumpe benötigt.

Beim Auftreten einer schweren Blutung, die sich nicht durch Druckausübung beherrschen lässt, ist die INTEGRILIN-Infusion und jede Begleitmedikation mit unfraktioniertem Heparin sofort abzusetzen.

##### *Arterielle Verfahren*

Während der Behandlung mit Eptifibatid besteht eine signifikante Erhöhung der Blutungsrate speziell im Bereich der Femoralarterie, wo die Einführschleuse für den Katheter eingebracht wird. Es ist dafür zu sorgen, dass nur die Vorderseite der Femoralarterie punktiert wird. Die Einführschleuse kann entfernt werden, wenn die Blutgerinnung sich wieder normalisiert hat, z. B. wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) weniger als 180 Sekunden beträgt (in der Regel 2 bis 6 Stunden nach Absetzen von Heparin). Nach Entfernen der Einführschleuse muss eine sorgfältige Blutstillung unter strenger Überwachung gewährleistet werden.

### *Thrombozytopenie und Immunogenität in Bezug auf GP-IIb/IIIa-Inhibitoren*

INTEGRILIN hemmt die Thrombozytenaggregation, scheint jedoch nicht die Lebensfähigkeit der Thrombozyten zu beeinflussen. Den Ergebnissen klinischer Studien zufolge war die Inzidenz der Thrombozytopenie niedrig und der mit Eptifibatid oder mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. Thrombozytopenie, einschließlich der akuten schweren Thrombozytopenie, wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Eptifibatid nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Mechanismus, durch den Eptifibatid eine Thrombozytopenie induzieren kann, ob immun- und/oder nicht-immunvermittelt, ist noch nicht vollständig verstanden. Die Behandlung mit Eptifibatid war jedoch mit Antikörpern verbunden, die GP-IIb/IIIa erkennen, welches durch Eptifibatid blockiert war, was einen immunvermittelten Mechanismus vermuten lässt. Eine Thrombozytopenie, die nach der ersten Exposition mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor auftritt, kann durch die Tatsache erklärt werden, dass Antikörper bei manchen normalen Individuen naturgemäß auftreten.

Da entweder die wiederholte Exposition mit jeglichem Wirkstoff, der einen mimetischen Liganden für GP-IIb/IIIa (wie Abciximab oder Eptifibatid) darstellt, oder die erste Exposition mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor mit immunvermittelten thrombozytopenischen Reaktionen verbunden sein können, ist ein Monitoring erforderlich. Dies bedeutet, dass die Thrombozytenzahl innerhalb von 6 Stunden vor der Behandlung und mindestens einmal täglich während der Therapie und sofort beim Auftreten von klinischen Anzeichen unerwarteter Blutungstendenzen kontrolliert werden muss.

Falls entweder ein Thrombozytenabfall bis auf  $< 100.000/\text{mm}^3$  nachgewiesen oder eine akute schwere Thrombozytopenie beobachtet wird, sollte die Unterbrechung jeglicher medikamentöser Behandlung, von der bekannt ist oder die unter Verdacht steht, thrombozytopenische Effekte zu besitzen (einschließlich Eptifibatid, Heparin und Clopidogrel), sofort in Erwägung gezogen werden. Basierend auf der klinischen Einschätzung ist im Einzelfall zu entscheiden, ob Thrombozytentransfusionen gegeben werden.

Bei Patienten mit vorausgegangener immunvermittelter Thrombozytopenie durch andere parenterale GP-IIb/IIIa-Inhibitoren liegen keine Daten mit der Anwendung von INTEGRILIN vor. Daher wird nicht empfohlen, Eptifibatid bei Patienten zu verabreichen, die im Vorfeld eine immunvermittelte Thrombozytopenie durch GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, einschließlich Eptifibatid, hatten.

### *Heparin-Verabreichung*

Die Verabreichung von Heparin wird empfohlen, sofern keine Gegenanzeige (wie Thrombozytopenie im Zusammenhang mit der Anwendung von Heparin in der Anamnese) vorliegt.

IAP/NQMI: Die Dosisempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 70$  kg beträgt 5.000 Einheiten als Bolusdosis, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 1.000 Einheiten/h. Bei Patienten mit einem Körpergewicht  $< 70$  kg wird eine Bolusdosis von 60 Einheiten/kg empfohlen, gefolgt von einer Infusion von 12 Einheiten/kg/h. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist zu überwachen, um einen Wert zwischen 50 und 70 Sekunden aufrechtzuerhalten. Bei einem Wert von über 70 Sekunden kann ein erhöhtes Blutungsrisiko auftreten.

Bei Durchführung einer PCI anlässlich einer IAP/NQMI ist die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT) zu überwachen, um einen Wert zwischen 300 und 350 Sekunden aufrechtzuerhalten. Bei einer ACT von mehr als 300 Sekunden ist die Heparin-Verabreichung abzubrechen. Heparin darf erst wieder verabreicht werden, wenn die ACT auf einen Wert von unter 300 Sekunden fällt.

### *Überwachung der Laborwerte*

Die folgenden Labortests werden vor der Infusion von INTEGRILIN empfohlen, um vorbestehende Störungen der Blutgerinnung zu erkennen: Prothrombinzeit (PT) und aPTT, Serumkreatinin, Thrombozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwert. Hämoglobin, Hämatokritwert und Thrombozytenzahl sind sowohl innerhalb von 6 Stunden nach Therapiebeginn als auch mindestens einmal täglich danach während der Behandlung (oder öfter, sofern es Hinweise auf eine deutliche Abnahme gibt) zu überwachen. Fällt die Thrombozytenzahl unter  $100.000/\text{mm}^3$ , so sind weitere Thrombozyten-Bestimmungen nötig, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Unfraktioniertes Heparin ist abzusetzen. Bei Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wird, ist auch die ACT zu bestimmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Warfarin und Dipyridamol*

INTEGRILIN scheint das Risiko für starke und schwache Blutungen bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Dipyridamol nicht zu erhöhen. Die mit INTEGRILIN behandelten Patienten, die eine Thromboplastinzeit (PT) > 14,5 Sekunden aufwiesen und Warfarin als Begleitmedikation erhielten, zeigten kein erhöhtes Blutungsrisiko.

##### *INTEGRILIN und Thrombolytika*

Daten zur Anwendung von INTEGRILIN bei mit Thrombolytika behandelten Patienten liegen nur begrenzt vor. Eine PCI-Studie sowie eine Herzinfarkt-Studie ergaben keine eindeutigen Anhaltspunkte, dass Eptifibatid das Risiko für eine starke oder schwache Blutung im Zusammenhang mit Gewebefibrinolytika erhöht. In einer Herzinfarkt-Studie schien Eptifibatid bei der Anwendung mit Streptokinase das Blutungsrisiko zu erhöhen. Die Kombination aus einer reduzierten Dosis Tenecteplase und Eptifibatid erhöhte bei einer gleichzeitigen Verabreichung in einer akuten ST-Hebungs-Infarktstudie im Vergleich zu einer Kombination aus Placebo und Eptifibatid sowohl das Risiko größerer, als auch kleinerer Blutungen signifikant.

