

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml oplossing voor infusie bevat 0,75 mg eptifibatide.

Een infusieflacon met 100 ml oplossing voor infusie bevat 75 mg eptifibatide.

### Hulpstof met bekend effect

Bevat 161 mg natrium per infusieflacon van 100 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

INTEGRILIN is bedoeld voor gebruik met acetylsalicylzuur en ongefractioneerde heparine.

INTEGRILIN is geïndiceerd voor de preventie van een vroegtijdig myocardinfarct bij volwassenen met instabiele angina pectoris of een niet-Q-golf-myocardinfarct met de laatste aanval van pijn op de borst binnen de 24 uur en met electrocardiogram (ECG)-veranderingen en/of verhoogde hartzymen.

Patiënten die waarschijnlijk het meeste baat zullen hebben bij een behandeling met INTEGRILIN zijn degenen met een hoog risico op een myocardinfarct binnen de eerste 3-4 dagen na het begin van acute angina-pectorissymptomen zoals bijvoorbeeld de patiënten die waarschijnlijk een vroegtijdige PTCA (Percutane Transluminale Coronaire Angioplastiek) zullen ondergaan (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dit product is uitsluitend bedoeld voor gebruik in het ziekenhuis. Het moet worden toegediend door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van acute coronaire syndromen.

INTEGRILIN oplossing voor infusie moet worden gebruikt in combinatie met INTEGRILIN oplossing voor injectie.

Gelijktijdig gebruik van heparine wordt aanbevolen tenzij dit is gecontra-indiceerd voor redenen zoals een voorgeschiedenis van trombocytopenie geassocieerd met het gebruik van heparine (zie rubriek 4.4 Heparinetoediening). INTEGRILIN is ook bedoeld voor gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur, omdat dit onderdeel is van de standaardbehandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom, tenzij het gebruik hiervan is gecontra-indiceerd.

### Dosering

*Volwassenen (≥ 18 jaar) met instabiele angina pectoris (IAP) of een niet-Q-golf-myocardinfarct (NQMI)*

De aanbevolen dosis is een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg, die zo snel mogelijk na diagnose toegediend wordt, gevolgd door een continue infusie van 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur, tot de start van een arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG) of tot ontslag uit het ziekenhuis (afhankelijk van hetgeen het eerst plaatsvindt). Zet de infusie voort gedurende 20-24 uur post-PCI met een totale maximale therapieduur van 96 uur als een percutane coronaire ingreep (PCI) wordt uitgevoerd gedurende de therapie met eptifibatide.

#### *Noodoperatie of minder dringende operatie*

Stop de infusie onmiddellijk als de patiënt een noodoperatie of een urgente hartoperatie moet ondergaan gedurende de therapie met eptifibatide. Als de patiënt een minder dringende operatie moet ondergaan, stop de infusie van eptifibatide dan op een geschikt moment zodat de trombocytenfunctie kan normaliseren.

#### *Leverinsufficiëntie*

De ervaring met patiënten met leverinsufficiëntie is zeer beperkt. Wees voorzichtig bij de toediening aan patiënten met leverinsufficiëntie bij wie de coagulatie zou kunnen worden beïnvloed (zie rubriek 4.3, protrombinetijd). Eptifibatide is gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch significante leverinsufficiëntie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 30$  maar  $< 50$  ml/min), dient een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg te worden toegediend, gevolgd door een continue infusiedosering van 1,0 microgram/kg/min gedurende de behandeling. Deze aanbeveling is gebaseerd op de farmacodynamische en farmacokinetische gegevens. De beschikbare klinische gegevens kunnen echter niet bevestigen dat deze dosisaanpassing resulteert in een blijvend voordeel (zie rubriek 5.1). Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrie patiënten*

Het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen, vanwege een gebrek aan gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

INTEGRILIN mag niet worden gebruikt om patiënten te behandelen met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- aanwijzingen voor gastro-intestinale bloeding, hevige urogenitale bloeding of andere actieve abnormale bloedingen tijdens de 30 dagen die aan de behandeling voorafgaan
- voorgeschiedenis van beroerte tijdens de afgelopen 30 dagen of voorgeschiedenis van hemorragische beroerte
- bekende voorgeschiedenis van intracraniale ziekte (neoplasma, arterioveneuze misvorming, aneurysma)
- ingrijpende chirurgische ingreep of ernstige traumata tijdens de afgelopen 6 weken
- voorgeschiedenis van hemorragische diathese
- trombocytopenie ( $< 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup>)
- protrombinetijd  $> 1,2$  keer controle, of Internationale Genormaliseerde Ratio (INR)  $\geq 2,0$
- ernstige hypertensie (systolische bloeddruk  $> 200$  mm Hg of diastolische bloeddruk  $> 110$  mm Hg tijdens anti-hypertensieve therapie)
- ernstig nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) of afhankelijkheid van nierdialyse
- klinisch significante leverinsufficiëntie
- gelijktijdige of geplande toediening van een andere parenterale glycoproteïne (GP) IIb/IIIa-remmer

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Bloeding*

INTEGRILIN is een antitrombotisch middel dat de trombocytenaggregatie remt; daarom moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op aanwijzingen voor een bloeding tijdens de behandeling

(zie rubriek 4.8). Vrouwen, bejaarden, patiënten met een laag lichaamsgewicht of met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 maar < 50 ml/min) kunnen een verhoogd risico op een bloeding lopen. Controleer deze patiënten nauwgezet op bloedingen.

Ook bij patiënten die INTEGRILIN vroegtijdig toegediend krijgen (bijvoorbeeld bij diagnose), kan een verhoogd risico op een bloeding worden waargenomen vergeleken met toediening direct voor PCI, zoals in het Early ACS-onderzoek werd waargenomen. In tegenstelling tot de geregistreerde Europese dosering kregen alle deelnemers aan dit onderzoek een dubbele bolusdosering toegediend voor de infusie (zie rubriek 5.1).

Een bloeding treedt het frequentst op rond de arteriële insertieplaats bij patiënten die een percutane arteriële ingreep ondergaan. Alle potentiële bloedingsplaatsen (bijv. katheterinsertieplaatsen; arteriële, veneuze of naaldpunctieplaatsen; snijwonden; de tractus digestivus en urogenitalis) moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Het centraal en perifeer zenuwstelsel en de retroperitoneale regio zijn andere potentiële bloedingsplaatsen die ook zorgvuldig gecontroleerd moeten worden.

Omdat INTEGRILIN de trombocytenuitstroom remt, is voorzichtigheid geboden als het wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die invloed hebben op de hemostase, inclusief ticlopidine, clopidogrel, trombolitica, orale anticoagulantia, dextranoplossingen, adenosine, sulfapyrazone, prostacycline, niet-steroidale anti-inflammatoire middelen of dipyridamol (zie rubriek 4.5).

Er is geen ervaring met INTEGRILIN en heparines met een laag moleculair gewicht.

Er is beperkte therapeutische ervaring met INTEGRILIN bij patiënten voor wie trombolytische therapie gewoonlijk is geïndiceerd (bijv. acuut transmuraal myocardinfarct met nieuwe pathologische Q-golven of een verhoogd ST-interval of een linkerbundeltakblokkade in het ECG). Het gebruik van INTEGRILIN wordt daarom niet aanbevolen in deze situaties (zie rubriek 4.5).

INTEGRILIN-infusie moet onmiddellijk gestopt worden als er zich situaties voordoen die trombolytische therapie vereisen of als de patiënt een urgente CABG-operatie moet ondergaan of een intra-aortische ballonpomp nodig heeft.

Als er een ernstige bloeding optreedt die niet met druk onder controle kan worden gebracht, moet de INTEGRILIN-infusie onmiddellijk worden gestopt evenals alle ongefractioneerde heparine die tegelijkertijd wordt toegediend.

#### *Arteriële ingrepen*

Tijdens de behandeling met eptifibatide treedt er een significante stijging van bloedingsgevallen op, in het bijzonder in het gebied van de arteria femoralis, waar de katheter ingebracht wordt. Zorg ervoor dat alleen de voorwand van de arteria femoralis geprikt wordt. Arteriële inbrengulzen kunnen verwijderd worden als de coagulatie genormaliseerd is (bijvoorbeeld wanneer de geactiveerde stollingstijd (ACT) minder dan 180 seconden bedraagt (doorgaans 2-6 uur na stopzetten van heparinetoediening)). Na verwijdering van de inbrenghuls moet een zorgvuldige hemostase bewerkstelligd worden onder strikte observatie.

#### *Trombocytopenie en immunogeniciteit gerelateerd aan GP IIb-/IIIa-remmers*

INTEGRILIN remt de trombocytenuitstroom, maar lijkt de levensvatbaarheid van de trombocyten niet te beïnvloeden. Klinische onderzoeken hebben uitgewezen dat de incidentie van trombocytopenie laag was en vergelijkbaar was bij patiënten die behandeld werden met eptifibatide of placebo. Trombocytopenie, waaronder acute ernstige trombocytopenie, werd waargenomen bij postmarketing toediening van eptifibatide (zie rubriek 4.8).

Het mechanisme waarmee eptifibatide trombocytopenie kan versterken, immuun- en/of niet-immuungemedieerd, wordt nog niet volledig begrepen. De behandeling met eptifibatide wordt echter in verband gebracht met antilichamen die GPIIb/IIIa herkennen die wordt bezet door eptifibatide, wat een immuungemedieerd mechanisme suggereert. Trombocytopenie die voorkomt na de eerste

blootstelling aan een GPIIb/IIIa-remmer kan worden verklaard uit het feit dat antilichamen van nature bij sommige normale individuen aanwezig zijn.

