

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 0,75 mg eptifibatidia.

Yksi 100 ml infuusionestepullo sisältää 75 mg eptifibatidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 100 ml ruisku sisältää 161 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

INTEGRILIN on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylisalisyylihapon ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

INTEGRILIN on tarkoitettu käytettäväksi estämään varhaista sydäninfarktia aikuisilla, joilla on epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, kun viimeisin rintakipuepisodi on ollut 24 tunnin sisällä ja siihen liittyy elektrokardiogrammi- eli EKG muutoksia ja/tai sydänentsyymien kohoaminen.

INTEGRILIN -hoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana akuuttien rintakipuoireiden alkamisesta. Tähän ryhmään kuuluvat esimerkiksi ne potilaat, joille todennäköisesti tehdään välitön perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastia (PTCA) (ks. kohta 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Valmiste on tarkoitettu vain akuuttien sydämen oireyhtymien hoitoon erikoistuneiden lääkäreiden käyttöön sairaalassa.

INTEGRILIN infuusionestettä käytetään yhdessä INTEGRILIN-injektionesteen kanssa.

Samanaikainen hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole vasta-aiheita kuten hepariinin käyttöön aiemmin liittynyt trombosytopenia (ks. ”Hepariinin anto”, kohta 4.4). INTEGRILIN on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti myös asetyylisalisyylihapon kanssa, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista, sillä se on osa tavanomaista hoitoa potilaille, joilla on akuutti koronaarisyndrooma.

### Annostus

*Aikuispotilaat (≥ 18 vuotta), joilla on epästabili angina pectoris (UA) tai non-Q-aaltoinfarkti (NQMI)*  
Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg laskimoon bolusinjektiona mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen sekä sen jälkeen jatkuvana infuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min enintään 72 tunnin

ajan tai sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) aloittamiseen asti tai sairaalasta lähtöön saakka (mikä tahansa tapahtuu ensimmäisenä). Jos eptifibatidihoidon aikana suoritetaan perkutaaninen koronaari-interventio (PCI), infuusiota tulee jatkaa 20–24 tuntia tämän toimenpiteen jälkeen, jolloin hoidon enimmäiskesto on 96 tuntia.

#### *Päivystysluonteinen tai ei-kiireellinen leikkaus*

Jos potilas tarvitsee päivystysluonteisen sydänleikkauksen eptifibatidihoidon aikana, tulee infuusion anto lopettaa välittömästi. Jos potilas tarvitsee ei-kiireellisen leikkauksen, eptifibatidi-infuusion anto tulee lopettaa sopivana ajankohtana, jotta verihitalemuodostus ehtii palautua normaaliksi.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Kokemukset potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäiset. Annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ja joilla voi olla veren hyytymisen häiriöitä (ks. kohta 4.3, protrombiiniaika). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä maksan vajaatoiminta.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30 - < 50$  ml/min) tulee antaa 180 mikrog/kg:n annos boluksena laskimoon. Tämä jälkeen annetaan 1,0 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona hoidon ajan. Tämä suositus perustuu farmakodynaamiseen ja -kineettiseen tietoon. Käytettävissä olevalla kliinisellä näytöllä ei voida kuitenkaan taata, että tämä annoksen muutos johtaisi pysyvään hyötyyn (ks. kohta 5.1). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla munuaisten toiminta on vakavammin heikentynyt, (ks. kohta 4.3).

#### *Lapsipotilaat*

Eptifibatidia ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä tiedot tehosta ja turvallisuudesta puuttuvat.

### **4.3 Vasta-aiheet**

INTEGRILINä ei tule antaa potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- viimeisten 30 päivän aikana ollut merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta tai makroskooppista hematuriaa tai muuta epänormaalia verenvuotoa;
- halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai aikaisempi halvauksen aiheuttanut vuoto;
- tiedossa oleva kallonsisäinen sairaus (kasvain, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma);
- suurehko leikkaus tai vakava tapaturma viimeisten 6 viikon aikana;
- verenvuototaipumus;
- trombosytopenia ( $< 100\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>);
- protrombiiniaika  $> 1,2$  kertaa viitearvo tai INR (International Normalized Ratio)  $\geq 2,0$ ;
- vaikea hypertensio (systolinen verenpaine  $> 200$  mmHg tai diastolinen paine  $> 110$  mmHg verensäätöhoitoa aikana);
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidosta riippuvaisia;
- kliinisesti merkittävä maksan toiminnan heikkeneminen;
- samanaikainen tai suunniteltu toisen parenteraalisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -inhibiittorin anto.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Verenvuoto*

INTEGRILIN on veren hyytymistä estävä aine, joka vaikuttaa estämällä verihitaleiden aggregaatiota. Tämän vuoksi mahdollisia merkkejä verenvuodosta tulee hoidon aikana tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.8). Naisilla, vanhuksilla, potilailla, joiden paino on alhainen tai joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $> 30 - < 50$  ml/min), saattaa verenvuotoriski olla kohonnut. Näitä potilaita tulee seurata huolellisesti verenvuodon havaitsemiseksi.

EARLY-ACS -tutkimuksessa voitiin havaita myös kohonnutta verenvuotoriskiä potilailla, joille annettiin varhaisessa vaiheessa INTEGRILINIÄ (esim. heti diagnoosin jälkeen) verrattuna potilaisiin, jotka saivat sitä välittömästi ennen PCI-toimenpidettä. Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, kaikille tutkimuspotilaille annettiin kaksoisbolus ennen infuusiota (ks. kohta 5.1).

Verenvuoto on yleisintä valtimopistokohdissa potilailla, joille tehdään perkutaaninen valtimotoimenpide. Kaikkia mahdollisia vuotokohtia (kuten katetrin sisäänvientikohtia, muita punktiokohtia, leikkauskohtia ja muita mahdollisia vuotoja gastrointestinaali- ja urogenitaalialueella) tulee tarkkailla huolellisesti. Muutkin mahdolliset vuotokohdat kuten keskus- ja ääreishermosto sekä retroperitoneaalialueet tulee tarkoin ottaa huomioon.

Koska INTEGRILIN estää verisolujen aggregaatiota, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa sitä samanaikaisesti muiden hemostaasiin vaikuttavien aineiden, kuten tiklopidiinin, klopidogreelin, trombolyyttien, oraalisten antikoagulanttien, dekstraaniliuosten, adenosinin, sulfiinipyratsonin, prostasykliinin, non-steroidaalisten anti-inflammatoristen aineiden tai dipyridamolin kanssa (ks. kohta 4.5).

INTEGRILINin käytöstä pienimolekyylisten hepariinien kanssa ei ole kokemusta.

On vain vähän hoitokokemuksia INTEGRILINin käytöstä potilailla, joille trombolyysihoito on yleisesti indikoitu (esim. akuutti transmuraalinen sydäninfarkti, johon liittyy uusia patologisia Q-aaltoja tai ST-segmenttien kohoamisia tai vasemman puolen haarakatkos EKG:ssä). INTEGRILINin käyttö näissä tilanteissa ei siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

INTEGRILIN-infuusio tulee lopettaa välittömästi, jos potilaan tila vaatii trombolyysihoitoa tai jos joudutaan suorittamaan päivystysluontoinen ohitusleikkaus tai tarvitaan aortansisäistä pallopumppua.

Jos ilmenee vakava verenvuoto, jota ei puristuksella saada hallintaan, INTEGRILIN-infuusio ja samanaikaisesti annettava fraktioimaton hepariini-infuusio tulee lopettaa välittömästi.

#### *Valtimotoimenpiteet*

Eptifibatidihoidon aikana verenvuodon määrässä tapahtuu huomattavaa lisääntymistä, erityisesti reisivaltimon alueella katetrin sisäänvientikohdassa. On varmistettava siitä, että punktiossa lävistetään vain reisivaltimon etuseinä. Valtimoholkki voidaan poistaa, kun hyytyminen on ennallaan, ts. kun aktivoitu hyytymisaika (ACT) on alle 180 sekuntia (yleensä 2–6 tuntia hepariinin lopettamisen jälkeen). Kun valtimoholkki on poistettu, perusteellinen verenvuodon tyrehtyminen tulee varmistaa tarkalla seurannalla.

#### *Trombosytopenia ja GP IIb/IIIa -estäjiin liittyvä immunogeenisuus*

INTEGRILIN estää verihitaleiden aggregaatiota, mutta sillä ei näyttäisi olevan vaikutusta verihitaleiden elinkelpoisuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että trombosytopenian ilmaantuvuus oli pieni ja se oli sama eptifibatidia saaneilla potilailla ja plasebo-ryhmässä. Trombosytopeniaa, mukaan lukien akuutti, syvä trombosytopenia, on havaittu kliinisessä käytössä eptifibatidin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Joko immuunivälitteistä ja/tai ei-immuunivälitteistä mekanismeja, jolla eptifibatidi voi aiheuttaa trombosytopeniaa, ei täysin ymmärretä. Eptifibatidihoidon liittyy vasta-aineita, jotka tunnistavat eptifibatidia sisältävän GP IIb/IIIa:n, mikä viittaa immuunivälitteiseen mekanismiin. Trombosytopeniaa, jota ilmenee ensimmäisen altistumisen jälkeen GP IIb/IIIa -estäjille, voidaan selittää tosiasialla, että vasta-aineita on luonnollisesti olemassa joillain normaaliyksilöillä.

Koska joko toistuvaan altistumiseen mille tahansa GP IIb/IIIa -ligandimeettiselle aineelle (kuten absiksimabi tai eptifibatidi) tai ensimmäiseen altistumiseen GP IIb/IIIa -estäjälle voi liittyä immuunivälitteistä trombosytopenista vastetta, tarvitaan seuranta. Trombosyyttien määrää tulee seurata ennen hoitoa, kuuden tunnin sisällä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vähintään kerran päivässä koko hoidon ajan sekä heti mikäli ilmenee kliinisiä merkkejä odottamattomasta vuototaipumuksesta.

Jos havaitaan joko trombosyyttien vähenemistä  $< 100\,000/\text{mm}^3$  tai akuuttia vaikeaa trombosytopeniaa, on harkittava välittömästi lääkehoidon lopettamista, jolla tiedetään olevan tai epäillään olevan trombosytopenisia vaikutuksia (kuten eptifibatidi, hepariini ja klopidooreeli). Päätös trombosyyttien siirrosta tulee tehdä potilaskohtaisesti kliiniseen näyttöön perustuen.

INTEGRILINin käytöstä ei ole tietoa potilaille, joilla muut parenteraaliset GP IIb/IIIa -estäjät ovat aiheuttaneet immuunivälitteistä trombosytopeniaa. Siksi eptifibatidin antoa ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet immuunivälitteisen trombosytopenian aiemmin GP IIb/IIIa -estäjien kuten eptifibatidin käytön yhteydessä.

#### *Hepariinin anto*

Hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole kontraindikaatiota (kuten aiemmin hepariinin käyttöön liittynyt trombosytopenia).

Epästabiili angina pectoris/non-Q-aaltoinfarkti (UA/NQMI): Potilaalle, jonka paino on  $\geq 70$  kg, suositellaan annettavan 5000 yksikön annos boluksena, sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1000 yksikköä/tunti. Jos potilaan paino on  $< 70$  kg, on suositeltavaa antaa 60 yksikköä/kg bolusannoksena ja sen jälkeen 12 yksikköä/kg/tunti infuusiona. Aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT) tulee seurata, jotta arvo pysyisi välillä 50–70 sekuntia. Arvon ollessa yli 70 sekuntia, verenvuodon riski saattaa olla suurempi.

Jos suoritetaan perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) UA/NQMI-olosuhteissa, aktivoitua hyytymisaikaa (ACT) tulee seurata, jotta sen arvo pysyy välillä 300–350 sekuntia. Heparinin anto lopetetaan, jos ACT nousee yli 300 sekunnin eikä sitä tule aloittaa uudelleen, ennen kuin ACT laskee alle 300 sekunnin.

#### *Laboratorioarvojen seuranta*

Ennen INTEGRILIN-infuusion antamista on suositeltavaa suorittaa seuraavat laboratoriotutkimukset, jotta tunnistetaan olemassa olevat veren hyytymishäiriöt: protrombiiniaika (PT) sekä aPTT, seerumin kreatiniini, trombosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti. Hemoglobiini, hematokriitti ja trombosyytit tulee määrittää 6 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta sekä sen jälkeen vähintään kerran päivässä hoidon aikana (tai useammin, jos on merkkejä selvästä alenemisesta). Jos trombosyyttiarvo laskee alle  $100\,000/\text{mm}^3$ , trombosyyttien seuranta tulee lisätä, jotta voitaisiin sulkea pois pseudotrombosytopenian mahdollisuus. Fraktioimattoman hepariinin anto tulee keskeyttää. Potilailta, joille tehdään perkutaaninen koronaaritoimenpide, tulee mitata myös ACT.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää 161 mg natriumia yhtä 100 ml ruiskua kohti, joka vastaa 8.1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Varfariini ja dipyridamoli*

INTEGRILINin ei todettu lisäävän samanaikaisen varfariinin ja dipyridamolien käytön yhteydessä esiintyvien suurten ja pienten verenvuotojen vaaraa. INTEGRILINiä saavilla potilailla, joiden protrombiiniaika (PT) on yli 14,5 sekuntia ja jotka saavat samanaikaisesti varfariinia, ei verenvuodon riskin todettu kohonneen.