In einer Studie, die 181 Patienten mit akutem Myokardinfarkt einschloss, wurde Eptifibatid (in einer Dosierung der Bolusinjektion bis 180 Mikrogramm/kg und nachfolgender Infusion bis 2 Mikrogramm/kg/min über bis zu 72 Stunden) gleichzeitig mit Streptokinase (1,5 Millionen Einheiten über 60 Minuten) verabreicht. Bei den höchsten Infusionsraten (1,3 Mikrogramm/kg/min und 2,0 Mikrogramm/kg/min) führte Eptifibatid zu einer erhöhten Häufigkeit von Blutungen und Transfusionen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Streptokinase.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Eptifibatid bei Schwangeren vor.

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

INTEGRILIN darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Es ist nicht geklärt, ob Eptifibatid über die Muttermilch ausgeschieden wird. Eine Unterbrechung des Stillens während des Behandlungszeitraumes wird empfohlen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend, da INTEGRILIN zur Anwendung bei stationären Patienten bestimmt ist.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die meisten Nebenwirkungen bei den mit Eptifibatid behandelten Patienten standen im Allgemeinen im Zusammenhang mit einer Blutung oder mit kardiovaskulären Ereignissen, die bei dieser Patientenpopulation häufig auftreten.

### *Klinische Prüfungen*

Die Datenquellen, die eingesetzt wurden, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu bestimmen, schlossen zwei klinische Prüfungen der Phase III (PURSUIT und ESPRIT) ein. Diese Prüfungen werden im Folgenden kurz beschrieben.

**PURSUIT:** Dies war eine randomisierte, doppel-blinde Prüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von INTEGRILIN versus Placebo zur Senkung von Mortalität und von myokardialen (Re)Infarkt bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt.

**ESPRIT:** Dies war eine doppel-blinde, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Parallelgruppenprüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eptifibatid-Therapie bei Patienten, die vorgesehen waren, sich einer nicht-notfallmäßigen, perkutanen Koronar-Intervention (PCI) mit Stent-Implantation zu unterziehen.

In der PURSUIT-Studie wurden Blutungs- und Nicht-Blutungsereignisse im Zeitraum von der Entlassung aus der Klinik bis zum Besuch nach 30 Tagen erfasst. In der ESPRIT-Studie wurden Blutungsereignisse nach 48 Stunden berichtet und Nicht-Blutungsereignisse nach 30 Tagen. Es wurden Thrombolyse-bei-Myokardinfarkt-Blutungskriterien (TIMI) herangezogen, um sowohl bei PURSUIT als auch bei ESPRIT das Auftreten von größeren und kleineren Blutungen zu kategorisieren. Dabei wurden die PURSUIT-Daten innerhalb von 30 Tagen erfasst, während die ESPRIT-Daten auf Ereignisse begrenzt waren, die innerhalb von 48 Stunden oder bis zur Entlassung auftraten, je nachdem was zuerst eintrat.

Die Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Dies sind absolut berichtete Häufigkeiten ohne Berücksichtigung von Placebo-Raten. Für eine bestimmte Nebenwirkung wurde – wenn die Daten aus PURSUIT oder ESPRIT verfügbar waren - die höchste berichtete Inzidenz zur Bestimmung der Nebenwirkungshäufigkeit herangezogen.

Es ist zu berücksichtigen, dass nicht für alle Nebenwirkungen eine Kausalität bestimmt wurde.

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Blutungen (größere und kleinere Blutungen einschließlich Zugangsstelle zur Femoralarterie, Zusammenhang mit CABG, gastrointestinal, urogenital, retroperitoneal, intrakraniell, Hämatemesis, Hämaturie, oral/oropharyngeal, Hämoglobin-/Hämatokrit-Abnahme und andere).
Gelegentlich	Thrombozytopenie.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	zerebrale Ischämie.
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Herzstillstand, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, kongestive Herzinsuffizienz, atrioventrikularer Block, Vorhofflimmern.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Schock, Hypotonie, Phlebitis.

Herzstillstand, kongestive Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Hypotonie und Schock, die häufig berichtete Nebenwirkungen aus der PURSUIT-Studie sind, waren Ereignisse, die im Zusammenhang mit der zu Grunde liegenden Erkrankung standen.

Die Anwendung von Eptifibatid ist mit einem Anstieg sowohl starker, als auch schwacher Blutungen verbunden, so wie sie nach den Kriterien der TIMI-Studiengruppe klassifiziert werden. Bei der empfohlenen therapeutischen Dosis, wie sie in der PURSUIT-Studie mit nahezu 11.000 Patienten angewendet wurde, waren Blutungen die häufigste Komplikation, die während der Eptifibatid-Therapie auftrat. Die häufigsten Blutungskomplikationen waren mit invasiven kardiologischen Verfahren assoziiert (Coronary Artery Bypass Grafting [CABG]-bedingt oder an der Zugangsstelle zur Femoralarterie).

Eine schwache Blutung war in der PURSUIT-Prüfung definiert als spontane, makroskopisch sichtbare Hämaturie, spontane Hämatemesis, ein beobachteter Blutverlust mit einer Abnahme des Hämoglobins um mehr als 3 g/dl oder mehr als 4 g/dl, wenn keine Blutungsstelle festgestellt wurde. Bei Patienten, die sich einer PCI unterzogen und gleichzeitig Heparin erhielten, traten häufiger Blutungen auf, wenn der ACT-Wert 350 Sekunden überschritt (siehe Abschnitt 4.4, Heparin-Verabreichung).

Eine starke Blutung war in der PURSUIT-Prüfung definiert entweder als eine intrakranielle Blutung oder als eine Abnahme der Hämoglobinkonzentrationen um mehr als 5 g/dl. Starke Blutungen waren ebenfalls sehr häufig und wurden häufiger unter Eptifibatid als unter Placebo beschrieben (> 1/10 oder 10,8 % gegenüber 9,3 %). Diese waren aber selten in der großen Mehrheit der Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen keiner CABG unterziehen mussten. Bei Patienten, die sich einer CABG unterzogen, war unter INTEGRILIN die Häufigkeit einer Blutung - verglichen mit Placebo - nicht erhöht. In der Patienten-Untergruppe, die sich einer PCI unterzogen, wurden starke Blutungen häufig und zwar bei 9,7 % der mit Eptifibatid behandelten Patienten im Gegensatz zu 4,6 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Die Inzidenz an schweren oder lebensbedrohlichen Blutungsereignissen unter INTEGRILIN war 1,9 % gegenüber 1,1 % unter Placebo. Die Notwendigkeit für Bluttransfusionen unter der INTEGRILIN-Behandlung war mäßig erhöht (11,8 % gegenüber 9,3 % bei Placebo).