Aangezien zowel herhaalde blootstelling aan elk GP IIb/IIIa-ligand-mimetisch middel (zoals abciximab of eptifibatide) als een eerste blootstelling aan een GP IIb/IIIa-remmer in verband kan worden gebracht met immuungemedieerde trombocytopenische reacties, moet de patiënt gecontroleerd worden. Dat wil zeggen: het aantal bloedplaatjes moet worden bepaald vóór de behandeling, binnen 6 uur na toediening en ten minste eenmaal daags daarna gedurende de behandeling en onmiddellijk bij waarneming van klinische verschijnselen van een onverwachte bloedingsneiging.

Als vastgesteld is dat het aantal trombocyten tot  $< 100.000/\text{mm}^3$  gedaald is of als een acute ernstige trombocytopenie wordt waargenomen, moet staken van de toediening van elk geneesmiddel dat bekende of vermoede trombocytopenie effecten heeft, waaronder eptifibatide, heparine en clopidogrel, onmiddellijk worden overwogen. De beslissing om trombocytentransfusie toe te passen, moet gebaseerd zijn op een klinisch oordeel voor elke patiënt afzonderlijk.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van INTEGRILIN bij patiënten die eerder een immuungemedieerde trombocytopenie hebben gekregen door andere parenteraal toegediende GP IIb/IIIa-remmers. Er wordt dan ook niet aanbevolen eptifibatide toe te dienen aan patiënten die eerder een immuungemedieerde trombocytopenie met GP IIb/IIIa-remmers, waaronder eptifibatide, hebben ervaren.

#### *Heparinetoediening*

Toediening van heparine wordt aanbevolen tenzij er een contra-indicatie (zoals een voorgeschiedenis van trombocytopenie geassocieerd met het gebruik van heparine) is.

IAP/NQMI: voor een patiënt die  $\geq 70$  kg weegt, wordt aanbevolen een bolusdosis van 5.000 eenheden toe te dienen, gevolgd door een constante intraveneuze infusie van 1.000 eenheden/uur. Als de patiënt  $< 70$  kg weegt, wordt een bolusdosis van 60 eenheden/kg aanbevolen, gevolgd door een infusie van 12 eenheden/kg/uur. De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) moet gecontroleerd worden om een waarde tussen de 50 en 70 seconden te handhaven; boven 70 seconden kan het risico op bloeding verhoogd zijn.

Als een PCI moet worden uitgevoerd bij het bepalen van IAP/NQMI, controleer dan de geactiveerde stollingstijd (ACT) om een waarde van 300-350 seconden te handhaven. Stop de heparinetoediening als de ACT meer dan 300 seconden bedraagt en dien geen heparine toe zolang de ACT niet minder dan 300 seconden bedraagt.

#### *Controle van laboratoriumwaarden*

Voor de infusie van INTEGRILIN worden de volgende laboratoriumtesten aanbevolen om voorafbestaande hemostatische afwijkingen te identificeren: protrombinetijd (PT) en aPTT, serumcreatinine, trombocytentelling, hemoglobine- en hematocrietwaarden. Hemoglobine, hematocriet en trombocytentelling moeten tevens gecontroleerd worden binnen 6 uur na het opstarten van de behandeling en ten minste een keer per dag daarna gedurende de behandeling (of vaker als een scherpe daling aangetoond wordt). Als de trombocytentelling onder  $100.000/\text{mm}^3$  daalt, dienen andere trombocytentellingen uitgevoerd te worden om pseudotrombocytopenie uit te sluiten. Stop de toediening van ongefractioneerde heparine. Meet ook de ACT bij patiënten die een PCI ondergaan.

#### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat 161 mg natrium per infusieflacon van 100 ml, overeenkomend met 8,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### *Warfarine en dipyridamol*

INTEGRILIN leek het risico op ernstige en lichte bloedingen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van warfarine en dipyridamol niet te verhogen. Patiënten die met INTEGRILIN behandeld werden en een protrombinetijd (PT) > 14,5 seconden hadden en tegelijkertijd warfarine kregen, leken geen verhoogd risico op een bloeding te lopen.

#### *INTEGRILIN en trombolytische farmaca*

De gegevens over het gebruik van INTEGRILIN bij patiënten die trombolytische farmaca toegediend krijgen, zijn beperkt. Er was geen eenduidig bewijs dat eptifibatide het risico op ernstige en lichte bloedingen geassocieerd met wefselplasminogeenactivator verhoogt, noch in een PCI-onderzoek, noch in een acuut-myocardinfarctonderzoek. Uit een acuut-myocardinfarctonderzoek bleek dat eptifibatide het risico op een bloeding verhoogt als het toegediend wordt met streptokinase. In een onderzoek bij acuut myocardinfarct met ST-elevatie was in vergelijking met de combinatie van placebo en eptifibatide het risico op zowel ernstige als lichte bloedingen significant verhoogd door de combinatie van een verminderde dosis tenecteplase en eptifibatide.

In een acuut-myocardinfarctonderzoek met 181 patiënten werd eptifibatide (in doseringen van een bolusinjectie van maximaal 180 microgram/kg, gevolgd door een infusie van maximaal 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur) tegelijkertijd toegediend met streptokinase (1,5 miljoen eenheden in 60 minuten). Bij de hoogste infusiesnelheden die onderzocht werden (1,3 microgram/kg/min en 2,0 microgram/kg/min), werd eptifibatide in verband gebracht met een verhoogd optreden van bloedingen en transfusies in vergelijking met wanneer streptokinase alleen werd toegediend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van eptifibatide bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. INTEGRILIN dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of eptifibatide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het wordt aanbevolen de borstvoeding te onderbreken gedurende de behandelingsperiode.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing, aangezien INTEGRILIN alleen is bedoeld voor gebruik bij patiënten die in het ziekenhuis opgenomen zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meeste bijwerkingen die de met eptifibatide behandelde patiënten ondervonden, waren doorgaans gerelateerd aan bloedingen of aan cardiovasculaire gebeurtenissen die regelmatig optreden in deze patiëntenpopulatie.

##### Klinisch onderzoek

De database gebruikt om de bijwerkingenfrequentie vast te stellen omvat twee fase III klinische onderzoeken (PURSUIT en ESPRIT). Deze onderzoeken worden hieronder kort beschreven.

PURSUIT: een gerandomiseerde, dubbelblinde evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van INTEGRILIN versus placebo voor het verminderen van de mortaliteit en het opnieuw optreden van myocardinfarct bij patiënten met instabiele angina pectoris of een niet-Q-golf-myocardinfarct.

ESPRIT: een dubbelblind, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de veiligheid en werkzaamheid van behandeling met eptifibatide te evalueren bij patiënten van wie bekend was dat ze een niet-spoedeisende percutane coronaire ingreep (PCI) met stentplaatsing moesten ondergaan.

In PURSUIT werd het optreden van bloedingen en niet-bloedingen verzameld na ziekenhuisontslag tot het bezoek 30 dagen na ziekenhuisontslag. In ESPRIT werd binnen 48 uur het optreden van bloedingen gemeld en op dag 30 het optreden van niet-bloedingen. Terwijl Trombolyse bij Myocardinfarct (TIMI) bloedingscriteria werden gebruikt om de incidentie van ernstige en lichte bloedingen in zowel het PURSUIT- als het ESPRIT-onderzoek te categoriseren, werden de PURSUIT-gegevens verzameld binnen 30 dagen terwijl de ESPRIT-gegevens werden gelimiteerd tot de voorvallen binnen 48 uur of tot ontslag, afhankelijk van hetgeen het eerst plaatsvond.

Bijwerkingen zijn beschreven per orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Dit zijn de gerapporteerde absolute frequenties zonder rekening te houden met het placebo-effect. Indien gegevens uit zowel PURSUIT als ESPRIT aanwezig waren, werd voor een betreffende bijwerking de hoogst gemelde incidentie uit deze studies gebruikt om de bijwerkingenfrequentie vast te stellen.

De causaliteit is niet voor alle bijwerkingen vastgesteld.

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Bloeding (ernstige en lichte bloeding inclusief arteria femoralis insertieplaats, CABG-gerelateerd, gastro-intestinaal, urogenitaal, retroperitoneaal, intracraniaal, hematemesis, hematurie, oraal/orofaryngeaal, verlaagd hemoglobine/hematocriet en andere)
Soms	Trombocytopenie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms	Cerebrale ischemie
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Hartstilstand, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypotensie, shock, flebitis

Hartstilstand, congestief hartfalen, atriumfibrilleren, hypotensie en shock zijn vaak gemelde bijwerkingen in het PURSUIT-onderzoek. Dit zijn bijwerkingen gerelateerd aan de onderliggende ziekte.

Toediening van eptifibatide wordt geassocieerd met een toename van ernstige en lichte bloedingen zoals geclassificeerd volgens de criteria van de TIMI-studiegroep. Bij de aanbevolen therapeutische dosis, zoals toegediend in het PURSUIT-onderzoek, waarbij bijna 11.000 patiënten betrokken waren, was een bloeding de meest optredende complicatie gedurende de behandeling met eptifibatide. De meest algemene bloedingscomplicaties traden op bij invasieve cardiale procedures (verband houdend met arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG) of met een arteria femoralis insertieplaats).