#### *INTEGRILIN ja trombolyyttiset aineet*

INTEGRILINin käytöstä trombolyyttisiä aineita saavilla potilailla on vain vähän tietoa. Eptifibatidi ei selvästi lisännyt merkittävien tai vähäisten verenvuotojen riskiä hoidettaessa samanaikaisesti kudospasminogeeniaktivaattorin kanssa joko perkutaanista koronaaritoimenpidettä tai akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa. Eptifibatidi näytti lisäävän vuotoriskiä, kun sitä annettiin yhdessä streptokinaasin kanssa akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa.

Lumelääkkeeseen verrattuna eptifibatidi lisäsi merkitsevästi sekä suurten että pienten verenvuotojen riskiä kun se annettiin yhdessä pienen tenekteplaasiannoksen kanssa akuuttia ST-nousuinfarktia selvittävässä tutkimuksessa

Akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa, jossa oli mukana 181 potilasta, eptifibatidia (bolusannoksena enintään 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen enintään 2 mikrogrammaa/kg/min infuusiona 72 tunnin ajan) annettiin samanaikaisesti streptokinaasin kanssa (1,5 miljoonaa yksikköä 60 minuutissa). Suurimmilla käytetyillä infuusionopeuksilla (1,3 mikrogrammaa/kg/min ja 2,0 mikrogrammaa/kg/min) eptifibatidin todettiin lisäävän verenvuotojen ilmaantuvuutta ja verensiirtojen tarvetta verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin ainoastaan streptokinaasia.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja eptifibatidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta koskevia vaikutuksia, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä tai postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. INTEGRILINiä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö eptifibatidi äidinmaitoon. On suositeltavaa keskeyttää imetys hoitojakson ajaksi.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei relevantti, sillä INTEGRILIN on tarkoitettu vain sairaalassa oleville potilaille.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Suurin osa eptifibatidilla hoidetuilla potilailla todetuista haittavaikutuksista liittyi yleensä verenvuotoon tai kardiovaskulaarisiin tapahtumiin, joita esiintyy tässä potilasryhmässä usein.

##### *Kliiniset tutkimukset*

Haittavaikutusten ilmaantuvuuden määrittämiseen käytettiin kahdesta faasi III:n kliinisestä tutkimuksesta (PURSUIT ja ESPRIT) saatuja tietoja. Nämä tutkimukset esitetään lyhyesti alla.

**PURSUIT:** Tämä oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin Integrilinin tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen. Tutkimuksessa arvioitiin kuolemien ja sydäninfarktien uusimisten vähenemistä potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointinfarkti.

**ESPRIT:** Tämä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimus, jossa eptifibatidihoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin potilailla, joille oli tarkoitus tehdä ei-kiireellinen perkutaaninen koronaari-interventio (PCI) stentti-implaantaatiolla.

PURSUIT-tutkimuksessa verenvuotoon ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat kerättiin sairaalasta lähdöstä 30 päivän käyntiin asti. ESPRIT-tutkimuksessa verenvuotoon liittyviä tapahtumia kerättiin 48 tuntia ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat raportoitiin 30 päivän ajalta. ”Trombolyysi sydäninfarktissa” (TIMI) -kriteereitä käytettiin merkittävien ja vähemmän merkittävien verenvuotoon liittyvien tapahtumien ilmaantuvuuden luokitteluun sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa. Tiedot PURSUIT-tutkimuksesta kerättiin 30 päivän ajalta ja tiedot ESPRIT-tutkimuksesta rajoitettiin tapahtumiin 48 tunnin sisällä tai sairaalasta lähtöön saakka sen mukaan, kumpi vaihtoehdoista tapahtui ensin.

Haittavaikutukset luetellaan kohde-elimien ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) tai hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Nämä ovat absoluuttisia raportoituja ilmaantuvuuksia huomioimatta lumelääkkeen ilmaantuvuuksia. Jos sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa saatiin tietoa tietystä haittavaikutuksesta, korkeinta raportoitua ilmaantuvuutta käytettiin määrittämään haittavaikutuksen yleisyys.

On huomattava, että kaikkien haittavaikutusten syy-yhteyttä ei ole määritetty.

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleinen	verenvuoto (merkittävät ja vähäiset vuodot kuten reisivaltimon pistoskohta, CABG:hen liittyvä, gastrointestinaalinen, urogenitaalinen, retroperitoneaalinen, kallonsisäinen, verioksentus, verivirtsaisuus, oraalinen/orofaryngenaalinen, hemoglobiini/hematokriitti -arvojen lasku ja muu)
Melko harvinainen	trombosytopenia
<b>Hermosto</b>	
Melko harvinainen	aivoiskemia
<b>Sydän</b>	
Yleinen	sydänpysähdys, kammiotakykardia, kammiovärinä, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	hypotensio, sokki, laskimotulehdus

PURSUIT-tutkimuksessa yleisinä raportoidut tapahtumat sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, hypotensio ja sokki liittyvät taustalla olevaan sairauteen.

TIMI-tutkimusryhmän luokittelun mukaan eptifibatidin antoon liittyy merkittävän tai vähäisen verenvuodon lisääntyminen. Suositeltuina terapeuttisina annoksina, joita PURSUIT-tutkimuksessa annettiin lähes 11000 potilaalle, verenvuoto oli yleisin eptifibatidin käytön yhteydessä havaittu komplikaatio. Yleisimmät verenvuotokomplikaatiot liittyivät sydämen invasiivisiin toimenpiteisiin (ohitusleikkaukseen liittyvät (CABG) tai reisivaltimossa katetrin sisäänvientikohdassa).

Vähäinen vuoto määriteltiin PURSUIT-tutkimuksessa spontaanina paljain silmin nähtävänä hematuriana, spontaanina verioksenteluna, verenhukkana, joka huomataan hemoglobiinin alenemisena enemmän kuin 3 g/dl, tai enemmän kuin 4 g/dl, jos näkyvää vuotokohtaa ei ole. Vähäinen verenvuoto oli erittäin yleinen ( $> 1/10$ ) komplikaatio Integriliniä annettaessa (13,1 % Integrilin-ryhmässä vs. 7,6 % lumelääkeryhmässä). Verenvuotoja ilmeni useammin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti hepariinia PCI:n aikana, kun ACT oli yli 350 sekuntia (ks. kohta 4.4; hepariinin anto).

PURSUIT-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joko kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiiniarvon alenemiseksi enemmän kuin 5 g/dl. Merkittävä verenvuoto oli myös erittäin yleistä ( $> 1/10$ ) ja sitä raportoitiin useammin Integriliniä saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (10,8 % vs. 9,3 % vastaavasti). Merkityksellinen verenvuoto oli harvinaista suurimmalla osalla niistä potilaista, joille ei tehty ohitusleikkausta 30 päivän aikana tutkimuksen aloittamisesta. Potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus, verenvuodot eivät lisääntyneet Integrilin-ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. PCI-potilaiden alaryhmässä merkittävä verenvuoto oli yleinen havainto, 9,7 %:lla Integrilin-hoitoa saaneista ja 4,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vakavan tai hengenvaarallisen verenvuodon ilmaantuvuus oli 1,9 % Integrilin-hoitoa saaneilla ja 1,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Integrilin-hoito lisäsi hieman verensiirtojen tarvetta (11,8 % vs. 9,3 % lumelääkkeellä).

Eptifibatidihoidon aikana havaitut muutokset liittyvät sen tunnettuun farmakologiseen ominaisuuteen, ts. trombosyyttien aggregaation estoon. Siten verenvuotoon (esim. vuotoaikaan) liittyvät muutokset laboratorioarvoissa ovat tavallisia ja odotettavissa olevia. Mitään selvää eroa ei ollut havaittavissa eptifibatidia saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden ryhmissä mitattaessa maksan toiminta-arvoja (ASAT, ALAT, bilirubiini, alkaalinen fosfataasi) tai munuaisten toimintaa (seerumin kreatiniini, veren ureatyppi).

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen	kuolemaan johtaneet verenvuodot (suurin osa liittyen keskus- ja ääreishermoston häiriöihin: aivoverenvuodot ja kallonsisäiset verenvuodot), keuhkoverenvuoto, akuutti vaikea trombosytopenia, verenpurkauma
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Hyvin harvinainen	anafylaktiset reaktiot
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin harvinainen	ihottuma, annostuspaikan haitat kuten urtikaria.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kokemukset eptifibatidin yliannostuksesta ihmisillä ovat erittäin vähäisiä. Vahingossa annettujen ylisuurten bolusannosten, yliannoksiksi määritettyjen nopeiden infuusioiden tai suurten kumulatiivisten annosten yhteydessä ei ole havaittu merkkejä vakavista haittavaikutuksista. PURSUIT-tutkimuksessa 9 potilasta sai bolus- ja/tai infuusioannoksen, joka oli yli kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden tai jotka tutkija määritteli yliannoksiksi. Kellään näistä potilaista ei ollut havaittavissa merkkejä liiallisesta verenvuodosta, vaikkakin yhdellä potilaalla, jolle tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus, raportoitiin kohtalaista verenvuotoa. Yksikään potilas ei saanut kallonsisäistä vuotoa.

Eptifibatidin yliannos voi mahdollisesti johtaa verenvuotoon. Eptifibatidin lyhyestä puoliintumisajasta ja suuresta puhdistumasta johtuen sen vaikutus loppuu nopeasti infuusion keskeyttämisen jälkeen. Siten dialyysin tarve on epätodennäköinen, vaikka eptifibatidi voidaan myös dialysoida.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet (aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia), ATC-koodi: B01AC16.

#### Vaikutusmekanismi

Eptifibatidi, syntetinen syklinen heptapeptidi, joka sisältää kuusi aminohappoa mukaan lukien kysteiiniamidin sekä merkaptopropionyli (desaminokysteiini) tähteen, on verihiiutaleiden aggregaatiota estävä aine, joka kuuluu RGD (arginiini-glysiini-aspartaatti) -mimeetteihin.

Eptifibatidi estää reversiibelisti verihiiutaleiden aggregaatiota estämällä fibrinogeenin, von Willebrandin tekijän ja muiden tarttuvien ligandien sitoutumisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -reseptoreihin.



## Farmakodynaamiset vaikutukset

Eptifibatidi estää verihiutaleiden aggregaatiota annoksesta ja pitoisuudesta riippuvasti, kuten on osoitettu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiossa käyttäen adenosinidifosfaattia (ADP) ja muita agonisteja saamaan aikaan verihiutaleiden aggregaatiota. Eptifibatidin teho havaitaan välittömästi laskimonsisäisen 180 mikrogrammaa/kg bolusinjektion jälkeen. Kun tätä seuraa jatkuva 2,0 mikrogrammaa/kg/min infuusio, saadaan aikaan > 80 %:n inhibitio ADP-indusoitujen *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiossa fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla yli 80 %:lla potilaista.

Verihiutaleiden inhibitio oli nopeasti palautuva. Verihiutaleiden toiminta palautui lähtötasolle (yli 50 % verihiutaleiden aggregaatiosta) 4 tuntia jatkuvan 2,0 mikrogrammaa/kg/min:n infuusion lopettamisen jälkeen. Mitattaessa ADP-indusoidun *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiota fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla (D-fenyylialanyyli-L-prolyyli-L-arginiini-klorometyyliketoniantikoagulantti) potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti, todettiin pitoisuudesta riippuvaa inhibitiota, jossa IC<sub>50</sub> (50 % estopitoisuus) oli noin 550 ng/ml ja IC<sub>80</sub> (80 % estopitoisuus) noin 1.100 ng/ml.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verihiutaleiden inhibitiosta on tietoa rajoitetusti. 100 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa, kun potilaille, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min), annettiin 2 mikrog/kg/min. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) annettiin 1 mikrog/kg/min, 80 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa yli 80 %:lla näistä potilaista.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *PURSUIT-tutkimus*

Keskeinen kliininen tutkimus epästabili angina pectoris-/non-Q-aaltointfarktipotilailla oli nimeltään PURSUIT. Tässä tutkimuksessa oli mukana 726 tutkimuskeskusta 27 maasta. Se oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus, johon osallistui 10 948 potilasta, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti. Potilas voitiin ottaa tutkimukseen ainoastaan, jos hänellä oli ollut lepoiskemiaa ( $\geq 10$  minuutin ajan) viimeisten 24 tunnin aikana ja:

- joko ST-segmentin muutoksia: ST-segmentin lasku yli 0,5 mm enintään 30 minuutin ajan tai jatkuva ST-segmentin nousu yli 0,5 mm, joka ei vaatinut reperfuusiohoitoa eikä trombolyyttistä lääkitystä, T-aaltoinversio (yli 1 mm)
- tai kohonnut CK-MB-arvo.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa, eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 2,0 mikrogrammaa/kg/min (180/2,0) tai eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 1,3 mikrogrammaa/kg/min (180/1,3).