Veränderungen während der Eptifibatid-Therapie sind auf die bekannte pharmakologische Wirkung von Eptifibatid, d. h. die Hemmung der Thrombozytenaggregation, zurückzuführen. Mit Blutungen assoziierte Veränderungen der Laborparameter (z. B. Blutungszeit) sind daher üblich und zu erwarten. Hinsichtlich der Leberfunktionswerte (SGOT/AST, SGPT/ALT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) oder der Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut) wurden keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den mit Eptifibatid und den mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

#### *Erfahrungen nach Markteinführung*

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr selten	Fatale Blutungen (die Mehrzahl ging mit Störungen des Zentralnervensystems und des peripheren Nervensystems einher: zerebrale oder intrakranielle Hämorrhagien); pulmonale Hämorrhagie, akute schwere Thrombozytopenie, Hämatom.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr selten	Hautausschlag, Veränderungen an der Einstichstelle, wie z. B. Urtikaria.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen beim Menschen mit einer Überdosierung von Eptifibatid liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Es gab keinen Hinweis auf schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von versehentlich überdosierten Bolusinjektionen, mit einer als Überdosierung gemeldeten zu schnellen Infusion oder mit hohen kumulativen Dosen. Im Rahmen der PURSUIT-Studie erhielten 9 Patienten Bolus- und/oder Infusionsdosen, die mehr als das Zweifache der empfohlenen Dosis betrugten, oder wurden vom Prüfartz als überdosiert eingestuft. Bei keinem dieser Patienten kam es zu einer exzessiven Blutung, auch wenn bei einem Patienten, der sich einer CABG-Operation unterzog, über eine mäßiggradige Blutung berichtet wurde. Insbesondere trat bei keinem Patienten eine intrakranielle Blutung auf.

Eine Überdosis von Eptifibatid könnte möglicherweise eine Blutung zur Folge haben. Die Wirkung von Eptifibatid kann aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und seiner schnellen Clearance einfach gestoppt werden, indem die Infusion abgesetzt wird. Somit besteht kaum eine Notwendigkeit zur Dialyse, obwohl Eptifibatid dialysefähig ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum (Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin), ATC-Code: B01AC16

#### Wirkmechanismus

Eptifibatid, ein synthetisches zyklisches Heptapeptid mit sechs Aminosäuren sowie einem Cysteinamid- und einem Mercaptopropionyl (desaminocysteinyl)-Rest, ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und gehört der Klasse der RGD (Arginin-Glycin-Aspartat)-Mimetika an.

Die Wirkung von Eptifibatid besteht in einer reversiblen Hemmung der Thrombozytenaggregation, indem es die Bindung von Fibrinogen, von Willebrand-Faktor und anderen Adhäsionsliganden an die Glykoprotein- (GP-) IIb/IIIa-Rezeptoren hemmt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Eptifibatid hemmt die Thrombozytenaggregation dosis- und konzentrationsabhängig, wie dies durch die *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation mit Adenosindiphosphat (ADP) und anderen Agonisten zur Induktion der Thrombozytenaggregation aufgezeigt wurde. Die Wirkung von Eptifibatid ist unmittelbar nach intravenöser Bolusinjektion von 180 Mikrogramm/kg zu beobachten. Bei anschließender Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min führt dieses Therapieschema bei physiologischen Calciumkonzentrationen bei mehr als 80 % der Patienten zu einer mehr als 80 %igen Hemmung der ADP-induzierten *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation.

Die Thrombozytenaggregationshemmung geht 4 Stunden nach Beendigung der Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min auf den Ausgangswert der Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregation > 50 %) zurück. Bestimmungen der ADP-induzierten *ex-vivo*-Thrombozytenaggregation bei physiologischen Calciumkonzentrationen (D-Phenylalanyl-L-prolyl-L-argininchlormethylketon-Antikoagulans) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Non-Q-wave-Myokardinfarkt ergaben eine konzentrationsabhängige Hemmung mit einer IC<sub>50</sub> (50 % Hemmkonzentration) von ca. 550 ng/ml und einer IC<sub>80</sub> (80 % Hemmkonzentration) von ca. 1.100 ng/ml.

Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich der Hemmung der Thrombozytenaggregation bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion vor. Bei Patienten mit mäßiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) wurde nach einer Gabe von 2 Mikrogramm/kg/min eine 100 %ige Hemmung nach 24 Stunden erreicht. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) wurde nach einer Gabe von 1 Mikrogramm/kg/min bei mehr als 80 % der Patienten eine 80 %ige Hemmung nach 24 Stunden erreicht.

#### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

##### *PURSUIT-Studie*

Die zentrale klinische Studie zur instabilen Angina pectoris (UA) bzw. zum Non-Q-wave-Myokardinfarkt (NQMI) war PURSUIT. Diese Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindprüfung an 10.948 Patienten mit UA oder NQMI in 726 Zentren aus 27 Ländern. Patienten wurden nur in die

Studie eingeschlossen, wenn sie eine kardiale Ischämie im Ruhezustand ( $\geq 10$  Minuten) während der letzten 24 Stunden erlitten hatten und

- entweder Veränderungen der ST-Strecke: ST-Strecken-Senkung  $> 0,5$  mm innerhalb von weniger als 30 Minuten oder anhaltende ST-Strecken-Hebung  $> 0,5$  mm, die keine Reperfusionstherapie oder thrombolytische Arzneimittel erfordert, eine T-Wellen-Inversion ( $> 1$  mm),
- oder einen erhöhten CK-MB-Wert hatten.

Die Patienten erhielten entsprechend der Randomisierung entweder Placebo oder Eptifibatid als 180 Mikrogramm/kg Bolusinjektion gefolgt von einer 2,0 Mikrogramm/kg/min Infusion (180/2,0) bzw. als 180 Mikrogramm/kg Bolusinjektion gefolgt von einer 1,3 Mikrogramm/kg/min Infusion (180/1,3).

Die Infusion wurde fortgesetzt bis zur Klinikentlassung, bis zu einer aortokoronaren Bypass (CABG)-Operation oder bis zu 72 Stunden, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Durchführung einer PCI wurde nach dem Eingriff die Eptifibatid-Infusion über 24 Stunden bis zu einer Infusionszeit von 96 Stunden fortgesetzt.