Lichte bloeding werd in het PURSUIT-onderzoek gedefinieerd als spontane ernstige hematurie, spontane hematemesis, waargenomen bloedverlies met een hemoglobineverlaging van meer dan 3 g/dl

of met een hemoglobineverlaging van meer dan 4 g/dl bij afwezigheid van een waargenomen bloedingsplaats. Gedurende de behandeling met INTEGRILIN in dit onderzoek, was een lichte bloeding een zeer vaak voorkomende complicatie (> 1/10, of 13,1% voor INTEGRILIN versus 7,6% voor placebo). Bloedingen kwamen vaker voor bij patiënten, die tegelijkertijd heparine kregen toegediend, wanneer de ACT meer dan 350 seconden bedroeg terwijl ze een PCI ondergingen, (zie rubriek 4.4, Heparinetoediening).

Een ernstige bloeding werd in het PURSUIT-onderzoek gedefinieerd als een intracraniale hemorragie of als een daling van de hemoglobineconcentraties met meer dan 5 g/dl. Ernstige bloeding kwam eveneens zeer vaak voor en werd in het PURSUIT-onderzoek vaker gemeld met INTEGRILIN dan met placebo (> 1/10 of 10,8% versus 9,3 %), maar kwam niet vaak voor in de grote meerderheid van patiënten, die geen CABG binnen 30 dagen na insluiting in de studie ondergingen. Bij patiënten die een CABG ondergingen, was de bloedingsincidentie door INTEGRILIN niet verhoogd vergeleken met patiënten die behandeld werden met placebo. Bij de subgroep van patiënten die PCI ondergingen, werd ernstige bloeding vaak waargenomen, in 9,7% van de met INTEGRILIN behandelde patiënten versus 4,6% bij de met placebo behandelde patiënten.

De incidentie van ernstige of levensbedreigende bloedingen met INTEGRILIN was 1,9% versus 1,1% met placebo. De behoefte aan bloedtransfusies werd door de behandeling met INTEGRILIN licht verhoogd (11,8% versus 9,3% voor placebo).

Veranderingen tijdens de behandeling met eptifibatide zijn het gevolg van de bekende farmacologische werking, d.w.z. remming van de trombocytenuitstroom. Veranderingen in de laboratoriumparameters die in verband staan met bloeding (bijv. bloedingstijd) zijn derhalve gebruikelijk en te verwachten. Er werden geen zichtbare verschillen waargenomen tussen patiënten die met eptifibatide of met placebo behandeld werden met betrekking tot leverfunctiewaarden (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubine, alkalische fosfatase) of nierfunctiewaarden (serumcreatinine, bloed-ureum-stikstof).

*Ervaring sinds het product in de handel is gebracht*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Fatale bloeding (het merendeel was het gevolg van stoornissen in het centrale en perifere zenuwstelsel: cerebrale of intracraniale hemorragie); pulmonale hemorragie, acute ernstige trombocytopenie, hematoom
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Anafylactische reacties
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Rash, stoornissen op de applicatieplaats zoals urticaria

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering van eptifibatide bij mensen is zeer beperkt. Er was geen aanwijzing voor ernstige bijwerkingen geassocieerd met de toediening van accidentele grote bolusdoses, snelle infusie gemeld als overdosis of grote cumulatieve doses. In het PURSUIT-onderzoek waren er 9 patiënten die een bolus- en/of infusiedosis kregen, die meer dan het dubbele van de aanbevolen dosis was, of werden door de onderzoeker geïdentificeerd als patiënten die een overdosis kregen. Er was geen excessieve bloeding bij één van deze patiënten, hoewel bij één patiënt die CABG onderging werd

gerapporteerd dat hij een matige bloeding had gehad. Geen enkele patiënt kreeg een intracraniale bloeding.

Een overdosis eptifibatide zou kunnen resulteren in een bloeding. Vanwege de korte halfwaardetijd en snelle klaring kan de werking van eptifibatide snel worden gestopt door stopzetting van de infusie. Hoewel eptifibatide kan worden gedialyseerd, is het onwaarschijnlijk dat een dialyse nodig is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotisch middel (trombocytenaggregatieremmers m.u.v. heparine), ATC-code: B01AC16

#### Werkingsmechanisme

Eptifibatide, een synthetisch cyclisch heptapeptide dat zes aminozuren bevat, inclusief één cysteinamide en één mercaptopropionyl (desaminocysteïnyl) residu, is een trombocytenaggregatieremmer en behoort tot de klasse van de RGD (arginine-glycine-aspartaat) mimetica.

Eptifibatide remt de trombocytenaggregatie op reversibele wijze door het voorkomen van de binding van fibrinogeen, de von-Willebrand-factor en andere adhesieve liganden aan de glycoproteïne- (GP) IIb/IIIa-receptoren.

#### Farmacodynamische effecten

Eptifibatide remt de trombocytenaggregatie op een dosis- en concentratie-afhankelijke manier zoals aangetoond door *ex vivo* trombocytenaggregatie met adenosinedifosfaat (ADP) en andere agonisten om trombocytenaggregatie te induceren. Het effect van eptifibatide wordt onmiddellijk na toediening van een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg waargenomen. Wanneer een continue infusie van 2,0 microgram/kg/min volgt, leidt deze behandeling tot een remming > 80% van de ADP-geïnduceerde *ex vivo* trombocytenaggregatie, bij fysiologische calciumconcentraties, bij meer dan 80% van de patiënten.

Trombocytenremming werd snel omgekeerd, met een terugkeer van de trombocytenfunctie naar basiswaarden (> 50% trombocytenaggregatie) 4 uur na stopzetting van een continue infusie van 2,0 microgram/kg/min. Bepalingen van de ADP-geïnduceerde *ex vivo* trombocytenaggregatie bij fysiologische calciumconcentraties (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginine chloromethylketon anticoagulans) bij patiënten met instabiele angina pectoris en een niet-Q-golf-myocardinfarct, vertoonden een concentratie-afhankelijke remming met een IC<sub>50</sub> (50% remmende concentratie) van ongeveer 550 ng/ml en een IC<sub>80</sub> (80% remmende concentratie) van ongeveer 1.100 ng/ml.

Er zijn beperkte gegevens over de bloedplaatjesremming bij patiënten met een nierfunctie-insufficiëntie. Bij patiënten met een matige nierfunctie-insufficiëntie (creatinineklaring 30 -50 ml/min) werd 100% remming bereikt 24 uur na toediening van 2 microgram/kg/min. Bij patiënten met een ernstige nierfunctie-insufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) werd na 24 uur 80% remming bij meer dan 80% van de patiënten bereikt na toediening van 1 microgram/kg/min.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### PURSUIT-onderzoek

Het belangrijkste klinische onderzoek voor instabiele angina pectoris (IAP)/niet-Q-golf-myocardinfarct (NQMI) was PURSUIT. Dit onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met 10.948 patiënten met IAP of NQMI in 726 centra in 27 landen.

Patiënten konden alleen worden ingesloten als zij cardiale ischemie hadden gehad bij rust ( $\geq 10$  minuten) binnen de voorafgaande 24 uur en:

- veranderingen van het ST-interval: ST-depressie  $> 0,5$  mm van minder dan 30 minuten of aanhoudende ST-stijging  $> 0,5$  mm zonder reperfusiotherapie of trombotische middelen, T-golf inversie ( $> 1$  mm)
- of een verhoogd CK-MB hadden gehad

Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, een bolus van eptifibatide van 180 microgram/kg gevolgd door een infusie van 2,0 microgram/kg/min (180/2,0), of een bolus eptifibatide van 180 microgram/kg gevolgd door een infusie van 1,3 microgram/kg/min (180/1,3).

De infusie werd voortgezet tot ontslag uit het ziekenhuis, tot het moment van de arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG), of gedurende maximaal 72 uur, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Als een PCI werd uitgevoerd, werd de infusie van eptifibatide voortgezet gedurende 24 uur na de ingreep om een infusieduur van maximaal 96 uur mogelijk te maken.

Het 180/1,3 onderdeel werd gestopt na een tussentijdse analyse, zoals vooraf gespecificeerd in het protocol, toen de twee groepen die met het werkzame bestanddeel behandeld werden een vergelijkbare incidentie van een bloeding bleken te hebben.

Patiënten werden behandeld volgens de gebruikelijke methoden van de onderzoeksinstelling; de frequentie van angiografie, PCI en CABG verschilde daarom behoorlijk van instelling tot instelling en van land tot land. 13% van de patiënten in PURSUIT werd behandeld met een PCI tijdens infusie van eptifibatide, waarvan ongeveer 50% een intracoronaire vaatprothese kreeg; 87% werd medisch behandeld (zonder een PCI tijdens de infusie van eptifibatide).

De grote meerderheid van de patiënten kreeg acetylsalicylzuur (75-325 mg eenmaal daags). Ongefractioneerde heparine werd intraveneus of subcutaan toegediend naar gelang de beslissing van de arts, meestal als een intraveneuze bolus van 5.000 eenheden gevolgd door een continue infusie van 1.000 eenheden/uur. Een richttijd van 50-70 seconden voor de aPTT werd aanbevolen. In totaal ondergingen 1.250 patiënten een PCI binnen 72 uur na randomisering, en in dat geval kregen zij intraveneus ongefractioneerde heparine toegediend om een geactiveerde stollingstijd (ACT) van 300-350 seconden te handhaven.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het optreden van de dood door om het even welke oorzaak of een nieuw myocardinfarct (MI) (beoordeeld door een geblindeerde Klinische Gebeurtenissen Commissie) binnen 30 dagen na randomisering. De component MI kon gedefinieerd worden als asymptomatisch met enzymverhoging van CK-MB of een nieuwe Q-golf.