Infuusiota jatkettiin joko potilaan kotiuttamiseen asti, sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) suorittamiseen asti tai enintään 72 tunnin ajan sen mukaan, mikä näistä vaihtoehdoista täytyi ensimmäisenä. Jos potilaalle suoritettiin PCI, eptifibatidi-infuusiota jatkettiin 24 tuntia toimenpiteen jälkeen, jolloin infuusion kokonaiskestoksi tuli enimmillään 96 tuntia.

180/1,3-annoksen saanut tutkimushaara lopetettiin välianalyysin jälkeen tutkimussuunnitelman mukaisesti, kun molemmissa aktiiviainetta saaneissa tutkimushaaroissa ilmeni verenvuotoa saman verran.

Potilaat saivat sairaalan normaalin käytännön mukaisen hoidon. Siten angiografioiden, PCI:n ja ohitusleikkausten määrät vaihtelivat suuresti eri tutkimuskeskusten ja eri maiden välillä. PURSUIT-tutkimuksen potilaista 13 %:lle tehtiin PCI lääkeinfuusion aikana. Näistä noin 50 %:lle laitettiin suonensisäinen stentti. 87 % sai vain lääkehoidon (ei perkutaanista koronaaritoimenpidettä eptifibatidilääkeinfuusion aikana).

Suurin osa potilaista sai asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran päivässä). Fraktioimatonta hepariinia annettiin laskimoon tai ihon alle lääkärin harkinnan mukaan, tavallisimmin 5 000 yksikön boluksena laskimoon ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1 000 yksikköä/tunti. Suositeltu tavoitearvo aPTT:lle oli 50–70 sekuntia. Yhteensä 1 250 potilaalle tehtiin PCI 72 tunnin kuluessa satunnaistamisesta. Nämä potilaat saivat fraktioimatonta hepariinia laskimoon, jotta aktivoitu hyytymisaika (ACT) pysyisi välillä 300–350 sekuntia.

Tutkimuksen ensisijaisena päätepiteenä oli mistä tahansa syystä aiheutuva kuolema tai uusi sydäninfarkti (jotka kliinisiä tapahtuvia käsitellyt komitea CEC, Clinical Events Committee arvioi sokkoutettuna) 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta. Osatekijänä ollut sydäninfarkti voitiin oireettomana määritellä CK-MB:n entsyymattisena kohoamisena tai uutena Q-aaltona.

Plaseboon verrattuna 180/2,0-annoksena annettu eptifibatidi vähensi merkittävästi ensisijaisina päätepiteinä pidettyjä tapahtumia (taulukko 1). Tämä tarkoittaa, että noin 15 tapahtumaa voitiin välttää 1000 hoidettua potilasta kohden.

<b>Taulukko 1</b> <b>Kuolintapausten insidenssi/CEC:n arvioima sydäninfarkti ("Hoidettu satunnaistamisen mukaisesti" -populaatio)</b>			
Aika	lumelääke	eptifibatidi	p-arvo
30 päivää	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Pearsonin $\chi^2$ -testi plasebon ja eptifibatidin väliselle erolle.			

Tulokset ensisijaisessa päätepiteessä määräytyivät pääasiassa sydäninfarktin ilmaantumisen mukaan. Päätepiteenä pidettyjen tapahtumien ilmaantuvuuksien väheneminen eptifibatidia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikaisessa vaiheessa (ensimmäisten 72–96 tunnin aikana) ja tämä aleneminen säilyi 6 kuukauden ajan vailla merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen.

Eptifibatidihoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana äkillisten rintakipuoireiden alkamisesta.

Epidemiologisten löydösten mukaan kardiovaskulaaristen tapahtumien suurempi esiintymistiheys on liittynyt tiettyihin tekijöihin, kuten:

- ikä
- kohonnut sydämen lyöntitiheys tai verenpaine
- jatkuva tai uusiutuva iskeeminen sydänkipu
- selvä muutos EKG:ssä (erityisesti ST-segmentin poikkeavuudet)
- kohonnut sydänentsyymit tai merkkiaineet (esim. CK-MB, troponiinit) ja
- sydämen vajaatoiminta

PURSUIT-tutkimus tehtiin aikana, jolloin akuutin koronaarisyndrooman normaali hoitokäytäntö oli erilainen kuin nykyään verihituleiden ADP-reseptorien (P2Y12) estäjien ja intrakoronaaristenttien rutiininomaisen käytön suhteen.

#### *ESPRIT-tutkimus*

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatide Therapy) oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus (n=2064), jossa potilaille asennettiin ei-kiireellisen PCI:n yhteydessä stentti sepelvaltimoon.

Kaikki potilaat saivat normaalin käytännön mukaisen hoidon ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai eptifibatidia (kaksi 180 mikrogrammaa/kg:n bolusinjektiota ja jatkuva infuusio joko sairaalasta kotiuttamiseen asti tai enintään 18–24 tunnin ajan).

Ensimmäisen bolusinjektion ja infuusion antaminen aloitettiin yhtä aikaa, välittömästi ennen PCI-toimenpidettä ja niiden jälkeen annettiin toinen bolus 10 minuuttia ensimmäisen jälkeen. Infuusionopeus oli 2,0 mikrogrammaa/kg/min niillä potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli enintään 175 mikromoolia/l tai 1,0 mikrogrammaa/kg/min, jos seerumin kreatiniini oli yli 175, mutta enintään 350 mikromoolia/l.

Tutkimuksen eptifibatidihaarassa miltei kaikki potilaat saivat aspiriinia (99,7 %) ja 98,1 % sai tienopyridiiniä (95,4 % klopidogreeliä ja 2,7 % tiklopidiiniä). PCI-toimenpiteen päivänä, ennen katetrisaatiota, 53,2 % sai tienopyridiiniä (52,7 % klopidogreeliä, 0,5 % tiklopidiiniä), useimmiten aloitusannoksena (300 mg tai enemmän). Tulokset plasebo-haarassa olivat vastaavanlaisia (aspiriinia 99,7 %, klopidogreeliä 95,9 %, tiklopidiiniä 2,6 %).

ESPRIT-tutkimuksessa käytettiin yksinkertaistettua hepariinin annostusta PCI:n aikana. Tähän kuului 60 yksikköä/kg:n aloitusbolus, jolla tavoiteltiin ACT-arvoa 200–300 sekuntia. Tutkimuksen ensisijaiset päätepisteet olivat kuolema (D), sydäninfarkti (MI), äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja akuutti antitromboottinen lääkehoito GP IIb/IIIa:n estäjällä (RT) 48 tunnin kuluessa satunnaistamisesta.

Sydäninfarkti tunnistettiin CK-MB-laboratorioarvojen mukaan. Diagnoosia varten tuli olla ainakin kaksi CK-MB-arvoa, jotka olivat vähintään kolminkertaisia normaalin ylärajaan verrattuna ja jotka oli otettu 24 tunnin kuluessa PCI-toimenpiteestä. Tällöin ei vaadittu CEC-komitean vahvistusta. Sydäninfarkti voitiin myös raportoida, jos CEC-komitea oli vahvistanut sen tutkijan raportin perusteella.

Ensisijaisen päätepointien analysointi [nelinkertaiset yhdistetyt päätepointitapahtumat kuolema, sydäninfarkti, äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja pelastuminen trombolyytin ansiosta (trombolytic bail-out TBO) 48 tunnin kuluessa] osoitti eptifibatidia saaneiden ryhmässä 37 %:n suhteellista ja 3,9 %:n absoluuttista vähenemistä (6,6 % tapahtumista versus 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Tulokset ensisijaisessa päätepointeessä johtuivat pääosin entsyymattisten sydäninfarktien vähenemisestä, mikä todettiin sydänentsyymien aikaisena kohoamisena PCI:n jälkeen (80 sydäninfarktissa 92:sta plaseboryhmässä vs. 47 sydäninfarktissa 56:sta eptifibatidiryhmässä). Tällaisten entsyymattisten sydäninfarktien kliininen merkitys on vielä kiistanalainen.

Samanlaiset tulokset saatiin myös kahdessa toissijaisessa päätepointeessä arvioituna 30. päivänä: kolminkertaisissa yhdistetyissä päätepointitapahtumissa kuolema, MI ja UTVR sekä vielä voimakkaammassa yhdistelmässä kuolema ja MI.

Eptifibatidia saaneilla potilailla päätepointitapahtumien ilmaantuminen väheni jo hoidon aikaisessa vaiheessa. Sen jälkeen, aina yhteen vuoteen asti, saavutettu hyöty ei lisääntynyt.

#### *Verenvuotoajan piteneminen*

Eptifibatidin anto laskimoon boluksena tai infuusiona nosti vuotoajan enintään viisinkertaiseksi. Tämä nousu korjautuu nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja vuotoaika palautuu ennalleen keskimäärin 6 (2–8) tunnissa. Annettaessa ainoastaan eptifibatidia, sillä ei ole mitattavaa vaikutusta protrombiiniaikaan (PT) tai aktivoituun osittaiseen tromboplastiiniaikaan (aPTT).

#### *EARLY-ACS-tutkimus*

EARLY-ACS-tutkimuksessa (varhainen glykoproteiini IIb/IIIa:n inhibiittori akuutissa koronaarisyndroomassa ilman ST-nousuja) verrattiin aikaisessa vaiheessa rutiininomaisesti annettua eptifibatidia lumeeseen (eptifibatidia voitiin käyttää viiveellä tilapäisesti katetrisaatiolaboratoriossa). Samanaikaisesti käytettiin antitromboottista lääkehoitoa (ASA, fraktioimaton hepariini, bivalirudiini, fondaparinuksi tai pienimolekyyliset hepariinit). Tutkimuksen koehenkilöt olivat potilaita, joilla oli suuri riski saada akuutti koronaarisyndrooma ilman ST-nousua.

Saatuaan tutkimuslääkettä 12–96 tunnin ajan potilaat saivat invasiivista lisähoitoa. Potilaita voitiin hoitaa lääkkeillä, edetä sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (CABG) tai suorittaa perkutaaninen

koronaari-interventio (PCI). Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, tutkimuksessa käytettiin kaksoisbolusta tutkimuslääkkeestä (10 minuutin välein annettuna) ennen infuusiota.

Näillä optimaalisesti hoidetuilla suuren riskin NSTEMI-koehenkilöillä, joita hoidettiin invasiivisella strategialla, aikainen eptifibatidin rutiinimainen anto ei johtanut tilastollisesti merkitsevään yhdistetyn ensisijaisen päätepestetapahtuman (kuolema, MI, RI-UR ja TBO) vähenemiseen 96 tunnin aikana verrattuna eptifibatidin viivytettyyn tilapäiseen antoon (9,3 % varhaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidipotilailla vs. 10,0 % potilailla, jotka saivat eptifibatidia viiveellä, todennäköisyysuhde = 0,920, 95 % luottamusväli=0,802–1,055, p=0,234).

GUSTO -luokituksen mukaan vaikea/henkeä uhkaava verenvuoto oli harvinaista ja samanlaista molemmissa hoitoryhmissä (0,8 %). GUSTO -luokituksen mukaan kohtalaista tai vaikeaa/henkeä uhkaavaa verenvuotoa oli merkitsevästi useammin aikaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidilla (7,4 % vs. 5,0 % potilasryhmässä, joka sai eptifibatidia tilapäisesti viiveellä, p < 0,001). Samanlaiset erot huomattiin TIMI -kriteerein määrittelyssä merkittävässä verenvuodossa (118 [2,5 %] aikainen rutiinimainen käyttö vs. 83 [1,8 %] viivästynyt tilapäinen käyttö, p=0,016).

Tilastollisesti merkitsevää hyötyä ei osoitettu aikaisessa vaiheessa rutiinimaisesti eptifibatidihoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä, joita hoidettiin lääkkeillä, tai lääkehoitajaksojen aikana ennen PCI:a tai CABG:a.

EARLY ACS -tutkimuksen jälkianalyyseissa (post hoc -analyysi) kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämisellä ei ollut ratkaisevaa merkitystä riski-hyötysuhteeseen. Kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti, potilailla, jotka saivat pienen annoksen (1 mikrog/kg/min), oli ensisijaisen päätepesteen tapahtumia 11,9 % ja normaaliannoksen saaneilla potilailla (2 mikrog/kg/min) tapahtumia oli 11,2 % (p=0,81). Kun eptifibatidia annettiin tilapäisesti viiveellä, tapahtumia oli 10 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 11,5 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista (p=0,61). TIMI-luokituksen mukaan merkittäviä verenvuotoja oli 2,7 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista (1 mikrog/kg/min) ja 4,2 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista (2 mikrog/kg/min), kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti (p=0,36). Tilapäisesti viiveellä annetulla eptifibatidilla oli merkittäviä tapahtumia 1,4 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 2,0 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista (p=0,54) TIMI-luokituksen mukaan. GUSTO-luokituksen mukaan vaikeiden verenvuotojen määrissä ei ollut havaittavissa huomattavia eroja.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Eptifibatidin farmakokinetiikka on suoraviivainen ja riippuvainen annoksesta bolusannosalueella 90–250 mikrogrammaa/kg ja infuusionopeuksilla 0,5–3,0 mikrogrammaa/kg/min. Käytettäessä infuusiota 2,0 mikrogrammaa/kg/min keskimääräinen vakaan tilan plasmapitoisuus eptifibatidille on 1,5–2,2 mikrogrammaa/ml potilailla, joilla on sepelvaltimotauti. Nämä plasmapitoisuudet saavutetaan nopeasti, kun infuusiota edeltää bolusinjektio 180 mikrogrammaa/kg. Plasman proteiineihin sitoutuvan eptifibatidin määrä on noin 25 %. Samassa populaatiossa eliminaation puoliaika plasmassa on noin 2,5 tuntia, plasman puhdistuma 55–80 ml/kg/tunti ja jakautumistilavuus noin 185–260 ml/kg.