Der Behandlungsarm mit 180/1,3 wurde nach einer Zwischenauswertung, wie im Protokoll vorgeschrieben, gestoppt, da die zwei Prüfarme eine ähnliche Blutungshäufigkeit zu zeigen schienen.

Patienten wurden entsprechend den üblichen Standardmaßnahmen des jeweiligen Prüfzentrums behandelt. Die Durchführungshäufigkeit von Angiographie, PCI und CABG war daher in den einzelnen Prüfzentren und Ländern sehr verschieden. Bei 13 % der Patienten in PURSUIT wurde während der Infusionsbehandlung mit der Prüfmedikation ein PCI durchgeführt, wovon ca. 50 % intrakoronare Stents erhielten. Die übrigen 87 % wurden rein medikamentös (ohne PCI während der Infusion des Medikaments) behandelt.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhielt Acetylsalicylsäure (75 - 325 mg einmal täglich). Unfraktioniertes Heparin wurde nach ärztlichem Ermessen intravenös oder subkutan verabreicht, üblicherweise als intravenöse Bolusinjektion von 5.000 Einheiten, gefolgt von einer Dauerinfusion von 1.000 Einheiten pro Stunde. Ziel war die Einhaltung einer aPTT von 50 - 70 Sekunden. Insgesamt unterzogen sich 1.250 Patienten innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung einer PCI, wobei sie intravenös unfraktioniertes Heparin verabreicht bekamen, um die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) bei 300 - 350 Sekunden zu halten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von Todesfällen jeglicher Ursache oder neuem Myokardinfarkt (MI) (beurteilt durch ein verblindetes Clinical Events Committee) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Der Endpunkt MI konnte als asymptomatisch bezeichnet werden, wenn eine Erhöhung der CK-MB oder eine neue Q-Zacke auftrat.

Im Vergleich zu Placebo verminderte Eptifibatid bei einer 180/2,0-Dosierung signifikant das Auftreten von primären Endpunkt-Ereignissen (Tabelle 1). Das bedeutet eine Vermeidung von rund 15 Ereignissen bei 1.000 behandelten Patienten:

<b>Tabelle 1. Auftreten von Todesfällen/CEC-beurteilter MI („Nach Randomisierung behandelte“ Population)</b>			
Zeit	Placebo	Eptifibatid	p-Wert
30 Tage	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Pearson Chi-Quadrat Test zur Bestimmung des Unterschieds zwischen Placebo und Eptifibatid.

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt waren vornehmlich auf das Auftreten von Myokardinfarkt zurückzuführen. Die Verminderung des Auftretens von Endpunkt-Ereignissen trat bei Patienten, die Eptifibatid erhielten, frühzeitig (innerhalb der ersten 72 - 96 Stunden) während der Behandlung auf und hielt über 6 Monate ohne jeden signifikanten Einfluss auf die Mortalität an.



Die Behandlung mit Eptifibatid kommt am ehesten den Patienten zugute, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 3 - 4 Tage nach dem Auftreten einer akuten Angina pectoris besteht.

Epidemiologischen Befunden zufolge steht ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit bestimmten Indikatoren, wie:

- Alter
- erhöhte Herzfrequenz oder erhöhter Blutdruck
- fortgesetzter oder wiederholt auftretender ischämischer Herzschmerz
- deutliche EKG-Veränderungen (insbesondere Abweichungen der ST-Strecke)
- Anstieg der Herzenzyme oder -Marker (z. B. CK-MB, Troponine) und
- Herzinsuffizienz

PURSUIT wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt als der Behandlungsstandard in der Versorgung des akuten Koronarsyndroms bezüglich des Einsatzes von thrombozytären ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y12) und dem Routineeinsatz von intrakoronaren Stents unterschiedlich war zur heutigen Zeit.

#### *ESPRIT-Studie*

Die ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with Eptifibatid Therapy)-Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie (n = 2.064) für die Indikation nicht-notfallmäßige PCI mit intrakoronarem Stenting.

Alle Patienten erhielten eine routinemäßige Standardversorgung und wurden in randomisierter Weise entweder Placebo oder Eptifibatid zugewiesen (2 Bolusdosen von 180 Mikrogramm/kg Körpergewicht und einer Dauerinfusion bis zur Klinikentlassung oder über maximal 18 – 24 Stunden).

Der erste Bolus und die Infusion wurden gleichzeitig eingeleitet, und zwar unmittelbar vor dem PCI-Verfahren, gefolgt von einem zweiten Bolus 10 Minuten nach dem ersten. Die Infusionsrate betrug 2,0 Mikrogramm/kg/min bei Patienten mit einem Serum-Kreatininwert  $\leq 175$  Mikromol/l bzw. 1,0 Mikrogramm/kg/min bei einem Serum-Kreatininwert  $> 175$  bis zu 350 Mikromol/l.

Fast alle Patienten im Eptifibatid-Behandlungsarm der Studie erhielten Acetylsalicylsäure (99,7 %) und 98,1 % der Patienten erhielten ein Thienopyridin (95,4 % Clopidogrel und 2,7 % Ticlopidin). Am Tag der PCI, vor Katheterisierung, erhielten 53,2 % der Patienten ein Thienopyridin (52,7 % Clopidogrel, 0,5 % Ticlopidin), in den meisten Fällen in Form einer Aufsättigungsdosis (300 mg oder mehr). Der Placebo-Arm war vergleichbar (Acetylsalicylsäure 99,7 %, Clopidogrel 95,9 %, Ticlopidin 2,6 %).

Im Rahmen der ESPRIT-Studie wurde ein vereinfachtes Therapieschema mit Heparin-gabe während der PCI angewendet, bestehend aus einem initialen Bolus von 60 Einheiten/kg, mit einer angestrebten ACT von 200 – 300 Sekunden. Der primäre Endpunkt war: Tod (D), MI, dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes (urgent target vessel revascularization, UTVR) und akute antithrombotische Notfalltherapie mit dem GP IIB/IIIa-Inhibitor (RT) innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.

Ein MI wurde anhand der Kriterien des Zentrallabors für die CK-MB identifiziert. Die Diagnose eines enzymatischen MI galt als gesichert, wenn mindestens zwei innerhalb von 24 Stunden nach dem PCI-Verfahren bestimmte CK-MB-Werte die obere Normgrenze um den Faktor  $\geq 3$  überstiegen. Eine Validierung durch das CEC war dann nicht erforderlich. Ein MI konnte auch angenommen werden nach Beurteilung eines Prüfartzberichts durch das CEC.