In vergelijking met placebo verlaagde eptifibatide, toegediend als 180/2,0, significant de incidentie van primaire-eindpuntgebeurtenissen (tabel 1): dit betekent dat ongeveer 15 gebeurtenissen vermeden worden per 1.000 behandelde patiënten:

<b>Tabel 1.</b>			
<b>Incidentie van overlijden/KGC-bepaald MI (“Behandeld na randomisering” populatie)</b>			
tijd	placebo	eptifibatide	p-waarde
30 dagen	743/4.697 (15,8%)	667/4.680 (14,3%)	0,034 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> : Pearson-chi-kwadraattest voor verschil tussen placebo en eptifibatide			

De resultaten van het primaire eindpunt werden voornamelijk toegeschreven aan het optreden van een myocardinfarct.

De daling van de incidentie van de eindpuntgebeurtenissen bij patiënten behandeld met eptifibatide trad vroeg op gedurende de behandeling (binnen de eerste 72-96 uur) en deze daling werd behouden gedurende 6 maanden zonder enig significant effect op de mortaliteit.

Patiënten die het meeste baat hebben bij een behandeling met eptifibatide zijn degenen met een hoog risico op myocardinfarct binnen de eerste 3-4 dagen na het begin van acute angina pectoris.

Volgens epidemiologische bevindingen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen geassocieerd met bepaalde indicatoren, bijvoorbeeld:

- leeftijd
- verhoogde hartslag of bloeddruk
- aanhoudende of terugkerende ischemische hartpijn
- duidelijke veranderingen in het ECG (in het bijzonder ST-segmentafwijkingen)
- verhoogde hartenzymen of indicatoren (bijv. CK-MB, troponines)
- hartfalen

Het PURSUIT-onderzoek werd uitgevoerd in een tijd waarin de standaardbehandeling van acute coronaire syndromen afweek van de huidige standaardbehandeling ten aanzien van het gebruik van bloedplaatjes ADP-receptor (P2Y<sub>12</sub>) antagonisten en het routinematige gebruik van intracoronaire stents.

#### ESPRIT-onderzoek

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (n= 2.064) voor een niet spoedeisende PCI met een intracoronaire vaatprothese.

Alle patiënten kregen een standaardverzorging en werden gerandomiseerd naar placebo of naar eptifibatide (twee bolussen van 180 microgram/kg en een continue infusie tot ontslag uit het ziekenhuis of maximaal 18-24 uur).

De eerste bolusinjectie en de infusie werden tegelijkertijd gestart, onmiddellijk vóór de PCI-ingreep. De tweede bolus werd 10 minuten na de eerste bolus toegediend. De infusiesnelheid bedroeg 2,0 microgram/kg/min voor patiënten met een serumcreatininegehalte van ≤ 175 micromol/l of 1,0 microgram/kg/min voor een serumcreatininegehalte van > 175 tot 350 micromol/l.

De patiënten uit de eptifibatide-arm van het onderzoek kregen bijna allemaal aspirine toegediend (99,7%) en 98,1% kreeg een thienopyridine (clopidogrel in 95,4% en ticlopidine in 2,7%) toegediend. Op de dag van de PCI, vóór het inbrengen van de katheter, kreeg 53,2% een thienopyridine (clopidogrel 52,7%; ticlopidine 0,5%) toegediend, voornamelijk als een oplaaddosis (bolus van 300 mg of meer). Het aantal patiënten dat met placebo behandeld werd en deze middelen toegediend kreeg, was vergelijkbaar (aspirine 99,7%, clopidogrel 95,9%, ticlopidine 2,6%).

In het ESPRIT-onderzoek werd een vereenvoudigd behandelingsvoorschrift voor de heparinedosering gebruikt gedurende de PCI, bestaande uit een initiële bolus van 60 eenheden/kg met een richttijd van 200-300 seconden voor de ACT. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de dood (D), MI, spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat (UTVR) en een acute levensreddende antitrombotische behandeling met een GP-IIb/IIIa-inhibitor (LB) binnen 48 uur na randomisatie.

MI werd geïdentificeerd door middel van de belangrijkste CK-MB-laboratoriumcriteria. Voor deze diagnose moesten er binnen 24 uur na de index PCI-ingreep ten minste twee CK-MB-waarden ≥ 3 x de bovengrens van de normale waarde bedragen; validatie door de KGC was daarom niet vereist. MI kon ook gemeld worden door een KGC-beoordeling of een rapport van de onderzoeker.

Het primaire-eindpuntonderzoek [viervoudige samenstelling van dood, MI, spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat (UTVR) en trombolytische bail-out (TBO) na 48 uur] toonde een relatieve vermindering van 37% en een absolute vermindering van 3,9% in de groep die eptifibatide toegediend kreeg (6,6% gebeurtenissen versus 10,5%, p = 0,0015). De resultaten van het primaire eindpunt werden hoofdzakelijk toegeschreven aan het minder optreden van enzymatisch MI,

omschreven als het optreden van vroegtijdige asymptomatische verhoging van de cardiale enzymen na een PCI (80 van de 92 MI's in de groep die eptifibatide toegediend kreeg versus 47 van de 56 MI's in de groep die placebo toegediend kreeg). De klinische relevantie van dergelijke enzymatische MI's is nog steeds controversieel.

Gelijkaardige resultaten werden ook bereikt voor de 2 secundaire eindpunten die na 30 dagen werden vastgesteld: een drievoudige samenstelling van dood, MI en UTVR, en de sterkere combinatie van dood met MI.

De verminderde incidentie van eindpuntgebeurtenissen bij patiënten die eptifibatide kregen, bleek vroeg tijdens de behandeling en werd gedurende 1 jaar gehandhaafd.

#### *Verlenging van de bloedingstijd*

Toediening van eptifibatide door middel van een intraveneuze bolus en infusie veroorzaakt een tot 5-voudige verlenging van de bloedingstijd. Deze verlenging is snel omkeerbaar door het stopzetten van de infusie, met bloedingstijden die normaliseren binnen ongeveer 6 (2-8) uur. Als eptifibatide alleen wordt toegediend, heeft het geen meetbaar effect op de protrombinetijd (PT) of de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT).

#### *EARLY-ACS onderzoek*

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) was een onderzoek met vroegtijdig routinematig eptifibatide versus placebo (met uitgesteld tijdelijk gebruik van eptifibatide in de catheterisatiekamer) gebruikt in combinatie met een antitrombosebehandeling (ASA, UFH, bivalirudine, fondaparinux of laag moleculair-gewicht heparine) bij patiënten met een hoog-risico NSTEMI ACS. Patiënten dienden een invasief beleid te ondergaan ter verdere behandeling nadat ze gedurende 12 tot 96 uur studiemedicatie hadden gekregen. Patiënten konden ofwel met medicatie behandeld worden, verder behandeld worden met een bypassoperatie (CABG) of met een percutane coronaire interventie (PCI). In het onderzoek werd, in tegenstelling tot de goedgekeurde dosering in de EU, een dubbele bolus studiemedicatie (met 10 minuten ertussen) gebruikt voor de infusie.

Vroege routinematige eptifibatide in deze hoog-risico optimaal behandelde NSTEMI-ACS-populatie die behandeld werd via een invasief beleid resulteerde niet in een statistisch significante reductie in het samengestelde primaire eindpunt sterftecijfer, MI, RI-UR en TBO binnen 96 uur vergeleken met een behandelingschema van uitgestelde tijdelijke eptifibatide (9,3% bij vroege eptifibatide-patiënten versus 10,0% bij patiënten die waren ingesteld op uitgestelde tijdelijke eptifibatide; odds ratio=0,920; 95% BI=0,802-1,055; p=0,234).

GUSTO ernstige/levensbedreigende bloeding trad soms op en was vergelijkbaar in beide behandelgroepen (0,8%). GUSTO matige of ernstige/levensbedreigende bloedingen traden significant vaker op met vroege routinematige eptifibatide (7,4% versus 5,0% in de uitgestelde tijdelijke eptifibatidegroep; p< 0,001). Er werden vergelijkbare verschillen gevonden voor TIMI ernstige bloeding (118 [2,5%] bij vroeg routinematig gebruik versus 83 [1,8%] bij uitgesteld tijdelijk gebruik; p=0,016).

Er werd geen statistisch significant voordeel aangetoond van het vroege routinematige eptifibatidebeleid in de subgroep patiënten die behandeld werden met medicatie of tijdens de behandelingsperiode met medicatie voorafgaand aan PCI of CABG.