Terveillä vapaaehtoisilla munuaispuhdistuma vastaa noin 50 %:a kokonaispuhdistumasta. Noin 50 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 50 ml/min) eptifibatidin puhdistuma vähenee noin 50 %:lla ja steady-state-pitoisuus plasmassa nousee noin kaksinkertaiseksi.

Varsinaisia farmakokineettisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut merkkejä farmakokineettisistä interaktioista eptifibatidin ja seuraavien samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden välillä: amlodipiini, atenololi, atropiini, kaptopriili, kefatsoliini, diatsepaami, digoksiini, diltiatseemi, difenhydramiini, enalapriili, fentanyl, furosemiidi, hepariini, lidokaiini, lisinopriili, metoprololi, midatsolaami, morfiini, nitraatit, nifedipiini ja varfariini.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eptifibatidilla tehtyjä toksikologisia tutkimuksia olivat kerta-annostutkimukset ja toistuvien annosten tutkimukset rotilla, kaniineilla ja apinoilla, lisääntymistutkimukset rotilla ja kaniineilla, geneettistä toksisuutta selvittävät *in vitro* ja *in vivo* tutkimukset sekä ärsyttävyyttä, herkistävyyttä ja antigeenisuutta selvittävät tutkimukset. Tämänkaltaisen farmakologisen profiilin omaavalle aineelle odottamattomia toksisia vaikutuksia ei havaittu. Löydökset olivat ennustettavissa kliinisen kokemuksen perusteella. Verenvuoto oli pääasiallinen haittavaikutus. Genotoksisia vaikutuksia ei eptifibatidilla todettu.

Teratogeenisuutta on tutkittu tiineillä rotilla antamalla eptifibatidia jatkuvana infuusiona laskimoon päivittäin jopa 72 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden) ja tiineillä kaniineilla vuorokautisen kokonaisannoksen ollessa jopa 36 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden). Näissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä eptifibatidin toksisista vaikutuksista hedelmällisyyteen eikä sikiön kehitykseen. Eläimillä suoritetuista lisääntymistutkimuksista, joissa eptifibatidilla olisi samanlainen farmakologinen vaikutus kuin ihmisellä, ei ole tehty. Niin muodoin näiden tutkimusten perusteella ei voida arvioida eptifibatidin toksisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 4.6).

Eptifibatidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

INTEGRILINiä ei tule sekoittaa furosemidin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, INTEGRILINiä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Yksi 100 ml:n infuusiopullo tyyppi I lasia, suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity puristetulla alumiinisinetillä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Fysikaaliset ja kemialliset yhteensopimattomuuskokeet osoittavat, että INTEGRILINiä voidaan antaa käyttäen samaa laskimolinjaa atropiinisulfaatin, dobutamidin, hepariinin, lidokaiinin, meperidiinin, metoprololin, midatsolaamin, morfiinin, nitroglyseriinin, kudospasminogeeniaktivaattorin tai verapamiilin kanssa. INTEGRILIN voidaan sekoittaa 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteeseen sekä

50 mg/ml glukoosi-Normosol R -liukseen, joko kaliumkloridin kanssa tai ilman. Katso Normosol R-liuoksen valmisteyhteenvedosta liuoksen yksityiskohtainen koostumus.

Infuusiopullon sisältöä on tarkasteltava ennen käyttöä. Älä käytä pulloa, mikäli partikkeleita tai värjäytymistä on havaittavissa. INTEGRILIN -liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei ole tarpeen. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste hävitetään.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/99/109/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.07.1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.07.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INTEGRILIN 2 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 2 mg eptifibatidia.

Yksi 10 ml injektionestepullo sisältää 20 mg eptifibatidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 ml ruisku sisältää 13.8 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

INTEGRILIN on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä asetyylisalisyylihapon ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

INTEGRILIN on tarkoitettu käytettäväksi estämään varhaista sydäninfarktia aikuisilla, joilla on epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltoinfarkti, kun viimeisin rintakipuepisodi on ollut 24 tunnin sisällä ja siihen liittyy elektrokardiogrammi- eli EKG muutoksia ja/tai sydänentsyymien kohoaminen.

INTEGRILIN-hoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana akuuttien rintakipuoireiden alkamisesta. Tähän ryhmään kuuluvat esimerkiksi ne potilaat, joille todennäköisesti tehdään välitön perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastia (PTCA) (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Valmiste on tarkoitettu vain akuuttien sydämen oireyhtymien hoitoon erikoistuneiden lääkärin käyttöön sairaalassa.

INTEGRILIN-injektionestettä käytetään yhdessä INTEGRILIN-infuusionesteen kanssa.

Samanaikainen hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole vasta-aiheita kuten hepariinin käyttöön aiemmin liittynyt trombosytopenia (ks. ”Hepariinin anto”, kohta 4.4). INTEGRILIN on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti myös asetyylisalisyylihapon kanssa, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista, sillä se on osa tavanomaista hoitoa potilaille, joilla on akuutti koronaaarisyndrooma.

### Annostus

*Aikuispotilaat (≥ 18 vuotta), joilla on epästabili angina pectoris (UA) tai non-Q-aaltoinfarkti (NQMI)*  
Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg laskimoon bolusinjektiona mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen sekä sen jälkeen jatkuvana infuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min enintään 72 tunnin

ajan tai sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) aloittamiseen asti tai sairaalasta lähtöön saakka (mikä tahansa tapahtuu ensimmäisenä). Jos eptifibatidihoidon aikana suoritetaan perkutaaninen koronaari-interventio (PCI), infuusiota tulee jatkaa 20–24 tuntia tämän toimenpiteen jälkeen, jolloin hoidon enimmäiskesto on 96 tuntia.

#### *Päivystysluonteinen tai ei-kiireellinen leikkaus*

Jos potilas tarvitsee päivystysluonteisen sydänleikkauksen eptifibatidihoidon aikana, tulee infuusion anto lopettaa välittömästi. Jos potilas tarvitsee ei-kiireellisen leikkauksen, eptifibatidi-infuusion anto tulee lopettaa sopivana ajankohtana, jotta verihitalemuodostus ehtii palautua normaaliksi.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Kokemukset potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäiset. Annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt ja joilla voi olla veren hyytymisen häiriöitä (ks. kohta 4.3, protrombiiniaika). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä maksan vajaatoiminta.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30 - < 50$  ml/min) tulee antaa 180 mikrog/kg.n annos boluksena laskimoon. Tämä jälkeen annetaan 1,0 mikrog/kg/min jatkuvana infuusiona hoidon ajan. Tämä suositus perustuu farmakodynaamiseen ja -kineettiseen tietoon. Käytettävissä olevalla kliinisellä näytöllä ei voida kuitenkaan taata, että tämä annoksen muutos johtaisi pysyvään hyötyyn (ks. kohta 5.1). Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla munuaisten toiminta on vakavammin heikentynyt (ks. kohta 4.3).

#### *Lapsipotilaat*

Eptifibatidia ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä tiedot tehosta ja turvallisuudesta puuttuvat.

### **4.3 Vasta-aiheet**

INTEGRILINä ei tule antaa potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- viimeisten 30 päivän aikana ollut merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta tai makroskooppista hematuriaa tai muuta epänormaalia verenvuotoa;
- halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai aikaisempi halvauksen aiheuttanut vuoto;
- tiedossa oleva kallonsisäinen sairaus (kasvain, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma);
- suurehko leikkaus tai vakava tapaturma viimeisten 6 viikon aikana;
- verenvuototaipumus;
- trombosytopenia ( $< 100\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>);
- protrombiiniaika  $> 1,2$  kertaa viitearvo tai INR (International Normalized Ratio)  $\geq 2,0$ ;
- vaikea hypertensio (systolinen verenpaine  $> 200$  mmHg tai diastolinen paine  $> 110$  mmHg verenvainelääkityksen aikana);
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidosta riippuvaisia;
- kliinisesti merkittävä maksan toiminnan heikkeneminen;
- samanaikainen tai suunniteltu toisen parenteraalisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -inhibiittorin anto.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Verenvuoto*

INTEGRILIN on veren hyytymistä estävä aine, joka vaikuttaa estämällä verihitaleiden aggregaatiota. Tämän vuoksi mahdollisia merkkejä verenvuodosta tulee hoidon aikana tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.8). Naisilla, vanhuksilla, potilailla, joiden paino on alhainen tai joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $> 30 - < 50$  ml/min), saattaa verenvuotoriski olla kohonnut. Näitä potilaita tulee seurata huolellisesti verenvuodon havaitsemiseksi.



EARLY-ACS -tutkimuksessa voitiin havaita myös kohonnutta verenvuotoriskiä potilailla, joille annettiin varhaisessa vaiheessa INTEGRILINIÄ (esim. heti diagnoosin jälkeen) verrattuna potilaisiin, jotka saivat sitä välittömästi ennen PCI-toimenpidettä. Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, kaikille tutkimuspotilaille annettiin kaksoisbolus ennen infuusiota (ks. kohta 5.1).

Verenvuoto on yleisintä valtimopistokohdissa potilailla, joille tehdään perkutaaninen valtimotoimenpide. Kaikkia mahdollisia vuotokohtia (kuten katetrin sisäänvientikohtia, muita punktiokohtia, leikkauskohtia ja muita mahdollisia vuotoja gastrointestinaali- ja urogenitaalialueella) tulee tarkkailla huolellisesti. Muutkin mahdolliset vuotokohdat kuten keskus- ja ääreishermosto sekä retroperitoneaalialueet tulee tarkoin ottaa huomioon.

Koska INTEGRILIN estää verisolujen aggregaatiota, varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa sitä samanaikaisesti muiden hemostaasiin vaikuttavien aineiden, kuten tiklopidiinin, klopidogreelin, trombolyyttien, oraalisten antikoagulanttien, dekstraaniliuosten, adenosinin, sulfiinipyratsonin, prostasykliinin, non-steroidaalisten anti-inflammatoristen aineiden tai dipyridamolin kanssa (ks. kohta 4.5).

INTEGRILINin käytöstä pienimolekyylisten hepariinien kanssa ei ole kokemusta.

On vain vähän hoitokokemuksia INTEGRILINin käytöstä potilailla, joille trombolyysihoito on yleisesti indikoitu (esim. akuutti transmuraalinen sydäninfarkti, johon liittyy uusia patologisia Q-aaltoja tai ST-segmenttien kohoamisia tai vasemman puolen haarakatkos EKG:ssä). INTEGRILINin käyttö näissä tilanteissa ei siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

INTEGRILIN-infuusio tulee lopettaa välittömästi, jos potilaan tila vaatii trombolyysihoitoa tai jos joudutaan suorittamaan päivystysluontoinen ohitusleikkaus tai tarvitaan aortansisäistä pallopumppua.

Jos ilmenee vakava verenvuoto, jota ei puristuksella saada hallintaan, INTEGRILIN-infuusio ja samanaikaisesti annettava fraktioimaton hepariini-infuusio tulee lopettaa välittömästi.

#### *Valtimotoimenpiteet*

Eptifibatidihoidon aikana verenvuodon määrässä tapahtuu huomattavaa lisääntymistä, erityisesti reisivaltimon alueella katetrin sisäänvientikohdassa. On varmistettava siitä, että punktiossa lävistetään vain reisivaltimon etuseinä. Valtimoholkki voidaan poistaa, kun hyytyminen on ennallaan, ts. kun aktivoitu hyytymisaika (ACT) on alle 180 sekuntia (yleensä 2–6 tuntia hepariinin lopettamisen jälkeen). Kun valtimoholkki on poistettu, perusteellinen verenvuodon tyrehtyminen tulee varmistaa tarkalla seurannalla.