Die Analyse des primären Endpunktes (Vierfach-Komponenten-Endpunkt aus Tod, MI, dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes [UTVR] und thrombolytischer Bail-out [TBO] innerhalb von 48 Stunden) zeigte eine 37 % relative und 3,9 % absolute Reduktion in der Eptifibatid-Gruppe (6,6 % Ereignisse gegenüber 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Die Ergebnisse in Bezug auf die primäre Zielgröße wurden hauptsächlich auf die geringere Inzidenz an enzymatischem MI zurückgeführt, identifiziert als frühzeitiger asymptomatischer Anstieg der kardialen Enzyme nach der PCI (80 von 92 MI in der Placebogruppe im

Vergleich zu 47 von 56 MI in der mit Eptifibatid behandelten Gruppe). Die klinische Relevanz solcher enzymatischer MI ist nicht geklärt.

Ähnliche Ergebnisse erhielt man auch für die 2 sekundären Endpunkte, beurteilt am Tag 30: Den Dreifach-Komponenten-Endpunkt aus Tod, MI und UTVR, und die robustere Kombination von Tod und MI.

Die reduzierte Inzidenz dieser Ereignisse bei Patienten, die mit Eptifibatid behandelt wurden, war schon frühzeitig während der Behandlung zu beobachten. Danach und bis zu einem Jahr gab es keine weitere Zunahme des Effekts.

#### *Verlängerung der Blutungszeit*

Die Verabreichung von Eptifibatid als intravenöse Bolusinjektion und Infusion verursacht einen bis zu 5-fachen Anstieg der Blutungszeit. Nach Absetzen der Infusion ist dieser Anstieg sofort reversibel und die Blutungszeiten kehren nach ungefähr 6 (2 - 8) Stunden zu den Ausgangswerten zurück. Bei alleiniger Verabreichung hat Eptifibatid keine messbare Wirkung auf Thromboplastinzeit (PT) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT).

#### *EARLY-ACS-Studie*

Bei der EARLY-ACS-Studie (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) handelte es sich um eine Studie, in der bei Patienten mit Hochrisiko-NSTE-ACS früh in der Routine eingesetztes Eptifibatid verglichen wurde mit Placebo (mit einem späteren vorsorglichen Einsatz von Eptifibatid im Katheterlabor) in Verbindung mit einer antithrombotischen Therapie (ASS, UFH, Bivalirudin, Fondaparinux oder niedermolekulares Heparin). Es war vorgesehen, die Patienten nach Verabreichung der Studienmedikation über 12 bis 96 Stunden zur weiteren Steuerung einem invasiven Eingriff zu unterziehen. Die Patienten konnten medikamentös behandelt werden, sich einer CABG oder einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen. Abweichend von der in der Europäischen Union zugelassenen Dosierung wurde in der Studie ein doppelter Bolus der Studienmedikation (im Abstand von 10 Minuten) vor der Dauerinfusion eingesetzt.

Der frühe, routinemäßige Einsatz von Eptifibatid in dieser Hochrisiko-NSTE-ACS-Population, die optimal behandelt und einer invasiven Strategie unterzogen worden war, führte nicht zu einer statistisch signifikanten Reduktion hinsichtlich des zusammengesetzten primären Endpunkts (Tod, MI [Myokardinfarkt], RI-UR [urgent Re-Intervention] und TBO [thrombotic Bail-out]) innerhalb von 96 Stunden, verglichen mit einem Therapieregime verzögerter vorsorglicher Verabreichung von Eptifibatid (9,3 % bei früher Verabreichung von Eptifibatid, verglichen mit 10 % bei Patienten mit einer verzögerten vorsorglichen Verabreichung, Odds Ratio = 0,920; 95 % CI = 0,802-1,055; p = 0,234). GUSTO schwere oder lebensbedrohliche Blutungen traten gelegentlich auf und waren in beiden Gruppen vergleichbar (0,8 %). GUSTO moderate oder schwere/lebensbedrohliche Blutungen traten signifikant häufiger bei früh angewandtem Eptifibatid auf (7,4 % versus 5,0 % in der Gruppe mit der verzögerten Verabreichung; p < 0,001). Ähnliche Unterschiede wurden bei größeren TIMI Blutungen festgestellt (118 [2,5 %] bei einer frühen Verabreichung versus 83 [1,8 %] bei einer verzögerten, vorsorglichen Verabreichung; p = 0,016).

In der Subgruppe von Patienten, die medizinisch versorgt wurden oder während der medizinischen Versorgung vor einer PCI oder CABG, konnte kein statistisch signifikanter Vorteil einer frühen routinemäßigen Eptifibatid-Strategie gezeigt werden.

In einer *post-hoc* Analyse der EARLY-ACS-Studie ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Dosisreduktion bei Patienten mit mäßiggradig beeinträchtigter Nierenfunktion nicht eindeutig. Die Ereignisrate für den primären Endpunkt bei frühem, routinemäßigem Einsatz von Eptifibatid betrug 11,9 % bei Patienten, die eine reduzierte Dosis (1 Mikrogramm/kg/min) erhielten, gegenüber 11,2 % bei Patienten, die die Standarddosis (2 Mikrogramm/kg/min) erhielten (p=0,81). Unter verzögerter, vorsorglicher Gabe von Eptifibatid waren die Ereignisraten 10 % versus 11,5 % bei Patienten, die die reduzierte Dosis bzw. die Standarddosis erhielten (p=0,61). TIMI *major* Blutungsereignisse traten bei frühem, routinemäßigem Einsatz von Eptifibatid bei 2,7 % der Patienten auf, die eine reduzierte Dosis (1 Mikrogramm/kg/min) erhielten, gegenüber 4,2 % der Patienten, die die Standarddosis (2 Mikrogramm/kg/min) erhielten (p=0,36). Unter verzögerter, vorsorglicher Gabe von Eptifibatid betrug die TIMI *major* Ereignisse

1,4 % versus 2,0 % bei Patienten, die die reduzierte Dosis bzw. die Standarddosis erhielten (p=0,54). Es wurden keine relevanten Unterschiede bei GUSTO schweren Blutungsraten beobachtet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Eptifibatid ist linear und dosisproportional für Bolusdosen von 90 bis 250 Mikrogramm/kg und Infusionsraten von 0,5 bis 3,0 Mikrogramm/kg/min. Bei einer Infusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min liegen die mittleren Steady-State-Plasmakonzentrationen von Eptifibatid bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zwischen 1,5 und 2,2 Mikrogramm/ml. Bei Applikation eines Bolus von 180 Mikrogramm/kg vor der Infusion werden diese Plasmakonzentrationen schnell erreicht. Die Bindung von Eptifibatid an humanes Plasmaprotein beträgt ca. 25 %. Bei der gleichen Population beträgt die Plasmaeliminationshalbwertszeit ca. 2,5 Stunden, die Plasmaclearance 55 bis 80 ml/kg/h und das Verteilungsvolumen ca. 185 bis 260 ml/kg.