Uit een post hoc analyse van het EARLY ACS-onderzoek naar de risk benefit van een dosisreductie bij patiënten met een matige nierfunctie-insufficiëntie kunnen onvoldoende conclusies worden getrokken. De primaire eindpuntfrequentie bedroeg 11,9% bij patiënten die een verminderde dosis hadden gekregen (1 microgram/kg/min) versus 11,2% bij patiënten die de standaarddosering kregen (2 microgram/kg/min) wanneer eptifibatide werd toegediend op de vroege routinematige wijze (p=0,81). Met uitgestelde tijdelijke eptifibatidetoediening waren de frequenties 10% versus 11,5% bij patiënten die respectievelijk de verlaagde dosering en de standaarddosering kregen (p=0,61). TIMI ernstige bloeding trad op bij 2,7% van de patiënten die een verlaagde dosering kregen (1 microgram/kg/min) versus 4,2% van de patiënten die de standaarddosering kregen (2 microgram/kg/min) wanneer

eptifibatide werd toegediend op de vroege routinematige wijze ( $p=0,36$ ). Met uitgestelde tijdelijke eptifibatidoediening waren de TIMI ernstige gebeurtenissen 1,4% versus 2,0% bij patiënten die respectievelijk de verlaagde dosering en de standaarddosering kregen ( $p=0,54$ ). Er zijn geen noemenswaardige verschillen waargenomen met de GUSTO ernstige bloedingspercentages.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van eptifibatide is lineair en dosisproportioneel voor bolusdoses tussen 90 en 250 microgram/kg en infusiesnelheden van 0,5 tot 3,0 microgram/kg/min. Voor een infusie van 2,0 microgram/kg/min bedragen de gemiddelde steady-state eptifibatideconcentraties in het plasma 1,5 tot 2,2 microgram/ml bij patiënten met kransslagaderaandoeningen. Deze plasmaconcentraties worden snel bereikt als de infusie voorafgegaan wordt door een bolusinjectie van 180 microgram/kg. De eptifibatidebinding aan humaan plasmaproteïne bedraagt ongeveer 25%. In dezelfde populatie bedraagt de plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,5 uur, de plasmaklaring 55 tot 80 ml/kg/uur en het distributievolume ongeveer 185 tot 260 ml/kg.

Bij gezonde proefpersonen draagt de renale excretie voor ongeveer 50% bij aan de totale lichaamsklaring; ongeveer 50% van de geklaarde hoeveelheid wordt onveranderd uitgescheiden. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 50$  ml/min) wordt de klaring van eptifibatide met ongeveer 50% verminderd en worden de steady-state plasmaspiegels ongeveer verdubbeld.

Er zijn geen formele onderzoeken naar farmacokinetische interactie uitgevoerd. Echter, in een farmacokinetisch populatie-onderzoek werd er geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen eptifibatide en de volgende tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen: amlodipine, atenolol, atropine, captopril, cefazoline, diazepam, digoxine, diltiazem, difenhydramine, enalapril, fentanyl, furosemide, heparine, lidocaïne, lisinopril, metropolol, midazolam, morfine, nitraten, nifedipine en warfarine.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie-onderzoeken uitgevoerd met eptifibatide omvatten onderzoeken met eenmalige en herhaalde dosis bij de rat, het konijn en de aap, reproductie-onderzoeken bij de rat en het konijn, *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitsonderzoeken, en onderzoeken naar irritatie, overgevoeligheid en antigeniciteit. Er werden geen onverwachte toxische effecten voor een middel met dit farmacologische profiel waargenomen en de bevindingen waren voorspellend voor klinische ervaring, met bloedingseffecten als voornaamste bijwerking. Er werden geen genotoxische effecten waargenomen met eptifibatide.

Teratologische onderzoeken werden uitgevoerd bij drachtige ratten door continue intraveneuze infusie van eptifibatide met totale dagelijkse doses van maximaal 72 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens op basis van lichaamsoppervlakte) en bij drachtige konijnen met totale dagelijkse doses van maximaal 36 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens op basis van lichaamsoppervlakte). Deze onderzoeken hebben geen verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus aangetoond die te wijten was aan eptifibatide. Onderzoeken naar reproductie bij diersoorten waarbij eptifibatide een farmacologische werking vertoont die vergelijkbaar is met die bij de mens, zijn niet beschikbaar. Daarom zijn deze onderzoeken niet geschikt om de toxiciteit van eptifibatide op de voortplanting te evalueren (zie rubriek 4.6).

Het carcinogene potentieel van eptifibatide is niet geëvalueerd in langetermijnonderzoeken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuurmonohydraat  
Natriumhydroxide  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

INTEGRILIN is niet verenigbaar met furosemide.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag INTEGRILIN niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Eén Type I glazen infusieflacon van 100 ml, afgesloten met een butylrubberen stop en verzegeld met een geplooid aluminium verzegeling.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Fysische en chemische verenigbaarheidstesten tonen aan dat INTEGRILIN kan worden toegediend via een intraveneuze lijn met atropinesulfaat, dobutamine, heparine, lidocaïne, meperidine, metoprolol, midazolam, morfine, nitroglycerine, weefselplasminogeenactivator of verapamil. INTEGRILIN is verenigbaar met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie en met dextrose 5% in Normosol R, met of zonder kaliumchloride. Zie de Normosol R SmPC voor details over de samenstelling.

Controleer voor gebruik de inhoud van de infusieflacon. Niet gebruiken als deeltjes of ontkleuring zichtbaar zijn. Bescherming van de INTEGRILIN oplossing tegen licht is niet nodig tijdens de toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/109/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01-07-1999

Datum van laatste verlenging: 09-07-2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INTEGRILIN 2 mg/ml, oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 mg eptifibatide.

Een injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg eptifibatide.

### Hulpstof met bekend effect

Bevat 13,8 mg natrium per injectieflacon van 10 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

INTEGRILIN is bedoeld voor gebruik met acetylsalicylzuur en ongefractioneerde heparine.

INTEGRILIN is geïndiceerd voor de preventie van een vroegtijdig myocardinfarct bij volwassenen met instabiele angina pectoris of een niet-Q-golf-myocardinfarct met de laatste aanval van pijn op de borst binnen de 24 uur en met electrocardiogram (ECG) veranderingen en/of verhoogde hartenzymen.

Patiënten die waarschijnlijk het meeste baat zullen hebben bij een behandeling met INTEGRILIN zijn degenen met een hoog risico op een myocardinfarct binnen de eerste 3-4 dagen na het begin van acute angina-pectorissymptomen zoals bijvoorbeeld de patiënten die waarschijnlijk een vroegtijdige PTCA (Percutane Transluminale Coronaire Angioplastiek) zullen ondergaan (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dit product is uitsluitend bedoeld voor gebruik in het ziekenhuis. Het moet worden toegediend door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van acute coronaire syndromen.

INTEGRILIN oplossing voor injectie moet worden gebruikt in combinatie met INTEGRILIN oplossing voor infusie.

Gelijktijdig gebruik van heparine wordt aanbevolen tenzij dit is gecontra-indiceerd voor redenen zoals een voorgeschiedenis van trombocytopenie geassocieerd met het gebruik van heparine (zie rubriek 4.4 Heparinetoediening). INTEGRILIN is ook bedoeld voor gelijktijdig gebruik met acetylsalicylzuur, omdat dit onderdeel is van standaardbehandeling bij patiënten met acuut coronair syndroom, tenzij het gebruik is gecontra-indiceerd.

### Dosering

***Volwassenen (≥ 18 jaar) met instabiele angina pectoris (IAP) of een niet-Q-golf-myocardinfarct (NQMI)***

De aanbevolen dosis is een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg, die zo snel mogelijk na diagnose toegediend wordt, gevolgd door een continue infusie van 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur, tot de start van een arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG) of tot ontslag uit het ziekenhuis (afhankelijk van hetgeen het eerst plaatsvindt). Zet de infusie voort gedurende 20-24 uur post-PCI met een totale maximale therapieduur van 96 uur als een percutane coronaire ingreep (PCI) wordt uitgevoerd gedurende de therapie met eptifibatide.

#### *Noodoperatie of minder dringende operatie*

Stop de infusie onmiddellijk als de patiënt een noodoperatie of een urgente hartoperatie moet ondergaan gedurende de therapie met eptifibatide. Als de patiënt een minder dringende operatie moet ondergaan, stop de infusie van eptifibatide dan op een geschikt moment zodat de trombocytenfunctie kan normaliseren.

#### *Leverinsufficiëntie*

De ervaring met patiënten met leverinsufficiëntie is zeer beperkt. Wees voorzichtig bij de toediening aan patiënten met leverinsufficiëntie bij wie de coagulatie zou kunnen worden beïnvloed (zie rubriek 4.3, protrombinetijd). Eptifibatide is gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch significante leverinsufficiëntie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 30$  maar  $< 50$  ml/min), dient een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg te worden toegediend, gevolgd door een continue infusiedosering van 1,0 microgram/kg/min gedurende de behandeling. Deze aanbeveling is gebaseerd op de farmacodynamische en farmacokinetische gegevens. De beschikbare klinische gegevens kunnen echter niet bevestigen dat deze dosisaanpassing resulteert in een blijvend voordeel (zie rubriek 5.1). Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

Het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen, vanwege een gebrek aan gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

INTEGRILIN mag niet worden gebruikt om patiënten te behandelen met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- aanwijzingen voor gastro-intestinale bloeding, hevige urogenitale bloeding of andere actieve abnormale bloedingen tijdens de 30 dagen die aan de behandeling voorafgaan
- voorgeschiedenis van beroerte tijdens de afgelopen 30 dagen of voorgeschiedenis van hemorragische beroerte
- bekende voorgeschiedenis van intracraniale ziekte (neoplasma, arterioveneuze misvorming, aneurysma)
- ingrijpende chirurgische ingreep of ernstige traumata tijdens de afgelopen 6 weken
- voorgeschiedenis van hemorragische diathese
- trombocytopenie ( $< 100.000$  cellen/ $\text{mm}^3$ )
- protrombinetijd  $> 1,2$  keer controle, of Internationale Genormaliseerde Ratio (INR)  $\geq 2,0$
- ernstige hypertensie (systolische bloeddruk  $> 200$  mm Hg of diastolische bloeddruk  $> 110$  mm Hg tijdens anti-hypertensieve therapie)
- ernstig nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) of afhankelijkheid van nierdialyse
- klinisch significante leverinsufficiëntie
- gelijktijdige of geplande toediening van een andere parenterale glycoproteïne (GP)-IIb/IIIa-remmer

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### ***Bloeding***

INTEGRILIN is een antitrombotisch middel dat de trombocytenaggregatie remt; daarom moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op aanwijzingen voor een bloeding tijdens de behandeling

(zie rubriek 4.8). Vrouwen, bejaarden, patiënten met een laag lichaamsgewicht of met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 maar < 50 ml/min) kunnen een verhoogd risico op een bloeding lopen. Controleer deze patiënten nauwgezet op bloedingen.