#### *Trombosytopenia ja GP IIb/IIIa -estäjiin liittyvä immunogeenisuus*

INTEGRILIN estää verihitaleiden aggregaatiota, mutta sillä ei näyttäisi olevan vaikutusta verihitaleiden elinkelpoisuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että trombosytopenian ilmaantuvuus oli pieni ja se oli sama eptifibatidia saaneilla potilailla ja plasebo-ryhmässä. Trombosytopeniaa, mukaan lukien akuutti, syvä trombosytopenia, on havaittu kliinisessä käytössä eptifibatidin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Joko immuunivälitteistä ja/tai ei-immuunivälitteistä mekanismeita, jolla eptifibatidi voi aiheuttaa trombosytopeniaa, ei täysin ymmärretä. Eptifibatidihoidon liittyy vasta-aineita, jotka tunnistavat eptifibatidia sisältävän GP IIb/IIIa:n, mikä viittaa immuunivälitteiseen mekanismiin. Trombosytopeniaa, jota ilmenee ensimmäisen altistumisen jälkeen GP IIb/IIIa -estäjille, voidaan selittää tosiasialla, että vasta-aineita on luonnollisesti olemassa joillain normaaliyksilöillä.

Koska joko toistuvaan altistumiseen mille tahansa GP IIb/IIIa -ligandimeettiselle aineelle (kuten absiksimabi tai eptifibatidi) tai ensimmäiseen altistumiseen GP IIb/IIIa -estäjälle voi liittyä immuunivälitteistä trombosytopenista vastetta, tarvitaan seuranta. Trombosyyttien määrää tulee seurata ennen hoitoa, kuuden tunnin sisällä hoidon antamisesta ja sen jälkeen vähintään kerran päivässä koko hoidon ajan sekä heti mikäli ilmenee kliinisiä merkkejä odottamattomasta vuototaipumuksesta.

Jos havaitaan joko trombosyyttien vähenemistä  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  tai akuuttia vaikeaa trombosytopeniaa, on harkittava välittömästi lääkehoidon lopettamista, jolla tiedetään olevan tai epäillään olevan trombosytopenisia vaikutuksia (kuten eptifibatidi, hepariini ja klopido greeli). Päätös trombosyyttien siirrosta tulee tehdä potilaskohtaisesti kliiniseen näyttöön perustuen.

INTEGRILINin käytöstä ei ole tietoa potilaille, joilla muut parenteraaliset GP IIb/IIIa -estäjät ovat aiheuttaneet immuuniväliteistä trombosytopeniaa. Siksi eptifibatidin antoa ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet immuunivälitteisen trombosytopenian aiemmin GP IIb/IIIa -estäjien kuten eptifibatidin käytön yhteydessä.

#### *Hepariinin anto*

Hepariinin anto on suositeltavaa, ellei sille ole kontraindikaatiota (kuten aiemmin hepariinin käyttöön liittynyt trombosytopenia).

Epästabiili angina pectoris/non-Q-aaltoinfarkti (UA/NQMI): Potilaalle, jonka paino on  $\geq 70$  kg, suositellaan annettavan 5000 yksikön annos boluksena, sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1000 yksikköä/tunti. Jos potilaan paino on  $< 70$  kg, on suositeltavaa antaa 60 yksikköä/kg bolus-annoksena ja sen jälkeen 12 yksikköä/kg/tunti infuusiona. Aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT) tulee seurata, jotta arvo pysyisi välillä 50–70 sekuntia. Arvon ollessa yli 70 sekuntia, verenvuodon riski saattaa olla suurempi.

Jos suoritetaan perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) UA/NQMI-olosuhteissa, aktivoitua hyytymisaikaa (ACT) tulee seurata, jotta sen arvo pysyy välillä 300–350 sekuntia. Heparinin anto lopetetaan, jos ACT nousee yli 300 sekunnin eikä sitä tule aloittaa uudelleen, ennen kuin ACT laskee alle 300 sekunnin.

#### *Laboratorioarvojen seuranta*

Ennen INTEGRILIN-infuusion antamista on suositeltavaa suorittaa seuraavat laboratoriotutkimukset, jotta tunnistetaan olemassa olevat veren hyytymishäiriöt: protrombiiniaika (PT) sekä aPTT, seerumin kreatiniini, trombosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti. Hemoglobiini, hematokriitti ja trombosyytit tulee määrittää 6 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta sekä sen jälkeen vähintään kerran päivässä hoidon aikana (tai useammin, jos on merkkejä selvästä alenemisesta). Jos trombosyyttiarvo laskee alle  $100\ 000/\text{mm}^3$ , trombosyyttien seuranta tulee lisätä, jotta voitaisiin sulkea pois pseudotrombosytopenian mahdollisuus. Fraktioimattoman hepariinin anto tulee keskeyttää. Potilailta, joille tehdään perkutaaninen koronaaritoimenpide, tulee mitata myös ACT.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää 13.8 mg natriumia yhtä 10 ml ruiskua kohti, joka vastaa 0.69 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Varfariini ja dipyridamoli*

INTEGRILINin ei todettu lisäävän samanaikaisen varfariinin ja dipyridamolien käytön yhteydessä esiintyvien suurten ja pienten verenvuotojen vaaraa. INTEGRILINiä saavilla potilailla, joiden protrombiiniaika (PT) on yli 14,5 sekuntia ja jotka saavat samanaikaisesti varfariinia, ei verenvuodon riskin todettu kohonneen.

#### *INTEGRILIN ja trombolyyttiset aineet*

INTEGRILINin käytöstä trombolyyttisiä aineita saavilla potilailla on vain vähän tietoa. Eptifibatidi ei selvästi lisännyt merkittävien tai vähäisten verenvuotojen riskiä hoidettaessa samanaikaisesti kudospasminogeeniaktivaattorin kanssa joko perkutaanista koronaaritoimenpidettä tai akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa. Eptifibatidi näytti lisäävän vuotoriskiä, kun sitä annettiin yhdessä streptokinaasin kanssa akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa.

Lumelääkkeeseen verrattuna eptifibatidi lisäsi merkitsevästi sekä suurten että pienten verenvuotojen riskiä kun se annettiin yhdessä pienen tenekteplaasiannoksen kanssa akuuttia ST-nousuinfarktia selvittävässä tutkimuksessa.

Akuuttia sydäninfarktia selvittävässä tutkimuksessa, jossa oli mukana 181 potilasta, eptifibatidia (bolusannoksena enintään 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen enintään 2 mikrogrammaa/kg/min infuusiona 72 tunnin ajan) annettiin samanaikaisesti streptokinaasin kanssa (1,5 miljoonaa yksikköä 60 minuutissa). Suurimmilla käytetyillä infuusionopeuksilla (1,3 mikrogrammaa/kg/min ja 2,0 mikrogrammaa/kg/min) eptifibatidin todettiin lisäävän verenvuotojen ilmaantuvuutta ja verensiirtojen tarvetta verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin ainoastaan streptokinaasia.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja eptifibatidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet ovat riittämättömiä ajatellen raskautta koskevia vaikutuksia, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä tai postnataalista kehitystä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. INTEGRILINiä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö eptifibatidi äidinmaitoon. On suositeltavaa keskeyttää imetys hoitojakson ajaksi.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei relevantti, sillä INTEGRILIN on tarkoitettu vain sairaalassa oleville potilaille.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Suurin osa eptifibatidilla hoidetuilla potilailla todetuista haittavaikutuksista liittyi yleensä verenvuotoon tai kardiovaskulaarisiin tapahtumiin, joita esiintyy tässä potilasryhmässä usein.

##### *Kliiniset tutkimukset*

Haittavaikutusten ilmaantuvuuden määrittämiseen käytettiin kahdesta faasi III:n kliinisestä tutkimuksesta (PURSUIT ja ESPRIT) saatuja tietoja. Nämä tutkimukset esitetään lyhyesti alla.

**PURSUIT:** Tämä oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin Integrilinin tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen. Tutkimuksessa arvioitiin kuolemien ja sydäninfarktien uusimisten vähenemistä potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointinfarkti.

**ESPRIT:** Tämä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmä- ja monikeskustutkimus, jossa eptifibatidihoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin potilailla, joille oli tarkoitus tehdä ei-kiireellinen perkutaaninen koronaari-interventio (PCI) stentti-implaantaatiolla.

PURSUIT-tutkimuksessa verenvuotoon ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat kerättiin sairaalasta lähdöstä 30 päivän käyntiin asti. ESPRIT-tutkimuksessa verenvuotoon liittyviä tapahtumia kerättiin 48 tuntia ja muut kuin verenvuotoon liittyvät tapahtumat raportoitiin 30 päivän ajalta. ”Trombolyysi sydäninfarktissa” (TIMI)-kriteereitä käytettiin merkittävien ja vähemmän merkittävien verenvuotoon liittyvien tapahtumien ilmaantuvuuden luokitteluun sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa. Tiedot PURSUIT-tutkimuksesta kerättiin 30 päivän ajalta ja tiedot ESPRIT-tutkimuksesta rajoitettiin tapahtumiin 48 tunnin sisällä tai sairaalasta lähtöön saakka sen mukaan, kumpi vaihtoehdoista tapahtui ensin.

Haittavaikutukset luetellaan kohde-elimien ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) tai hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Nämä ovat absoluuttisia raportoituja ilmaantuvuuksia huomioimatta lumelääkkeen ilmaantuvuuksia. Jos sekä PURSUIT- että ESPRIT-tutkimuksissa saatiin tietoa tietystä haittavaikutuksesta, korkeinta raportoitua ilmaantuvuutta käytettiin määrittämään haittavaikutuksen yleisyys.

On huomattava, että kaikkien haittavaikutusten syy-yhteyttä ei ole määritetty.

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleinen	verenvuoto (merkittävät ja vähäiset vuodot kuten reisivaltimon pistoskohta, CABG:hen liittyvä, gastrointestinaalinen, urogenitaalinen, retroperitoneaalinen, kallonsisäinen, verioksentus, verivirtsaisuus, oraalinen/orofaryngenaalinen, hemoglobiini/hematokriitti -arvojen lasku ja muu)
Melko harvinainen	trombosytopenia
<b>Hermosto</b>	
Melko harvinainen	aivoiskemia
<b>Sydän</b>	
Yleinen	sydänpysähdys, kammiotakykardia, kammiovärinä, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, eteisvärinä
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	hypotensio, sokki, laskimotulehdus

PURSUIT-tutkimuksessa yleisinä raportoidut tapahtumat sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, hypotensio ja sokki liittyvät taustalla olevaan sairauteen.

TIMI-tutkimusryhmän luokittelun mukaan eptifibatidin antoon liittyy merkittävän tai vähäisen verenvuodon lisääntyminen. Suositeltuina terapeuttisina annoksina, joita PURSUIT-tutkimuksessa annettiin lähes 11000 potilaalle, verenvuoto oli yleisin eptifibatidin käytön yhteydessä havaittu komplikaatio. Yleisimmät verenvuotokomplikaatiot liittyivät sydämen invasiivisiin toimenpiteisiin (ohitusleikkaukseen liittyvät (CABG) tai reisivaltimossa katetrin sisäänvientikohdassa).

Vähäinen vuoto määriteltiin PURSUIT-tutkimuksessa spontaanina paljain silmin nähtävänä hematuriana, spontaanina verioksenteluna, verenhukkana, joka huomataan hemoglobiinin alenemisena enemmän kuin 3 g/dl tai enemmän kuin 4 g/dl, jos näkyvää vuotokohtaa ei ole. Vähäinen verenvuoto oli erittäin yleinen ( $> 1/10$ ) komplikaatio Integriliniä annettaessa (13,1 % Integrilin-ryhmässä vs. 7,6 % lumelääkeryhmässä). Verenvuotoja ilmeni useammin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti hepariinia PCI:n aikana, kun ACT oli yli 350 sekuntia (ks. kohta 4.4; hepariinin anto).

PURSUIT-tutkimuksessa merkittävä verenvuoto määriteltiin joko kallonsisäiseksi verenvuodoksi tai hemoglobiiniarvon alenemiseksi enemmän kuin 5 g/dl. Merkittävä verenvuoto oli myös erittäin yleistä ( $> 1/10$ ) ja sitä raportoitiin useammin Integriliniä saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (10,8 % vs. 9,3 % vastaavasti). Merkityksellinen verenvuoto oli harvinaista suurimmalla osalla niistä potilaista, joille ei tehty ohitusleikkausta 30 päivän aikana tutkimuksen aloittamisesta. Potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus, verenvuodot eivät lisääntyneet Integrilin-ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. PCI-potilaiden alaryhmässä merkittävä verenvuoto oli yleinen havainto, 9,7 %:lla Integrilin-hoitoa saaneista ja 4,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vakavan tai hengenvaarallisen verenvuodon ilmaantuvuus oli 1,9 % Integrilin-hoitoa saaneilla ja 1,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Integrilin-hoito lisäsi hieman verensiirtojen tarvetta (11,8 % vs. 9,3 % lumelääkkeellä).

Eptifibatidihoidon aikana havaitut muutokset liittyvät sen tunnettuun farmakologiseen ominaisuuteen, ts. trombosyyttien aggregaation estoon. Siten verenvuotoon (esim. vuotoaikaan) liittyvät muutokset laboratorioarvoissa ovat tavallisia ja odotettavissa olevia. Mitään selvää eroa ei ollut havaittavissa eptifibatidia saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden ryhmissä mitattaessa maksan toiminta-arvoja (ASAT, ALAT, bilirubiini, alkaalinen fosfataasi) tai munuaisten toimintaa (seerumin kreatiniini, veren ureatyyppi).