Bei gesunden Probanden beträgt die renale Ausscheidung ca. 50 % der Gesamtkörperclearance. Ungefähr 50 % der Eliminationsmenge wird unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Clearance von Eptifibatid um ca. 50 % reduziert und Steady-State-Plasmakonzentrationen annähernd verdoppelt.

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die Untersuchung der Pharmakokinetik in der Studienpopulation ergab jedoch keinen Hinweis auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Eptifibatid und folgenden Arzneimitteln: Amlodipin, Atenolol, Atropin, Captopril, Cefazolin, Diazepam, Digoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Enalapril, Fentanyl, Furosemid, Heparin, Lidocain, Lisinopril, Metoprolol, Midazolam, Morphin, Nitraten, Nifedipin und Warfarin.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxikologische Studien mit Eptifibatid umfassten Studien mit einmaliger und wiederholter Gabe an Ratten, Kaninchen und Affen, Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen, *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien, Studien zur lokalen Verträglichkeit, Hypersensitivität und Antigenität. Dem pharmakologischen Profil des Wirkstoffes entsprechend wurden keine unerwarteten toxischen Effekte beobachtet. Die Ergebnisse entsprachen der klinischen Erfahrung, wobei Blutungen die Hauptnebenwirkung darstellten. Genotoxische Effekte wurden für Eptifibatid nicht festgestellt.

Teratologische Studien wurden mit kontinuierlicher intravenöser Infusion von Eptifibatid bei trächtigen Ratten mit einer täglichen Gesamtdosis von bis zu 72 mg/kg (ca. 4-fache maximale Tagesdosis beim Menschen, berechnet auf Basis der Körperoberfläche) und bei trächtigen Kaninchen mit einer täglichen Gesamtdosis von bis zu 36 mg/kg (ca. 4-fache maximale Tagesdosis beim Menschen, berechnet auf Basis der Körperoberfläche) durchgeführt. Diese Studien ergaben keine Hinweise auf eine verminderte Fertilität oder eine Schädigung des Feten durch Eptifibatid. Reproduktionsstudien an Tierarten, bei denen Eptifibatid eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie beim Menschen zeigt, liegen nicht vor. Daher sind die Studien zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität von Eptifibatid nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.6).

Das kanzerogene Potential von Eptifibatid wurde bislang nicht in Langzeitstudien geprüft.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure-Monohydrat  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

INTEGRILIN ist nicht kompatibel mit Furosemid.

INTEGRILIN darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Im Originalkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine 10 ml Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen aus Butylkautschuk und einem gebördelten Aluminiumverschluss.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Physikalischen und chemischen Kompatibilitätsprüfungen zufolge darf INTEGRILIN zusammen mit Atropinsulfat, Dobutamin, Heparin, Lidocain, Meperidin, Metoprolol, Midazolam, Morphin, Nitroglycerin, Gewebefibrinolyseaktivator oder Verapamil über einen intravenösen Katheter verabreicht werden. INTEGRILIN ist kompatibel mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung und mit Glucose 5 % in Normosol R mit oder ohne Kaliumchlorid. Nähere Angaben zur Zusammensetzung sind in der Fachinformation zu Normosol R zu finden.

Vor der Verwendung den Inhalt der Durchstechflasche überprüfen. Nicht verwenden, wenn Teilchen oder Verfärbung vorhanden sind. Während der Verabreichung muss die INTEGRILIN-Lösung nicht vor Licht geschützt werden.

Nach Anbruch nicht verwendetes Arzneimittel beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/99/109/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der ersten Zulassung: 01.07.1999

Datum der letzten Verlängerung: 09.07.2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Glaxo Operations UK Ltd. (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham, DL12 8DT, Vereinigtes Königreich

oder

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada Provinciale Asolana No. 90, San Polo di Torrile 43056, Parma, Italien

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN DER ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml Infusionslösung  
Eptifibatid

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml der Infusionslösung enthält 0,75 mg Eptifibatid.  
Eine 100 ml Durchstechflasche enthält 75 mg Eptifibatid.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung  
1 Durchstechflasche mit 100 ml

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung  
Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Inhalt der Durchstechflasche überprüfen. Nicht verwenden, wenn Teilchen oder eine Verfärbung vorhanden sind.

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank aufbewahren.

Die Durchstechflasche im originalen Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nach Anbruch nicht verwendetes Material verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/109/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml Infusionslösung  
Eptifibatid

Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Durchstechflasche mit 100 ml

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTEGRILIN 2 mg/ml Injektionslösung  
Eptifibatid

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml der Injektionslösung enthält 2 mg Eptifibatid.

Eine 10 ml Durchstechflasche enthält 20 mg Eptifibatid.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 10 ml

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung  
Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Inhalt der Durchstechflasche überprüfen. Nicht verwenden, wenn Teilchen oder eine Verfärbung vorhanden sind.

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank aufbewahren.

Die Durchstechflasche im originalen Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nach Anbruch nicht verwendetes Material verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/109/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

INTEGRILIN 2 mg/ml Injektionslösung  
Eptifibatid

Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Durchstechflasche mit 10 ml

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Integrilin 0,75 mg/ml, Infusionslösung Eptifibatid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Integrilin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Integrilin beachten?
3. Wie ist Integrilin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Integrilin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Integrilin und wofür wird es angewendet?**

Integrilin ist ein Thrombozytenaggregationshemmer. Das heißt, es hilft, die Bildung von Blutgerinnseln zu vermeiden.

Es wird bei Erwachsenen mit dem Krankheitsbild einer schweren Durchblutungsstörung der Herzkranzgefäße, das als spontaner, erst seit kurzem bestehender Brustschmerz mit elektrokardiographischen Unregelmäßigkeiten oder biologischen Veränderungen definiert ist, angewendet. In der Regel wird es zusammen mit Aspirin und unfraktioniertem Heparin angewendet.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Integrilin beachten?**

##### **Integrilin darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Eptifibatid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie kürzlich Blutungen des Magens, Darms, der Blase oder anderer Organe gehabt haben, z. B. falls Sie anormales Blut in Ihrem Stuhl oder Urin (ausgenommen Menstruationsblutungen) in den letzten 30 Tagen festgestellt haben.
- wenn Sie einen Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage oder irgendeinen hämorrhagischen Schlaganfall gehabt haben (stellen Sie auch sicher, dass Ihr Arzt informiert ist, falls Sie jemals einen Schlaganfall hatten).
- falls Sie einen Gehirntumor oder eine Erkrankung gehabt haben, die die Blutgefäße des Gehirns betrifft.
- wenn Sie in den letzten 6 Wochen eine größere Operation oder eine schwere Verletzung gehabt haben.
- wenn Sie Blutungsprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie Schwierigkeiten mit der Blutgerinnung oder eine niedrige Blutplättchenzahl haben oder gehabt haben.
- wenn Sie eine schwere Hypertension (Bluthochdruck) haben oder gehabt haben.
- wenn Sie schwere Nieren- oder Leberprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie mit einem anderen Arzneimittel desselben Typs wie Integrilin behandelt worden sind.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls einer dieser Umstände für Sie zutrifft bzw. zugefallen hat. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Integrilin ist erforderlich**