Ook bij patiënten die INTEGRILIN vroegtijdig toegediend krijgen (bijvoorbeeld bij diagnose), kan een verhoogd risico op een bloeding worden waargenomen vergeleken met toediening direct voor PCI, zoals in het Early ACS-onderzoek werd waargenomen. In tegenstelling tot de geregistreerde Europese dosering kregen alle deelnemers aan dit onderzoek een dubbele bolusdosering toegediend voor de infusie (zie rubriek 5.1).

Een bloeding treedt het frequentst op rond de arteriële insertieplaats bij patiënten die een percutane arteriële ingreep ondergaan. Alle potentiële bloedingsplaatsen, bijv. katheterinsertieplaatsen; arteriële, veneuze of naaldpunctieplaatsen; snijwonden; de tractus digestivus en urogenitalis, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Het centraal en perifeer zenuwstelsel en de retroperitoneale regio zijn andere potentiële bloedingsplaatsen die ook zorgvuldig gecontroleerd moeten worden.

Omdat INTEGRILIN de trombocytenuitstroom remt, is voorzichtigheid geboden als het wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die invloed hebben op de hemostase, inclusief ticlopidine, clopidogrel, trombolitica, orale anticoagulantia, dextranoplossingen, adenosine, sulfipyrazone, prostacycline, niet-steroidale anti-inflammatoire middelen of dipyridamol (zie rubriek 4.5).

Er is geen ervaring met INTEGRILIN en heparines met een laag moleculair gewicht.

Er is beperkte therapeutische ervaring met INTEGRILIN bij patiënten voor wie trombolytische therapie gewoonlijk is geïndiceerd (bijv. acuut transmuraal myocardinfarct met nieuwe pathologische Q-golven of een verhoogd ST-interval of een linkerbundeltakblokkade in het ECG). Het gebruik van INTEGRILIN wordt daarom niet aanbevolen in deze situaties (zie rubriek 4.5).

INTEGRILIN-infusie moet onmiddellijk gestopt worden als er zich situaties voordoen die trombolytische therapie vereisen of als de patiënt een urgente CABG-operatie moet ondergaan of een intra-aortische ballonpomp nodig heeft.

Als er een ernstige bloeding optreedt die niet met druk onder controle kan worden gebracht, moet de INTEGRILIN-infusie onmiddellijk worden gestopt evenals alle ongefractioneerde heparine die tegelijkertijd wordt toegediend.

### ***Arteriële ingrepen***

Tijdens de behandeling met eptifibatide treedt er een significante stijging van bloedingsgevallen op, in het bijzonder in het gebied van de arteria femoralis, waar de katheter ingebracht wordt. Zorg ervoor dat alleen de voorwand van de arteria femoralis geprikt wordt. Arteriële inbrenghulzen kunnen verwijderd worden als de coagulatie genormaliseerd is (bijvoorbeeld wanneer de geactiveerde stollingstijd (ACT) minder dan 180 seconden bedraagt (doorgaans 2-6 uur na stopzetten van heparinetoediening)). Na verwijdering van de inbrengschacht moet een zorgvuldige hemostase bewerkstelligd worden onder strikte observatie.

### ***Trombocytopenie en immunogeniciteit gerelateerd aan GP IIb-/IIIa-remmers***

INTEGRILIN remt de trombocytenuitstroom, maar lijkt de levensvatbaarheid van de trombocyten niet te beïnvloeden. Klinische onderzoeken hebben uitgewezen dat de incidentie van trombocytopenie laag was en vergelijkbaar was bij patiënten die behandeld werden met eptifibatide of placebo. Trombocytopenie, waaronder acute ernstige trombocytopenie, werd waargenomen bij postmarketing toediening van eptifibatide (zie rubriek 4.8).

Het mechanisme waarmee eptifibatide trombocytopenie kan versterken, immuun- en/of niet-immuungemedieerd, wordt nog niet volledig begrepen. De behandeling met eptifibatide wordt echter in verband gebracht met antilichamen die GPIIb/IIIa herkennen die wordt bezet door eptifibatide, wat een immuungemedieerd mechanisme suggereert. Trombocytopenie die voorkomt na de eerste

blootstelling aan een GPIIb/IIIa-remmer kan worden verklaard uit het feit dat antilichamen van nature bij sommige normale individuen aanwezig zijn.

Aangezien zowel herhaalde blootstelling aan elk GP IIb/IIIa-ligand-mimetisch middel (zoals abciximab of eptifibatide) als een eerste blootstelling aan een GP IIb/IIIa-remmer in verband kan worden gebracht met immuungemedieerde trombocytopenische reacties, moet de patiënt gecontroleerd worden. Dat wil zeggen: het aantal bloedplaatjes moet worden bepaald vóór de behandeling, binnen 6 uur na toediening en ten minste eenmaal daags daarna gedurende de behandeling en onmiddellijk bij waarneming van klinische verschijnselen van een onverwachte bloedingsneiging.

Als vastgesteld is dat het aantal trombocyten tot  $< 100.000/\text{mm}^3$  gedaald is of als een acute ernstige trombocytopenie wordt waargenomen, moet staken van de toediening van elk geneesmiddel dat bekende of vermoede trombocytopenie effecten heeft, waaronder eptifibatide, heparine en clopidogrel, onmiddellijk worden overwogen. De beslissing om trombocytentransfusie toe te passen, moet gebaseerd zijn op klinisch oordeel voor elke patiënt afzonderlijk.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van INTEGRILIN bij patiënten die eerder een immuungemedieerde trombocytopenie hebben gekregen door andere parenteraal toegediende GP IIb/IIIa-remmers. Er wordt dan ook niet aanbevolen eptifibatide toe te dienen aan patiënten die eerder een immuungemedieerde trombocytopenie met GP IIb/IIIa-remmers, waaronder eptifibatide, hebben ervaren.

#### *Heparinetoediening*

Toediening van heparine wordt aanbevolen tenzij er een contra-indicatie (zoals een voorgeschiedenis van trombocytopenie geassocieerd met het gebruik van heparine) is.

IAP/NQMI: voor een patiënt die  $\geq 70$  kg weegt, wordt aanbevolen een bolusdosis van 5.000 eenheden toe te dienen, gevolgd door een constante intraveneuze infusie van 1.000 eenheden/uur. Als de patiënt  $< 70$  kg weegt, wordt een bolusdosis van 60 eenheden/kg aanbevolen, gevolgd door een infusie van 12 eenheden/kg/uur. De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) moet gecontroleerd worden om een waarde tussen de 50 en 70 seconden te handhaven; boven 70 seconden kan het risico op bloeding verhoogd zijn.

Als een PCI moet worden uitgevoerd bij het bepalen van IAP/NQMI, controleer dan de geactiveerde stollingstijd (ACT) om een waarde van 300-350 seconden te handhaven. Stop de heparinetoediening als de ACT meer dan 300 seconden bedraagt en dien geen heparine toe zolang de ACT niet minder dan 300 seconden bedraagt.

#### *Controle van laboratoriumwaarden*

Voor de infusie van INTEGRILIN worden de volgende laboratoriumtesten aanbevolen om voorafbestaande hemostatische afwijkingen te identificeren: protrombinetijd (PT) en aPTT, serumcreatinine, trombocytentelling, hemoglobine- en hematocrietwaarden. Hemoglobine, hematocriet en trombocytentelling moeten tevens gecontroleerd worden binnen 6 uur na het opstarten van de behandeling en ten minste een keer per dag daarna gedurende de behandeling (of vaker als een scherpe daling aangetoond wordt). Als de trombocytentelling onder  $100.000/\text{mm}^3$  daalt, dienen andere trombocytentellingen uitgevoerd te worden om pseudotrombocytopenie uit te sluiten. Stop de toediening van ongefractioneerde heparine. Meet ook de ACT bij patiënten die een PCI ondergaan.

#### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat 13,8 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, overeenkomend met 0,69% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Warfarine en dipyridamo*

INTEGRILIN leek het risico op ernstige en lichte bloedingen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van warfarine en dipyridamol niet te verhogen. Patiënten die met INTEGRILIN behandeld

werden en een protrombinetijd (PT) > 14,5 seconden hadden en tegelijkertijd warfarine kregen, leken geen verhoogd risico op een bloeding te lopen.