<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen	kuolemaan johtaneet verenvuodot (suurin osa liittyen keskus- ja ääreishermoston häiriöihin: aivoverenvuodot ja kallonsisäiset verenvuodot), keuhkoverenvuoto, akuutti vaikea trombosytopenia, verenpurkauma
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Hyvin harvinainen	anafylaktiset reaktiot
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin harvinainen	ihottuma, annostuspaikan haitat kuten urtikaria.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kokemukset eptifibatidin yliannostuksesta ihmisillä ovat erittäin vähäisiä. Vahingossa annettujen ylisuurten bolusannosten, yliannoksiksi määritettyjen nopeiden infuusioiden tai suurten kumulatiivisten annosten yhteydessä ei ole havaittu merkkejä vakavista haittavaikutuksista. PURSUIT-tutkimuksessa 9 potilasta sai bolus- ja/tai infuusioannoksen, joka oli yli kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden tai jotka tutkija määritteli yliannoksiksi. Kellään näistä potilaista ei ollut havaittavissa merkkejä liiallisesta verenvuodosta, vaikkakin yhdellä potilaalla, jolle tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus, raportoitiin kohtalaista verenvuotoa. Yksikään potilas ei saanut kallonsisäistä vuotoa.

Eptifibatidin yliannos voi mahdollisesti johtaa verenvuotoon. Eptifibatidin lyhyestä puoliintumisajasta ja suuresta puhdistumasta johtuen sen vaikutus loppuu nopeasti infuusion keskeyttämisen jälkeen. Siten dialyysin tarve on epätodennäköinen, vaikka eptifibatidi voidaan myös dialysoida.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet (aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia), ATC-koodi: B01AC16.

#### Vaikutusmekanismi

Eptifibatidi, syntetinen syklinen heptapeptidi, joka sisältää kuusi aminohappoa mukaan lukien kysteiiniamidin sekä merkaptopropionyyli (desaminokysteiini) tähteen, on verihiutaleiden aggregaatiota estävä aine, joka kuuluu RGD (arginiini-glysiini-aspartaatti) -mimeetteihin.

Eptifibatidi estää reversiibelisti verihiutaleiden aggregaatiota estämällä fibrinogeenin, von Willebrandin tekijän ja muiden tarttuvien ligandien sitoutumisen glykoproteiini (GP) IIb/IIIa -reseptoreihin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Eptifibatidi estää verihiutaleiden aggregaatiota annoksesta ja pitoisuudesta riippuvasti, kuten on osoitettu *ex vivo* verihiutaleiden aggregaatiossa käyttäen adenosiinidifosfaattia (ADP) ja muita

agonisteja saamaan aikaan verihitaleiden aggregaatiota. Eptifibatidin teho havaitaan välittömästi laskimonsisäisen 180 mikrogrammaa/kg bolusinjektion jälkeen. Kun tätä seuraa jatkuva 2,0 mikrogrammaa/kg/min infuusio, saadaan aikaan > 80 %:n inhibitio ADP-indusoitujen *ex vivo* verihitaleiden aggregaatiossa fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla yli 80 %:lla potilaista.

Verihitaleiden inhibitio oli nopeasti palautuva. Verihitaleiden toiminta palautui lähtötasolle (yli 50 % verihitaleiden aggregaatiosta) 4 tuntia jatkuvan 2,0 mikrogrammaa/kg/min:n infuusion lopettamisen jälkeen. Mitattaessa ADP-indusoidun *ex vivo* verihitaleiden aggregaatiota fysiologisilla kalsiumpitoisuuksilla (D-fenyylialanyyli-L-prolyyli-L-arginiini-klorometyyliketoniantikoagulantti) potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti, todettiin pitoisuudesta riippuvaa inhibitiota, jossa IC<sub>50</sub> (50 % estopitoisuus) oli noin 550 ng/ml ja IC<sub>80</sub> (80 % estopitoisuus) noin 1.100 ng/ml.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verihitaleiden inhibitiosta on tietoa rajoitetusti. 100 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa, kun potilaille, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma GFR 30–50 ml/min), annettiin 2 mikrog/kg/min. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) annettiin 1 mikrog/kg/min, 80 %:inen inhibitio saavutettiin 24 tunnissa yli 80 %:lla näistä potilaista.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *PURSUIT-tutkimus*

Keskeinen kliininen tutkimus epästabili angina pectoris-/non-Q-aaltointfarktipotilailla oli nimeltään PURSUIT. Tässä tutkimuksessa oli mukana 726 tutkimuskeskusta 27 maasta. Se oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus, johon osallistui 10 948 potilasta, joilla oli epästabili angina pectoris tai non-Q-aaltointfarkti. Potilas voitiin ottaa tutkimukseen ainoastaan, jos hänellä oli ollut lepoiskemiaa (≥ 10 minuutin ajan) viimeisten 24 tunnin aikana ja:

- joko ST-segmentin muutoksia: ST-segmentin lasku yli 0,5 mm enintään 30 minuutin ajan tai jatkuva ST-segmentin nousu yli 0,5 mm, joka ei vaatinut reperfuusiohoitoa eikä trombolyyttistä lääkitystä, T-aaltoinversio (yli 1 mm)
- tai kohonnut CK-MB-arvo.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa, eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 2,0 mikrogrammaa/kg/min (180/2,0) tai eptifibatidia bolusinjektiona 180 mikrogrammaa/kg ja sen jälkeen infuusiona 1,3 mikrogrammaa/kg/min (180/1,3).

Infuusiota jatkettiin joko potilaan kotiuttamiseen asti, sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) suorittamiseen asti tai enintään 72 tunnin ajan sen mukaan, mikä näistä vaihtoehdoista täytyi ensimmäisenä. Jos potilaalle suoritettiin PCI, eptifibatidi-infuusiota jatkettiin 24 tuntia toimenpiteen jälkeen, jolloin infuusion kokonaiskestoksi tuli enimmillään 96 tuntia.

180/1,3 -annoksen saanut tutkimushaara lopetettiin välianalyysin jälkeen tutkimussuunnitelman mukaisesti, kun molemmissa aktiiviatina saaneissa tutkimushaaroissa ilmeni verenvuotoa saman verran.

Potilaat saivat sairaalan normaalin käytännön mukaisen hoidon. Siten angiografioiden, PCI:n ja ohitusleikkausten määrät vaihtelivat suuresti eri tutkimuskeskusten ja eri maiden välillä. PURSUIT-tutkimuksen potilaista 13 %:lle tehtiin PCI lääkeinfuusion aikana. Näistä noin 50 %:lle laitettiin suonensisäinen stentti. 87 % sai vain lääkehoidon (ei perkutaanista koronaaritoimenpidettä eptifibatidilääkeinfuusion aikana).

Suurin osa potilaista sai asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran päivässä). Fraktioimatonta hepariinia annettiin laskimoon tai ihon alle lääkärin harkinnan mukaan, tavallisimmin 5 000 yksikön boluksena laskimoon ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 1 000 yksikköä/tunti. Suositeltu tavoitearvo aPTT:lle oli 50–70 sekuntia. Yhteensä 1 250 potilaalle tehtiin PCI 72 tunnin kuluessa satunnaistamisesta. Nämä potilaat saivat fraktioimatonta hepariinia laskimoon, jotta aktivoitu hyytymisaika (ACT) pysyisi välillä 300–350 sekuntia.

Tutkimuksen ensisijaisena päätepiteenä oli mistä tahansa syystä aiheutuva kuolema tai uusi sydäninfarkti (jotka kliinisiä tapahtuvia käsitellyt komitea CEC, Clinical Events Committee arvioi sokkoutettuna) 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta. Osatekijänä ollut sydäninfarkti voitiin oireettomana määritellä CK-MB:n entsyymaattisena kohoamisena tai uutena Q-aaltona.

Plaseboon verrattuna 180/2,0-annoksena annettu eptifibatidi vähensi merkittävästi ensisijaisina päätepiteinä pidettyjä tapahtumia (taulukko 1). Tämä tarkoittaa, että noin 15 tapahtumaa voitiin välttää 1000 hoidettua potilasta kohden.

<b>Taulukko 1</b>			
<b>Kuolintapausten insidenssi/CEC:n arvioima sydäninfarkti ("Hoidettu satunnaistamisen mukaisesti" -populaatio)</b>			
Aika	lumelääke	Eptifibatidi	p-arvo
30 päivää	743/4697 (15,8 %)	667/4680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Pearsonin $\chi^2$ -testi plasebon ja eptifibatidin väliselle erolle.			

Tulokset ensisijaisessa päätepiteessä määräytyivät pääasiassa sydäninfarktin ilmaantumisen mukaan. Päätepiteenä pidettyjen tapahtumien ilmaantuvuuksien väheneminen eptifibatidia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikaisessa vaiheessa (ensimmäisten 72–96 tunnin aikana) ja tämä aleneminen säilyi 6 kuukauden ajan vailla merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen.

Eptifibatidihoidosta hyötyvät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on suuri riski saada sydäninfarkti ensimmäisten 3–4 päivän aikana äkillisten rintakipuoireiden alkamisesta.

Epidemiologisten löydösten mukaan kardiovaskulaaristen tapahtumien suurempi esiintymistiheys on liittynyt tiettyihin tekijöihin, kuten:

- ikä
- kohonnut sydämen lyöntitiheys tai verenpaine
- jatkuva tai uusiutuva iskeeminen sydänkipu
- selvä muutos EKG:ssä (erityisesti ST-segmentin poikkeavuudet)
- kohonneet sydänentsyymit tai merkkiaineet (esim. CK-MB, troponiinit) ja
- sydämen vajaatoiminta

PURSUIT-tutkimus tehtiin aikana, jolloin akuutin koronaarisyndrooman normaali hoitokäytäntö oli erilainen kuin nykyään verihituleiden ADP-reseptorien (P2Y12) estäjien ja intrakoronaaristenttien rutiininomaisen käytön suhteen.

#### *ESPRIT-tutkimus*

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Eptifibatide Therapy) oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu tutkimus (n=2064), jossa potilaille asennettiin ei-kiireellisen PCI:n yhteydessä stentti sepelvaltimoon.

Kaikki potilaat saivat normaalin käytännön mukaisen hoidon ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai eptifibatidia (kaksi 180 mikrogrammaa/kg:n bolusinjeksiota ja jatkuva infuusio joko sairaalasta kotiuttamiseen asti tai enintään 18–24 tunnin ajan).

Ensimmäisen bolusinjektion ja infuusion antaminen aloitettiin yhtä aikaa, välittömästi ennen PCI-toimenpidettä ja niiden jälkeen annettiin toinen bolus 10 minuuttia ensimmäisen jälkeen.

Infuusionopeus oli 2,0 mikrogrammaa/kg/min niillä potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli enintään 175 mikromoolia/l tai 1,0 mikrogrammaa/kg/min, jos seerumin kreatiniini oli yli 175, mutta enintään 350 mikromoolia/l.

Tutkimuksen eptifibatidihaarassa miltei kaikki potilaat saivat aspiriinia (99,7 %) ja 98,1 % sai tienopyridiiniä (95,4 % klopidogreeliä ja 2,7 % tiklopidiiniä). PCI-toimenpiteen päivänä, ennen katetrisaatiota, 53,2 % sai tienopyridiiniä (52,7 % klopidogreeliä, 0,5 % tiklopidiiniä), useimmiten aloitusannoksena (300 mg tai enemmän). Tulokset plasebo-haarassa olivat vastaavanlaisia (aspiriinia 99,7 %, klopidogreeliä 95,9 %, tiklopidiiniä 2,6 %).

ESPRIT-tutkimuksessa käytettiin yksinkertaistettua hepariinin annostusta PCI:n aikana. Tähän kuului 60 yksikköä/kg:n aloitusbolus, jolla tavoiteltiin ACT-arvoa 200–300 sekuntia. Tutkimuksen ensisijaiset päätepiisteet olivat kuolema (D), sydäninfarkti (MI), äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja akuutti antitromboottinen lääkehoito GP IIb/IIIa:n estäjällä (RT) 48 tunnin kuluessa satunnaistamisesta.

Sydäninfarkti tunnistettiin CK-MB-laboratorioarvojen mukaan. Diagnoosia varten tuli olla ainakin kaksi CK-MB-arvoa, jotka olivat vähintään kolminkertaisia normaalin ylärajaan verrattuna ja jotka oli otettu 24 tunnin kuluessa PCI-toimenpiteestä. Tällöin ei vaadittu CEC-komitean vahvistusta. Sydäninfarkti voitiin myös raportoida, jos CEC-komitea oli vahvistanut sen tutkijan raportin perusteella.