- Integrilin wird nur zur Anwendung bei erwachsenen Patienten empfohlen, die in der kardiologischen Abteilung einer Klinik untergebracht sind.
- Integrilin ist nicht vorgesehen für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.
- Vor und während der Behandlung mit Integrilin werden zu Ihrer Sicherheit Ihre Blutproben untersucht, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwarteten Blutungen herabzusetzen.
- Während der Anwendung von Integrilin werden Sie sorgfältig auf Anzeichen von ungewöhnlichen oder unerwarteten Blutungen untersucht.

#### **Anwendung von Integrilin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Um die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Insbesondere:

- Blutverdünner (orale Antikoagulantien) oder
- Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern, einschließlich Warfarin, Dipyridamol, Ticlopidin, Aspirin (außer der Dosierung, die Sie möglicherweise als Teil der Integrilin-Behandlung erhalten).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von Integrilin während der Schwangerschaft wird normalerweise nicht empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden. Ihr Arzt wird den Nutzen einer Anwendung von Integrilin gegen das Risiko für Ihr Kind für Sie abwägen, wenn Sie schwanger sind.

Falls Sie stillen, sollte das Stillen während der Behandlungsphase unterbrochen werden.

### **3. Wie ist Integrilin anzuwenden?**

Integrilin wird durch direkte Injektion in die Vene verabreicht, gefolgt von einer Infusion (Tropflösung). Die verabreichte Dosis berechnet sich nach Ihrem Körpergewicht (KG). Die empfohlene Dosis beträgt 180 Mikrogramm/kg KG, die als Bolus (schnelle intravenöse Injektion) verabreicht wird. Anschließend folgt eine Infusion (Tropflösung) von 2,0 Mikrogramm/kg KG/Minute für eine Dauer von bis zu 72 Stunden. Wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, kann die Infusionsrate auf 1,0 Mikrogramm/kg KG/Minute verringert werden.

Falls eine perkutane koronare Intervention (PCI) während der Integrilin-Therapie durchgeführt wird, kann die intravenöse Infusion bis zu 96 Stunden fortgesetzt werden.

Es müssen Ihnen auch Acetylsalicylsäure (Aspirin)- und Heparin-Dosen verabreicht werden (soweit sie in Ihrem Fall nicht kontraindiziert sind).

Falls Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### Sehr häufige Nebenwirkungen

*Diese können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten*

- Schwache oder starke Blutungen (z. B. Blut im Urin, Blut im Stuhl, Blut im Erbrochenen oder Blutungen während chirurgischer Eingriffe).
- Anämie (erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen).

##### Häufige Nebenwirkungen

*Diese können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten*

- Entzündung einer Vene.

##### Gelegentliche Nebenwirkungen

*Diese können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten*

- Verminderung der Zahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind).
- Verminderung des Blutzuflusses zum Gehirn.

##### Sehr seltene Nebenwirkungen

*Diese können bei bis zu 1 von 10.000 Patienten auftreten*

- Ernsthafte Blutungen (z. B. Blutungen im Bauchraum, im Gehirn und in der Lunge)
- Tödliche Blutungen.
- Schwerwiegende Verminderung der Zahl der Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind).
- Hautausschlag (wie z. B. Quaddeln).
- Plötzliche, schwerwiegende allergische Reaktion.

Falls Sie irgendwelche Anzeichen von Blutungen feststellen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Ihren Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal. In sehr seltenen Fällen nahmen die Blutungen einen schweren oder sogar tödlichen Verlauf. Sicherheitsmaßnahmen, um dies zu verhindern, beinhalten Bluttests und sorgfältige Überwachung durch das Pflegepersonal, das sich um Sie kümmert.

Falls Sie schwere allergische Reaktionen oder Hautquaddeln bekommen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Ihren Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Andere Nebenwirkungen, die möglicherweise bei einer erforderlichen Behandlung auftreten, können auch solche sein, die mit Ihrem Krankheitszustand zusammenhängen, wie z. B. schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, niedriger Blutdruck, Schock oder Herzstillstand.

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Integrilin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum (EXP) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Während der Verabreichung muss die Integrilin-Lösung jedoch nicht vor Licht geschützt werden.

Vor der Verwendung sollte der Inhalt der Durchstechflasche überprüft werden.

Sie dürfen Integrilin nicht verwenden, wenn festgestellt wird, dass Teilchen oder eine Verfärbung vorliegen.

Nach Anbruch sollte nicht verwendetes Arzneimittel entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Krankenhausapotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Integrilin enthält**

- Der Wirkstoff ist Eptifibatid. Jeder ml der Infusionslösung enthält 0,75 mg Eptifibatid. Eine Durchstechflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 75 mg Eptifibatid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Integrilin aussieht und Inhalt der Packung**

Integrilin Infusionslösung: 100 ml Durchstechflasche, Packung mit einer Durchstechflasche.

Die klare, farblose Lösung ist in einer 100 ml Glas-Durchstechflasche enthalten, die mit einem Stopfen aus Butylkautschuk und einem gebördelten Aluminiumverschluss versehen ist.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

Hersteller:

Glaxo Operations UK Ltd., (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle Co. Durham, DL12 8DT, Vereinigtes Königreich

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada Provinciale Asolana No. 90, San Polo di Torrile 43056, Parma, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. Z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Integrilin 2 mg/ml, Injektionslösung Eptifibatid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Integrilin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Integrilin beachten?
3. Wie ist Integrilin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Integrilin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Integrilin und wofür wird es angewendet?**

Integrilin ist ein Thrombozytenaggregationshemmer. Das heißt, es hilft, die Bildung von Blutgerinnseln zu vermeiden.