#### *INTEGRILIN en trombolytische farmaca*

De gegevens over het gebruik van INTEGRILIN bij patiënten die trombolytische farmaca toegediend krijgen, zijn beperkt. Er was geen eenduidig bewijs dat eptifibatide het risico op ernstige en lichte bloedingen geassocieerd met weefselplasminogeenactivator verhoogt, noch in een PCI-onderzoek, noch in een acuut-myocardinfarctonderzoek. Uit een acuut-myocardinfarctonderzoek bleek dat eptifibatide het risico op een bloeding verhoogt als het toegediend wordt met streptokinase. In een onderzoek bij acuut myocardinfarct met ST-elevatie was in vergelijking met de combinatie van placebo en eptifibatide het risico op zowel ernstige als lichte bloedingen significant verhoogd door de combinatie van een verminderde dosis tenecteplase en eptifibatide.

In een acuut-myocardinfarctonderzoek met 181 patiënten werd eptifibatide (in doseringen van een bolusinjectie van maximaal 180 microgram/kg, gevolgd door een infusie van maximaal 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur) tegelijkertijd toegediend met streptokinase (1,5 miljoen eenheden in 60 minuten). Bij de hoogste infusiesnelheden die onderzocht werden (1,3 microgram/kg/min en 2,0 microgram/kg/min), werd eptifibatide in verband gebracht met een verhoogd optreden van bloedingen en transfusies in vergelijking met wanneer streptokinase alleen werd toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van eptifibatide bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. INTEGRILIN dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of eptifibatide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het wordt aanbevolen de borstvoeding te onderbreken gedurende de behandelingsperiode.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing, aangezien INTEGRILIN alleen is bedoeld voor gebruik bij patiënten die in het ziekenhuis opgenomen zijn.

## **4.8 Bijwerkingen**

De meeste bijwerkingen die de met eptifibatide behandelde patiënten ondervonden, waren doorgaans gerelateerd aan bloedingen of aan cardiovasculaire gebeurtenissen die regelmatig optreden in deze patiëntenpopulatie.

### Klinisch onderzoek

De database gebruikt om bijwerkingenfrequentie vast te stellen omvat twee fase III klinische onderzoeken (PURSUIT en ESPRIT). Deze onderzoeken worden hieronder kort beschreven.

PURSUIT: een gerandomiseerde, dubbelblinde evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van INTEGRILIN versus placebo voor het verminderen van de mortaliteit en het opnieuw optreden van myocardinfarct bij patiënten met instabiele angina pectoris of een niet-Q-golf-myocardinfarct.

ESPRIT: een dubbelblind, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de veiligheid en werkzaamheid van behandeling met eptifibatide te evalueren bij patiënten van wie bekend was dat ze een niet-spoedeisende percutane coronaire ingreep (PCI) met stentplaatsing moeten ondergaan.

In PURSUIT werd het optreden van bloedingen en niet-bloedingen verzameld na ziekenhuisontslag tot het bezoek 30 dagen na ziekenhuisontslag. In ESPRIT werd binnen 48 uur het optreden van bloedingen gemeld en op dag 30 het optreden van niet-bloedingen. Terwijl Trombolysie bij Myocardinfarct (TIMI) bloedingscriteria werden gebruikt om de incidentie van ernstige en lichte bloedingen in zowel het PURSUIT- als het ESPRIT-onderzoek te categoriseren, werden de PURSUIT-gegevens verzameld binnen 30 dagen terwijl de ESPRIT gegevens werden gelimiteerd tot voorvallen binnen 48 uur of tot ontslag, afhankelijk van hetgeen het eerst plaatsvond.

Bijwerkingen zijn beschreven per orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Dit zijn gerapporteerde absolute frequenties zonder rekening te houden met het placebo-effect. Indien gegevens uit zowel PURSUIT als ESPRIT aanwezig waren, werd voor een betreffende bijwerking de hoogst gemelde incidentie uit deze studie gebruikt om de bijwerkingenfrequentie vast te stellen.

De causaliteit is niet voor alle bijwerkingen vastgesteld.

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeerv vaak	Bloeding (ernstige en lichte bloeding inclusief arteria femoralis insertieplaats, CABG-gerelateerd, gastro-intestinaal, urogenitaal, retroperitoneaal, intracraniaal, hematemesis, hematurie, oraal/orofaryngeaal, verlaagd hemoglobine/hematocriet en andere)
Soms	Trombocytopenie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms	Cerebrale ischemie
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Hartstilstand, ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie, congestief hartfalen, atrioventriculair blok, atriumfibrilleren
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypotensie, shock, flebitis

Hartstilstand, congestief hartfalen, atrium fibrilleren, hypotensie en shock zijn vaak gemelde bijwerkingen in het PURSUIT-onderzoek. Dit zijn bijwerkingen gerelateerd aan de onderliggende ziekte.

Toediening van eptifibatide wordt geassocieerd met een toename van ernstige en lichte bloeding zoals geclassificeerd volgens de criteria van de TIMI-studiegroep. Bij de aanbevolen therapeutische dosis, zoals toegediend in het PURSUIT-onderzoek, waarbij bijna 11.000 patiënten betrokken waren, was een bloeding de meest optredende complicatie gedurende de behandeling met eptifibatide. De meest algemene bloedingscomplicaties traden op bij invasieve cardiale procedures (verband houdend met arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG) of met een arteria femoralis insertieplaats).

Lichte bloeding werd in het PURSUIT-onderzoek gedefinieerd als spontane ernstige hematurie, spontane hematemesis, waargenomen bloedverlies met een hemoglobineverlaging van meer dan 3 g/dl of met een hemoglobineverlaging van meer dan 4 g/dl bij afwezigheid van een waargenomen bloedingsplaats. Gedurende de behandeling met INTEGRILIN in dit onderzoek, was een lichte bloeding een zeer vaak voorkomende complicatie ( $> 1/10$ , of 13,1% voor INTEGRILIN versus 7,6% voor placebo). Bloedingen kwamen vaker voor bij patiënten die tegelijkertijd heparine kregen

toegediend, wanneer de ACT meer dan 350 seconden bedroeg terwijl ze een PCI ondergingen (zie rubriek 4.4, Heparinetoediening).

Een ernstige bloeding werd in het PURSUIT-onderzoek gedefinieerd als een intracraniale hemorragie of een daling van de hemoglobineconcentraties met meer dan 5 g/dl. Ernstige bloeding kwam eveneens zeer vaak voor en werd in het PURSUIT-onderzoek vaker gemeld met INTEGRILIN dan met placebo (> 1/10 of 10,8% versus 9,3 %), maar kwam niet vaak voor in de grote meerderheid van patiënten, die geen CABG binnen 30 dagen na insluiting in de studie ondergingen. Bij patiënten die een CABG ondergingen, was de bloedingsincidentie door INTEGRILIN niet verhoogd vergeleken met patiënten die behandeld werden met placebo. Bij de subgroep van patiënten die PCI ondergingen, werd ernstige bloeding vaak waargenomen, in 9,7% van de met INTEGRILIN behandelde patiënten versus 4,6% bij de met placebobebehandelde patiënten.

De incidentie van ernstige of levensbedreigende bloedingen met INTEGRILIN was 1,9% versus 1,1% met placebo. De behoefte aan bloedtransfusies werd door de behandeling met INTEGRILIN licht verhoogd (11,8% versus 9,3% placebo).

Veranderingen tijdens de behandeling met eptifibatide zijn het gevolg van de bekende farmacologische werking, d.w.z. remming van de trombocytanaggregatie. Veranderingen in de laboratoriumparameters die in verband staan met bloeding (bijv. bloedingstijd) zijn derhalve gebruikelijk en te verwachten. Er werden geen zichtbare verschillen waargenomen tussen patiënten die met eptifibatide of met placebo behandeld werden met betrekking tot leverfunctiewaarden (SGOT/AST, SGPT/ALT, bilirubine, alkalische fosfatase) of nierfunctiewaarden (serumcreatinine, bloed-ureum-stikstof).

*Ervaring sinds het product in de handel is gebracht*

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Fatale bloeding (het merendeel was het gevolg van stoornissen in het centrale en perifere zenuwstelsel: cerebrale of intracraniale hemorragie); pulmonale hemorragie, acute ernstige trombocytopenie, hematoom
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Anafylactische reacties
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Rash, stoornissen op de applicatieplaats zoals urticaria

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationaal meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

#### **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering van eptifibatide bij mensen is zeer beperkt. Er was geen aanwijzing voor ernstige bijwerkingen geassocieerd met de toediening van accidentele grote bolusdoses, snelle infusie gemeld als overdosis of grote cumulatieve doses. In het PURSUIT-onderzoek waren er 9 patiënten die bolus- en/of infusiedosis kregen die meer dan het dubbele van de aanbevolen dosis was, of werden door de onderzoeker geïdentificeerd als patiënten die een overdosis kregen. Er was geen excessieve bloeding bij één van deze patiënten, hoewel bij één patiënt die CABG onderging werd gerapporteerd dat hij een matige bloeding had gehad. Geen enkele patiënt kreeg een intracraniale bloeding.

Een overdosis eptifibatide zou kunnen resulteren in een bloeding. Vanwege de korte halfwaardetijd en snelle klaring kan de werking van eptifibatide snel worden gestopt door stopzetting van de infusie. Hoewel eptifibatide kan worden gedialyseerd, is het onwaarschijnlijk dat een dialyse nodig is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotisch middel (trombocytenaggregatieremmers m.u.v. heparine), ATC-code: B01AC16

#### Werkingsmechanisme

Eptifibatide, een synthetisch cyclisch heptapeptide dat zes aminozuren bevat, inclusief één cysteinamide en één mercaptopropionyl (desaminocysteïnyl) residu, is een trombocytenaggregatieremmer en behoort tot de klasse van de RGD- (arginine-glycine-aspartaat) mimetica.