Ensisijaisen päätepiisteen analysointi [nelinkertaiset yhdistetyt päätepiistetapahtumat kuolema, sydäninfarkti, äkillinen kohdesuonen revaskularisaatio (UTVR) ja pelastuminen trombolyytin ansiosta (trombolytic bail-out TBO) 48 tunnin kuluessa] osoitti eptifibatidia saaneiden ryhmässä 37 %:n suhteellista ja 3,9 %:n absoluuttista vähenemistä (6,6 % tapahtumista versus 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Tulokset ensisijaisessa päätepiisteessä johtuivat pääosin entsyymattisten sydäninfarktien vähenemisestä, mikä todettiin sydänentsyymien aikaisena kohoamisena PCI:n jälkeen (80 sydäninfarktissa 92:sta plaseboryhmässä vs. 47 sydäninfarktissa 56:sta eptifibatidiryhmässä). Tällaisten entsyymattisten sydäninfarktien kliininen merkitys on vielä kiistanalainen.

Samanlaiset tulokset saatiin myös kahdessa toissijaisessa päätepiisteessä arvioituna 30. päivänä: kolminkertaisissa yhdistetyissä päätepiistetapahtumissa kuolema, MI ja UTVR sekä vielä voimakkaammassa yhdistelmässä kuolema ja MI.

Eptifibatidia saaneilla potilailla päätepiistetapahtumien ilmaantuminen väheni jo hoidon aikaisessa vaiheessa. Sen jälkeen, aina yhteen vuoteen asti, saavutettu hyöty ei lisääntynyt.

#### *Verenvuotoajan piteneminen*

Eptifibatidin anto laskimoon boluksena tai infuusiona nosti vuotoajan enintään viisinkertaiseksi. Tämä nousu korjautuu nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja vuotoaika palautuu ennalleen keskimäärin 6 (2–8) tunnissa. Annettaessa ainoastaan eptifibatidia, sillä ei ole mitattavaa vaikutusta protrombiiniaikaan (PT) tai aktivoituu partialiseen tromboplastiiniaikaan (aPTT).

#### *EARLY-ACS-tutkimus*

EARLY-ACS-tutkimuksessa (varhainen glykoproteiini IIb/IIIa:n inhibiatio akuutissa koronaarisyndroomassa ilman ST-nousuja) verrattiin aikaisessa vaiheessa rutiininomaisesti annettua eptifibatidia lumeeseen (eptifibatidia voitiin käyttää viiveellä tilapäisesti katetrisaatiolaboratoriossa). Samanaikaisesti käytettiin antitromboottista lääkehoitoa (ASA, fraktioimaton hepariini, bivalirudiini, fondaparinuksi tai pienimolekyyliset hepariinit). Tutkimuksen koehenkilöt olivat potilaita, joilla oli suuri riski saada akuutti koronaarisyndrooma ilman ST-nousua.

Saatuaan tutkimuslääkettä 12–96 tunnin ajan potilaat saivat invasiivista lisähoitoa. Potilaita voitiin hoitaa lääkkeillä, edetä sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (CABG) tai suorittaa perkutaaninen koronaari-interventio (PCI). Vastoin lääkkeen hyväksytyä annostusta Euroopassa, tutkimuksessa käytettiin kaksoisbolusta tutkimuslääkkeestä (10 minuutin välein annettuna) ennen infuusiota.

Näillä optimaalisesti hoidetuilla suuren riskin NSTEMI-ACS-koehenkilöillä, joita hoidettiin invasiivisella strategialla, aikainen eptifibatidin rutiinomainen anto ei johtanut tilastollisesti merkitsevään yhdistetyn ensisijaisen päätepiistetapahtuman (kuolema, MI, RI-UR ja TBO) vähenemiseen 96 tunnin aikana verrattuna eptifibatidin viivytettyyn tilapäiseen antoon (9,3 % varhaisessa vaiheessa annettulla



eptifibatidipotilailla vs. 10,0 % potilailla, jotka saivat eptifibatidia viiveellä, todennäköisyysuhde = 0,920, 95 % luottamusväli=0,802–1,055, p=0,234).

GUSTO -luokituksen mukaan vaikea/henkeä uhkaava verenvuoto oli harvinaista ja samanlaista molemmissa hoitoryhmissä (0,8 %). GUSTO -luokituksen mukaan kohtalaista tai vaikeaa/henkeä uhkaavaa verenvuotoa oli merkitsevästi useammin aikaisessa vaiheessa annetulla eptifibatidilla (7,4 % vs. 5,0 % potilasryhmässä, joka sai eptifibatidia tilapäisesti viiveellä,  $p < 0,001$ ). Samanlaiset erot huomattiin TIMI -kriteerein määritellyssä merkittävässä verenvuodossa (118 [2,5 %] aikainen rutiiniomainen käyttö vs. 83 [1,8 %] viivästynyt tilapäinen käyttö,  $p=0,016$ ).

Tilastollisesti merkitsevää hyötyä ei osoitettu aikaisessa vaiheessa rutiininomaisesti eptifibatidihoidon saaneiden potilaiden alaryhmässä, joita hoidettiin lääkkeillä, tai lääkehoitajaksojen aikana ennen PCI:a tai CABG:a.

EARLY ACS -tutkimuksen jälkianalyysissä (post hoc -analyysi) kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämisellä ei ollut ratkaisevaa merkitystä riski-hyötysuhteeseen. Kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti, potilailla, jotka saivat pienen annoksen (1 mikrog/kg/min), oli ensisijaisen päätepisteen tapahtumia 11,9 % ja normaaliannoksen saaneilla potilailla (2 mikrog/kg/min) tapahtumia oli 11,2 % ( $p=0,81$ ). Kun eptifibatidia annettiin tilapäisesti viiveellä, tapahtumia oli 10 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 11,5 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista ( $p=0,61$ ). TIMI-luokituksen mukaan merkittäviä verenvuotoja oli 2,7 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista (1 mikrog/kg/min) ja 4,2 %:lla normaaliannoksensaaneista potilaista (2 mikrog/kg/min), kun eptifibatidia annettiin varhaisen mallin mukaisesti ( $p=0,36$ ). Tilapäisesti viiveellä annetulla eptifibatidilla oli merkittäviä tapahtumia 1,4 %:lla pienen annoksen saaneista potilaista ja 2,0 %:lla normaaliannoksen saaneista potilaista ( $p=0,54$ ) TIMI-luokituksen mukaan. GUSTO-luokituksen mukaan vaikeiden verenvuotojen määrissä ei ollut havaittavissa huomattavia eroja.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Eptifibatidin farmakokinetiikka on suoraviivainen ja riippuvainen annoksesta bolusannosalueella 90–250 mikrogrammaa/kg ja infuusionopeuksilla 0,5–3,0 mikrogrammaa/kg/min. Käytettäessä infuusiota 2,0 mikrogrammaa/kg/min keskimääräinen vakaan tilan plasmapitoisuus eptifibatidille on 1,5–2,2 mikrogrammaa/ml potilailla, joilla on sepelvaltimotauti. Nämä plasmapitoisuudet saavutetaan nopeasti, kun infuusiota edeltää bolusinjektio 180 mikrogrammaa/kg. Plasman proteiineihin sitoutuvan eptifibatidin määrä on noin 25 %. Samassa populaatiossa eliminaation puoliaika plasmassa on noin 2,5 tuntia, plasman puhdistuma 55–80 ml/kg/tunti ja jakautumistilavuus noin 185–260 ml/kg.

Terveillä vapaaehtoisilla munuaispuhdistuma vastaa noin 50 %:a kokonaispuhdistumasta. Noin 50 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 50$  ml/min) eptifibatidin puhdistuma vähenee noin 50 %:lla ja steady-state-pitoisuus plasmassa nousee noin kaksinkertaiseksi.

Varsinaisia farmakokineettisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut merkkejä farmakokineettisistä interaktioista eptifibatidin ja seuraavien samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden välillä: amlodipiini, atenololi, atropiini, kaptopriili, kefatsoliini, diatsepaami, digoksiini, diltiatseemi, difenhydramiini, enalapriili, fentanyl, furosemiidi, hepariini, lidokaiini, lisinopriili, metoprololi, midatsolaami, morfiini, nitraatit, nifedipiini ja varfariini.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eptifibatidilla tehtyjä toksikologisia tutkimuksia olivat kerta-annostutkimukset ja toistuvien annosten tutkimukset rotalla, kaniineilla ja apinoilla, lisääntymistutkimukset rotalla ja kaniineilla, geneettistä toksisuutta selvittävät *in vitro* ja *in vivo* tutkimukset sekä ärsyttävyyttä, herkistävyyttä ja antigeenisuutta selvittävät tutkimukset. Tämänkaltaisen farmakologisen profiilin omaavalle aineelle odottamattomia toksisia vaikutuksia ei havaittu. Löydökset olivat ennustettavissa kliinisen

kokemuksen perusteella. Verenvuoto oli pääasiallinen haittavaikutus. Genotoksisia vaikutuksia ei eptifibatidilla todettu.

Teratogeenisuutta on tutkittu tiineillä rotilla antamalla eptifibatidia jatkuvana infuusiona laskimoon päivittäin jopa 72 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden) ja tiineillä kaniineilla vuorokautisen kokonaisannoksen ollessa jopa 36 mg/kg/vrk (noin 4 kertaa suositeltu suurin päivittäinen hoitoannos laskettuna ihon pinta-alaa kohden). Näissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä eptifibatidin toksisista vaikutuksista hedelmällisyyteen eikä sikiön kehitykseen. Eläimillä suoritettuja lisääntymistutkimuksia, joissa eptifibatidilla olisi samanlainen farmakologinen vaikutus kuin ihmisellä, ei ole tehty. Niin muodoin näiden tutkimusten perusteella ei voida arvioida eptifibatidin toksisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 4.6).

Eptifibatidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

INTEGRILINiä ei tule sekoittaa furosemidin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, INTEGRILINiä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Yksi 10 ml:n injektiopullo tyyppi I lasia, suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity puristetulla alumiinisinetillä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Fysikaaliset ja kemialliset yhteensopimattomuuskokeet osoittavat, että INTEGRILINiä voidaan antaa käyttäen samaa laskimolinjaa atropiinisulfaatin, dobutamidin, hepariinin, lidokaiinin, meperidiinin, metoprololin, midatsolaamin, morfiinin, nitroglyseriinin, kudospasminogeeniaktivaattorin tai verapamiilin kanssa. INTEGRILIN voidaan sekoittaa 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteeseen sekä 50 mg/ml glukoosi-Normosol R -liuokseen, joko kaliumkloridin kanssa tai ilman. Katso Normosol R-liuoksen valmisteyhteenvedosta liuoksen yksityiskohtainen koostumus.

Injektiopullon sisältöä on tarkasteltava ennen käyttöä. Älä käytä pulloa, mikäli partikkeleita tai värjäytymistä on havaittavissa. INTEGRILIN-liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei ole tarpeen. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste hävitetään.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/99/109/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.07.1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.07.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite Euroopan talousalueella

Glaxo Operations UK Ltd.  
(Trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham  
DL12 8DT  
Iso-Britannia

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on oltava kyseisen erän vapauttamisesta vastuussa olevan valmistajan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos  
eptifibatidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 0,75 mg eptifibatidia.

Yksi 100 ml:n infuusiopullo sisältää 75 mg eptifibatidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia (ks. lisätieto pakkausselosteesta)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos

1 100 ml:n infuusiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Infuusiopullon sisältö tarkastettava. Partikkeleita sisältävää tai värjäätynyttä liuosta ei tule käyttää.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt aine hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/109/001

**13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:  
ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos  
eptifibatidi

Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 100 ml:n infuusiopullo

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INTEGRILIN 2 mg/ml injektioneste, liuos  
eptifibatidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 2 mg eptifibatidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg eptifibatidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia (ks. lisätieto pakkausselosteesta)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

1 10 ml:n injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Injektiopullon sisältö tarkastettava. Partikkeleita sisältävää tai värjäätynyttä liuosta ei tule käyttää.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt aine hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/109/002

**13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:  
NIMILIPPU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

INTEGRILIN 2 mg/ml injektioneste, liuos  
eptifibatidi

Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 10 ml:n injektiopullo

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Integrilin 0,75 mg/ml infuusioneste, liuos** eptifibatidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. K. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Integrilin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Integriliniä annetaan sinulle
3. Miten Integriliniä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Integrilinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Integrilin on ja mihin sitä käytetään**

Integrilin on verihituleiden aggregaatiota estävä aine, ts. se auttaa estämään veren hyytymistä.