Es wird bei Erwachsenen mit dem Krankheitsbild einer schweren Durchblutungsstörung der Herzkranzgefäße, das als spontaner, erst seit kurzem bestehender Brustschmerz mit elektrokardiographischen Unregelmäßigkeiten oder biologischen Veränderungen definiert ist, angewendet. In der Regel wird es zusammen mit Aspirin und unfraktioniertem Heparin angewendet.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Integrilin beachten?**

##### **Integrilin darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Eptifibatid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie kürzlich Blutungen des Magens, Darms, der Blase oder anderer Organe gehabt haben, z. B. falls Sie anormales Blut in Ihrem Stuhl oder Urin (ausgenommen Menstruationsblutungen) in den letzten 30 Tagen festgestellt haben.
- wenn Sie einen Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tage oder irgendeinen hämorrhagischen Schlaganfall gehabt haben (stellen Sie auch sicher, dass Ihr Arzt informiert ist, falls Sie jemals einen Schlaganfall hatten).
- falls Sie einen Gehirntumor oder eine Erkrankung gehabt haben, die die Blutgefäße des Gehirns betrifft.
- wenn Sie in den letzten 6 Wochen eine größere Operation oder eine schwere Verletzung gehabt haben.
- wenn Sie Blutungsprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie Schwierigkeiten mit der Blutgerinnung oder eine niedrige Blutplättchenzahl haben oder gehabt haben.
- wenn Sie eine schwere Hypertension (Bluthochdruck) haben oder gehabt haben.
- wenn Sie schwere Nieren- oder Leberprobleme haben oder gehabt haben.
- wenn Sie mit einem anderen Arzneimittel desselben Typs wie Integrilin behandelt worden sind.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls einer dieser Umstände für Sie zutrifft bzw. zugefallen hat. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Integrilin ist erforderlich**

- Integrilin wird nur zur Anwendung bei erwachsenen Patienten empfohlen, die in der kardiologischen Abteilung einer Klinik untergebracht sind.
- Integrilin ist nicht vorgesehen für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren.
- Vor und während der Behandlung mit Integrilin werden zu Ihrer Sicherheit Ihre Blutproben untersucht, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwarteten Blutungen herabzusetzen.
- Während der Anwendung von Integrilin werden Sie sorgfältig auf Anzeichen von ungewöhnlichen oder unerwarteten Blutungen untersucht.

#### **Anwendung von Integrilin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Um die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Insbesondere:

- Blutverdünner (orale Antikoagulantien) oder
- Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern, einschließlich Warfarin, Dipyridamol, Ticlopidin, Aspirin (außer der Dosierung, die Sie möglicherweise als Teil der Integrilin-Behandlung erhalten).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von Integrilin während der Schwangerschaft wird normalerweise nicht empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden. Ihr Arzt wird den Nutzen einer Anwendung von Integrilin gegen das Risiko für Ihr Kind für Sie abwägen, wenn Sie schwanger sind.

Falls Sie stillen, sollte das Stillen während der Behandlungsphase unterbrochen werden.

### **3. Wie ist Integrilin anzuwenden?**

Integrilin wird durch direkte Injektion in die Vene verabreicht, gefolgt von einer Infusion (Tropflösung). Die verabreichte Dosis berechnet sich nach Ihrem Körpergewicht (KG). Die empfohlene Dosis beträgt 180 Mikrogramm/kg KG, die als Bolus (schnelle intravenöse Injektion) verabreicht wird. Anschließend folgt eine Infusion (Tropflösung) von 2,0 Mikrogramm/kg KG/Minute für eine Dauer von bis zu 72 Stunden. Wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, kann die Infusionsrate auf 1,0 Mikrogramm/kg KG/Minute verringert werden.

Falls eine perkutane koronare Intervention (PCI) während der Integrilin-Therapie durchgeführt wird, kann die intravenöse Infusion bis zu 96 Stunden fortgesetzt werden.

Es müssen Ihnen auch Acetylsalicylsäure (Aspirin)- und Heparin-Dosen verabreicht werden (soweit sie in Ihrem Fall nicht kontraindiziert sind).

Falls Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.



#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### Sehr häufige Nebenwirkungen

*Diese können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten*

- Schwache oder starke Blutungen (z. B. Blut im Urin, Blut im Stuhl, Blut im Erbrochenen oder Blutungen während chirurgischer Eingriffe).
- Anämie (erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen).

##### Häufige Nebenwirkungen

*Diese können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten*

- Entzündung einer Vene.

##### Gelegentliche Nebenwirkungen

*Diese können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten*

- Verminderung der Zahl an Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind).
- Verminderung des Blutzuflusses zum Gehirn.

##### Sehr seltene Nebenwirkungen

*Diese können bei bis zu 1 von 10.000 Patienten auftreten*

- Ernsthafte Blutungen (z. B. Blutungen im Bauchraum, im Gehirn und in der Lunge).
- Tödliche Blutungen.
- Schwerwiegende Verminderung der Zahl der Blutplättchen (Blutzellen, die für die Blutgerinnung wichtig sind).
- Hautausschlag (wie z. B. Quaddeln).
- Plötzliche, schwerwiegende allergische Reaktion.

Falls Sie irgendwelche Anzeichen von Blutungen feststellen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Ihren Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal. In sehr seltenen Fällen nahmen die Blutungen einen schweren oder sogar tödlichen Verlauf. Sicherheitsmaßnahmen, um dies zu verhindern, beinhalten Bluttests und sorgfältige Überwachung durch das Pflegepersonal, das sich um Sie kümmert.

Falls Sie schwere allergische Reaktionen oder Hautquaddeln bekommen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Ihren Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Andere Nebenwirkungen, die möglicherweise bei einer erforderlichen Behandlung auftreten, können auch solche sein, die mit Ihrem Krankheitszustand zusammenhängen, wie z. B. schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, niedriger Blutdruck, Schock oder Herzstillstand.

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Integrilin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum (EXP) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Während der Verabreichung muss die Integrilin-Lösung jedoch nicht vor Licht geschützt werden.

Vor der Verwendung sollte der Inhalt der Durchstechflasche überprüft werden.

Sie dürfen Integrilin nicht verwenden, wenn festgestellt wird, dass Teilchen oder eine Verfärbung vorliegen.

Nach Anbruch sollte nicht verwendetes Arzneimittel entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Krankenhausapotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Integrilin enthält**

- Der Wirkstoff ist Eptifibatid. Jeder ml der Injektionslösung enthält 2 mg Eptifibatid. Eine Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 20 mg Eptifibatid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Integrilin aussieht und Inhalt der Packung**

Integrilin Injektionslösung: 10 ml Durchstechflasche, Packung mit einer Durchstechflasche.

Die klare, farblose Lösung ist in einer 10 ml Glas-Durchstechflasche enthalten, die mit einem Stopfen aus Butylkautschuk und einem gebördelten Aluminiumverschluss versehen ist.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

Hersteller:

Glaxo Operations UK Ltd., (Trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle Co. Durham, DL12 8DT, Vereinigtes Königreich

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Strada Provinciale Asolana No. 90, San Polo di Torrile 43056, Parma, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. Z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.