Sitä käytetään aikuisilla, joilla ilmenee vakava sydämen sepelvaltimoverenkierron toiminnanvajausta määriteltynä itsestään äskettäin alkaneena rintakipuna, johon liittyy sydänfilmin (EKG) poikkeavuuksia tai biologisia muutoksia. Se annetaan tavallisesti aspiriinin ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Integriliniä annetaan sinulle**

##### **Integriliniä ei saa antaa sinulle:**

- jos olet allerginen eptifibatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut äskettäin verenvuoto mahassa, suolistossa, virtsarakossa tai muissa elimissä, esim. jos olet nähnyt epänormaalia verta ulosteessasi tai virtsassasi (lukuun ottamatta kuukautisvuotoa) viimeisten 30 päivän aikana.
- jos sinulla on ollut halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai jokin verenvuodon aiheuttama halvaus (varmista myös, että lääkärisi on tietoinen, jos olet aiemmin saanut halvauskohtauksen).
- jos sinulla on ollut aivokasvain tai tila, joka vaikuttaa aivojen ympärillä oleviin verisuoniin.
- jos olet kokenut suurehkon leikkauksen tai vaikean vamman viimeisten 6 viikon aikana.
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia.
- jos sinulla on tai on ollut vaikeuksia veren hyytymisessä tai alhainen verihituleiden määrä.
- jos sinulla on tai on ollut selvästi kohonnut verenpaine.
- jos sinulla on tai on ollut vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö.
- jos sinua on hoidettu jollain toisella Integrilinin tyyppisellä lääkkeellä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin edellä luetelluista. Jos sinulla on kysyttävää, kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaala-apteekista tai sairaanhoitajalta.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

- Integriliniä suositellaan käytettävän vain aikuisille potilaille sairaalassa sydänvalvontayksiköissä.
- Integrilin ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille potilaille.

- Ennen Integrilin -hoitoa ja sen aikana sinulle tehdään verikokeita odottamattomien verenvuotojen mahdollisuuden vähentämiseksi.
- Integrilinin käytön aikana sinua tarkkaillaan huolellisesti epätavallisten tai odottamattomien verenvuotojen varalta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Integrilin**

Jotta välttyttäisiin lääkkeiden mahdollisilta yhteisvaikutuksilta, kerro lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet, erityisesti:

- verenohennuslääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit) tai
- verihiutaleiden yhteen kiinnittymistä estävät lääkkeet, kuten varfariini, dipyridamoli, tiklopidiini, aspiriini (lukuun ottamatta niitä, jotka sinulle ehkä annetaan Integrilin-hoidon osana).

### **Raskaus ja imetys**

Integrilinin käyttöä ei tavallisesti suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkärisi harkitsee lääkityksen hyödyn sinulle ja mahdollisen riskin lapsellesi, jos Integriliniä annetaan sinulle raskauden aikana.

Jos imetat, imetys on keskeytettävä hoitojakson ajaksi.

### **Integrilin sisältää natriumia**

- Tämä lääkevalmiste sisältää 161 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) yhtä 100 ml ruiskua kohti. Tämä vastaa 8.1 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

## **3. Miten Integriliniä käytetään**

Integrilin annetaan yhtenä pistoksena suoraan laskimoon ja sen jälkeen infuusiona (tiputuksena). Tarvittava annos määritetään painosi mukaan. Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg annettuna nopeana ruiskeena laskimoon. Sen jälkeen lääkettä annetaan infuusiona (tiputuksena) 2 mikrogrammaa/kg/ minuutti enintään 72 tunnin ajan. Munuaisten vajaatoimintapotilailla infuusioon käytettävä annos saatetaan laskea tasolle 1 mikrog/kg/minuutti.

Jos perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) suoritetaan Integrilin-hoidon aikana, laskimotiputusta voidaan jatkaa enintään 96 tuntiin asti.

Sinulle pitää antaa myös aspiriinia ja hepariinia (jollei tähän ole kohdallasi erityistä vasta-aihetta).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

### Hyvin yleiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä.*

- vähäistä tai runsasta verenvuotoa (esim. verta virtsassa, ulosteissa tai oksennuksessa tai verenvuotoa kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä).
- anemia (veren punasolujen vähyys).

### Yleiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä.*

- laskimotulehdus.



### Melko harvinaiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 100:sta.*

- verihiutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- aivoihin kiertävän veren määrän väheneminen.

### Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10000:sta.*

- vakava verenvuoto (esim. sisäinen verenvuoto vatsassa, aivoissa ja keuhkoissa).
- kuolemaan johtavaa verenvuotoa.
- vaikea verihiutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- ihottuma (kuten nokkosrokko).
- äkillinen, vaikea allerginen reaktio.

Jos havaitset mitä tahansa merkkejä verenvuodosta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle. Hyvin harvoin verenvuoto on ollut vakavaa, jopa kuolemaan johtavaa. Jotta voidaan estää tämän tapahtuminen, terveydenhoitohenkilökunta tekee sinulle verikokeita ja seuraa vointiasi tarkasti.

Jos saat vakavan yliherkkyysoireen tai nokkosrokkoa, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle.

Muut vaikutukset, joita tämän tyyppisiä lääkkeitä saavilla potilailla saattaa esiintyä, ovat sellaisia, jotka liittyvät hoidettavaan sairauteen, kuten nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke, alhainen verenpaine, sokki tai sydänpysähdys.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Integrilinin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja infuusiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä infuusiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Integrilin-liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei kuitenkaan ole tarpeen.

Infuusiopullon sisältöä pitää tarkastella ennen käyttöä.

Älä käytä Integriliniä, jos havaitset liuoksessa partikkeleita tai värjäytymistä.

Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä sairaala-apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Integrilin sisältää**

- Vaikuttava aine on eptifibatidi. Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 0,75 mg eptifibatidia. Yksi 100 millilitran infuusiopullo sisältää 75 mg eptifibatidia.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Integrilinin kuvaus ja pakkauskoko**

Integrilin infuusioneste: 100 ml infuusiopullo, yksittäispakkauksessa.

Kirkas, väritön neste on 100 ml lasisessa infuusiopullossa, joka on suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity puristetulla alumiinisinetillä

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Glaxo Operations UK Ltd.  
(Trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham  
DL12 8DT  
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 2 22 00 11 11  
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 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: +34 900 202 700  
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) Ltd  
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.: +36-1-2255300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta Limited  
Tel: +356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: +31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: +47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: +43(0) 1 970 750  
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) SRL  
Tel: +40 21 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)4 59 21 81 11

**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  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: +358 10 30 30 30

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Integrilin 2 mg/ml injektioneste, liuos** eptifibatidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Integrilin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Integriliniä annetaan sinulle
3. Miten Integriliniä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Integrilinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Integrilin on ja mihin sitä käytetään**

Integrilin on verihiutaleiden aggregaatiota estävä aine, ts. se auttaa estämään veren hyytymistä.

Sitä käytetään aikuisilla, joilla ilmenee vakava sydämen sepelvaltimoverenkierron toiminnanvajaumus määriteltynä itsestään äskettäin alkaneena rintakipuna, johon liittyy sydänfilmin (EKG) poikkeavuuksia tai biologisia muutoksia. Se annetaan tavallisesti aspiriinin ja fraktioimattoman hepariinin kanssa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Integriliniä annetaan sinulle**

##### **Integriliniä ei saa antaa sinulle:**

- jos olet allerginen eptifibatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut äskettäin verenvuoto mahassa, suolistossa, virtsarakossa tai muissa elimissä, esim. jos olet nähnyt epänormaalia verta ulosteessasi tai virtsassasi (lukuun ottamatta kuukautisvuotoa) viimeisten 30 päivän aikana.
- jos sinulla on ollut halvauskohtaus viimeisten 30 päivän aikana tai jokin verenvuodon aiheuttama halvaus (varmista myös, että lääkärisi on tietoinen, jos olet aiemmin saanut halvauskohtauksen).
- jos sinulla on ollut aivokasvain tai tila, joka vaikuttaa aivojen ympärillä oleviin verisuoniin.
- jos olet kokenut suurehkon leikkauksen tai vaikean vamman viimeisten 6 viikon aikana.
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia.
- jos sinulla on tai on ollut vaikeuksia veren hyytymisessä tai alhainen verihiutaleiden määrä.
- jos sinulla on tai on ollut selvästi kohonnut verenpaine.
- jos sinulla on tai on ollut vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö.
- jos sinua on hoidettu jollain toisella Integrilinin tyyppisellä lääkkeellä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin edellä luetelluista. Jos sinulla on kysyttävää, kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaala-apteekista tai sairaanhoitajalta.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

- Integriliniä suositellaan käytettävän vain aikuisille potilaille sairaalassa sydänvalvontayksiköissä.

- Integrilin ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille potilaille.
- Ennen Integrilin-hoitoa ja sen aikana sinulle tehdään verikokeita odottamattomien verenvuotojen mahdollisuuden vähentämiseksi.
- Integrilinin käytön aikana sinua tarkkaillaan huolellisesti epätavallisten tai odottamattomien verenvuotojen varalta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Integrilin**

Jotta välttyttäisiin lääkkeiden mahdollisilta yhteisvaikutuksilta, kerro lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet, erityisesti:

- verenohennuslääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit) tai
- verihiutaleiden yhteen kiinnittymistä estävät lääkkeet, kuten varfariini, dipyridamoli, tiklopidiini, aspiriini (lukuun ottamatta niitä, jotka sinulle ehkä annetaan Integrilin-hoidon osana).

### **Raskaus ja imetys**

Integrilinin käyttöä ei tavallisesti suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkärisi harkitsee lääkityksen hyödyn sinulle ja mahdollisen riskin lapsellesi, jos Integriliniä annetaan sinulle raskauden aikana.

Jos imetat, imetys on keskeytettävä hoitojakson ajaksi.

### **Integrilin sisältää natriumia**

- Tämä lääkevalmiste sisältää 13.8 mg natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) yhtä 10 ml ruiskua kohti. Tämä vastaa 0.69 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

## **3. Miten Integriliniä käytetään**

Integrilin annetaan yhtenä pistoksena suoraan laskimoon ja sen jälkeen infuusiona (tiputuksena). Tarvittava annos määritetään painosi mukaan. Suositeltu annos on 180 mikrogrammaa/kg annettuna nopeana ruiskeena laskimoon. Sen jälkeen lääkettä annetaan infuusiona (tiputuksena) 2 mikrogrammaa/kg/minuutti enintään 72 tunnin ajan. Munuaisten vajaatoimintapotilaille infuusioon käytettävä annos saatetaan laskea tasolle 1 mikrog/kg/minuutti.

Jos perkutaaninen koronaaritoimenpide (PCI) suoritetaan Integrilin-hoidon aikana, laskimotiputusta voidaan jatkaa enintään 96 tuntiin asti.

Sinulle pitää antaa myös aspiriinia ja hepariinia (jollei tähän ole kohdallasi erityistä vasta-aihetta).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

### Hyvin yleiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä.*

- vähäistä tai runsasta verenvuotoa (esim. verta virtsassa, ulosteissa tai oksennuksessa tai verenvuotoa kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä).
- anemia (veren punasolujen vähyys).

### Yleiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä.*

- laskimotulehdus.

### Melko harvinaiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 100:sta.*

- verihiutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- aivoihin kiertävän veren määrän väheneminen.

### Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

*Näitä voi esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10000:sta*

- vakava verenvuoto (esim. sisäinen verenvuoto vatsassa, aivoissa ja keuhkoissa).
- kuolemaan johtavaa verenvuotoa.
- vaikea verihiutaleiden väheneminen (veren hyytymiseen tarvittavia verisoluja).
- ihottuma (kuten nokkosrokko).
- äkkinäinen, vaikea allerginen reaktio.

Jos havaitset mitä tahansa merkkejä verenvuodosta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle. Hyvin harvoin verenvuoto on ollut vakavaa, jopa kuolemaan johtavaa. Jotta voidaan estää tämän tapahtuminen, terveydenhoitohenkilökunta tekee sinulle verikokeita ja seuraa vointiasi tarkasti.

Jos saat vakavan yliherkkyysoireen tai nokkosrokkoa, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaala-apteekkiin tai sairaanhoitajalle.

Muut vaikutukset, joita tämän tyyppisiä lääkkeitä saavilla potilailla saattaa esiintyä, ovat sellaisia, jotka liittyvät hoidettavaan sairauteen, kuten nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke, alhainen verenpaine, sokki tai sydänpysähdys.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liiitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Integrilinin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullossa olevan viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Integrilin-liuoksen suojaaminen valolta antamisen aikana ei kuitenkaan ole tarpeen.

Injektiopullon sisältöä tulee tarkastella ennen käyttöä.

Älä käytä Integriliniä, jos havaitset liuoksessa partikkeleita tai värjäytymistä.

Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä sairaala-apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Integrilin sisältää**

- Vaikuttava aine on eptifibatidi. Yksi millilitra injektionestettä sisältää 2 mg eptifibatidia. Yksi 10 millilitran injektioampulli sisältää 20 mg eptifibatidia.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**Integrilinin kuvaus ja pakkauskoko**

Integrilin injektioneste: 10 ml injektioampulli, yksittäispakkauksessa.

Kirkas, väritön neste on 10 ml lasisessa injektioampullissa, joka on suljettu butyylikumitulpalla ja sinetöity puristetulla alumiinisinetillä.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Glaxo Operations UK Ltd.  
(Trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham  
DL12 8DT  
Iso-Britannia

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



Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 2 22 00 11 11  
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 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
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) Ltd  
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.: +36-1-2255300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta Limited  
Tel: +356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: +47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: +43 (0) 1 970 750  
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) SRL  
Tel: +40 21 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)4 59 21 81 11

**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  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: +358 10 30 30 30

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/> .