Eptifibatide remt de trombocytenaggregatie op reversibele wijze door het voorkomen van de binding van fibrinogeen, de von-Willebrand-factor en andere adhesieve liganden aan de glycoproteïne- (GP) IIb/IIIa-receptoren.

#### Farmacodynamische effecten

Eptifibatide remt de trombocytenaggregatie op een dosis- en concentratie-afhankelijke manier zoals aangetoond door *ex vivo* trombocytenaggregatie met adenosinedifosfaat (ADP) en andere agonisten om trombocytenaggregatie te induceren. Het effect van eptifibatide wordt onmiddellijk na toediening van een intraveneuze bolus van 180 microgram/kg waargenomen. Wanneer een continue infusie van 2,0 microgram/kg/min volgt, leidt deze behandeling tot een remming > 80% van de ADP-geïnduceerde *ex vivo* trombocytenaggregatie, bij fysiologische calciumconcentraties, bij meer dan 80% van de patiënten.

Trombocytenremming werd snel omgekeerd, met een terugkeer van de trombocytenfunctie naar basiswaarden (> 50% trombocytenaggregatie) 4 uur na stopzetting van een continue infusie van 2,0 microgram/kg/min. Bepalingen van de ADP-geïnduceerde *ex vivo* trombocytenaggregatie bij fysiologische calciumconcentraties (D-fenylalanyl-L-prolyl-L-arginine chloromethyl keton anticoagulans) bij patiënten met instabiele angina pectoris en een niet-Q-golf-myocardinfarct, vertoonden een concentratie-afhankelijke remming met een IC<sub>50</sub> (50% remmende concentratie) van ongeveer 550 ng/ml en een IC<sub>80</sub> (80% remmende concentratie) van ongeveer 1.100 ng/ml.

Er zijn beperkte gegevens over de bloedplaatjesremming bij patiënten met een nierfunctie-insufficiëntie. Bij patiënten met een matige nierfunctie-insufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min) werd 100% remming bereikt 24 uur na toediening van 2 µg/kg/min. Bij patiënten met een ernstige nierfunctie-insufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) werd na 24 uur 80% remming bij meer dan 80% van de patiënten bereikt na toediening van 1 µg/kg/min.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### **PURSUIT-onderzoek**

Het belangrijkste klinische onderzoek voor instabiele angina pectoris (IAP)/niet-Q-golf-myocardinfarct (NQMI) was PURSUIT. Dit onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met 10.948 patiënten met IAP of NQMI in 726 centra in 27 landen. Patiënten konden alleen worden ingesloten als zij cardiale ischemie hadden gehad bij rust (≥ 10 minuten) binnen de voorafgaande 24 uur en:

- veranderingen van het ST-interval: ST-depressie > 0,5 mm van minder dan 30 minuten of aanhoudende ST-stijging > 0,5 mm zonder reperfusiotherapie of trombotische middelen, T-golfinversie (> 1 mm)
- of een verhoogd CK-MB hadden gehad

Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, een bolus van eptifibatide van 180 microgram/kg gevolgd door een infusie van 2,0 microgram/kg/min (180/2,0), of een bolus eptifibatide van 180 microgram/kg gevolgd door een infusie van 1,3 microgram/kg/min (180/1,3).

De infusie werd voortgezet tot ontslag uit het ziekenhuis, tot het moment van de arteria-coronaria-bypasstransplantatie (CABG), of gedurende maximaal 72 uur, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Als een PCI werd uitgevoerd, werd de infusie van eptifibatide voortgezet gedurende 24 uur na de ingreep om een infusieduur van maximaal 96 uur mogelijk te maken.

Het 180/1,3 onderdeel werd gestopt na een tussentijdse analyse, zoals vooraf gespecificeerd in het protocol, toen de twee groepen die met het werkzame bestanddeel behandeld werden een vergelijkbare incidentie van een bloeding bleken te hebben.

Patiënten werden behandeld volgens de gebruikelijke methoden van de onderzoeksinstelling; de frequentie van angiografie, PCI en CABG verschilde daarom behoorlijk van instelling tot instelling en van land tot land. 13% van de patiënten in PURSUIT werd behandeld met een PCI tijdens infusie van eptifibatide, waarvan ongeveer 50% een intracoronaire vaatprothese kreeg; 87% werd medisch behandeld (zonder een PCI tijdens de infusie van eptifibatide).

De grote meerderheid van de patiënten kreeg acetylsalicylzuur (75-325 mg eenmaal daags). Ongefractioneerde heparine werd intraveneus of subcutaan toegediend naar gelang de beslissing van de arts, meestal als een intraveneuze bolus van 5.000 eenheden gevolgd door een continue infusie van 1.000 eenheden/uur. Een richttijd van 50-70 seconden voor de aPTT werd aanbevolen. In totaal ondergingen 1.250 patiënten een PCI binnen 72 uur na randomisering, en in dat geval kregen zij intraveneus ongefractioneerde heparine toegediend om een geactiveerde stollingstijd (ACT) van 300-350 seconden te handhaven.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het optreden van de dood door om het even welke oorzaak of een nieuw myocardinfarct (MI) (beoordeeld door een geblindeerde Klinische Gebeurtenissen Commissie) binnen 30 dagen na randomisering. De component MI kon gedefinieerd worden als asymptomatisch met enzymverhoging van CK-MB of een nieuwe Q-golf.

In vergelijking met placebo verlaagde eptifibatide, toegediend als 180/2,0, significant de incidentie van primaire-eindpuntgebeurtenissen (tabel 1): dit betekent dat ongeveer 15 gebeurtenissen vermeden worden per 1.000 behandelde patiënten:

<b>Tabel 1. Incidentie van overlijden/KGC-bepaald MI ("Behandeld na randomisering" populatie)</b>			
tijd	placebo	eptifibatide	p-waarde
30 dagen	743/4.697 (15,8 %)	667/4.680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> : Pearson-chi-kwadraattest voor verschil tussen placebo en eptifibatide			

De resultaten van het primaire eindpunt werden voornamelijk toegeschreven aan het optreden van een myocardinfarct.

De daling van de incidentie van de eindpuntgebeurtenissen bij patiënten behandeld met eptifibatide trad vroeg op gedurende de behandeling (binnen de eerste 72-96 uur) en deze daling werd behouden gedurende 6 maanden zonder enig significant effect op de mortaliteit.

Patiënten die het meeste baat hebben bij een behandeling met eptifibatide zijn degenen met een hoog risico op myocardinfarct binnen de eerste 3-4 dagen na het begin van acute angina pectoris.

Volgens epidemiologische bevindingen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen geassocieerd met bepaalde indicatoren, bijvoorbeeld:

- leeftijd

- verhoogde hartslag of bloeddruk
- aanhoudende of terugkerende ischemische hartpijn
- duidelijke veranderingen in het ECG (in het bijzonder ST-segmentafwijkingen)
- verhoogde hartenzymen of indicatoren (bijv. CK-MB, troponines)
- hartfalen

Het PURSUIT-onderzoek werd uitgevoerd in een tijd waarin de standaardbehandeling van acute coronaire syndromen afweek van de huidige standaardbehandeling ten aanzien van het gebruik van bloedplaatjes ADP-receptor (P2Y12) antagonisten en het routinematige gebruik van intracoronaire stents.

### ESPRIT-onderzoek

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIB/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (n= 2.064) voor een niet spoedeisende PCI met een intracoronaire vaatprothese.

Alle patiënten kregen een standaardverzorging en werden gerandomiseerd naar placebo of naar eptifibatide (twee bolussen van 180 microgram/kg en een continue infusie tot ontslag uit het ziekenhuis of maximaal 18-24 uur).

De eerste bolusinjectie en de infusie werden tegelijkertijd gestart, onmiddellijk vóór de PCI-ingreep. De tweede bolus werd 10 minuten na de eerste bolus toegediend. De infusiesnelheid bedroeg 2,0 microgram/kg/min voor patiënten met een serumcreatininegehalte van  $\leq 175$  micromol/l of 1,0 microgram/kg/min voor een serumcreatininegehalte van  $> 175$  tot 350 micromol/l.

De patiënten uit de eptifibatide-arm van het onderzoek kregen bijna allemaal aspirine toegediend (99,7%) en 98,1% kreeg een thienopyridine (clopidogrel in 95,4% en ticlopidine in 2,7%) toegediend. Op de dag van de PCI, vóór het inbrengen van de katheter, kreeg 53,2% een thienopyridine (clopidogrel 52,7%; ticlopidine 0,5%) toegediend, voornamelijk als een oplaaddosis (bolus van 300 mg of meer). Het aantal patiënten dat met placebo behandeld werd en deze middelen toegediend kreeg, was vergelijkbaar (aspirine 99,7%, clopidogrel 95,9%, ticlopidine 2,6%).

In het ESPRIT-onderzoek werd een vereenvoudigd behandelingsvoorschrift voor de heparinedosering gebruikt gedurende de PCI, bestaande uit een initiële bolus van 60 eenheden/kg met een richttijd van 200-300 seconden voor de ACT. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de dood (D), MI, spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat (UTVR) en een acute levensreddende antitrombotische behandeling met een GP-IIb/IIIa-inhibitor (LB) binnen 48 uur na randomisatie.

MI werd geïdentificeerd door middel van de belangrijkste CK-MB-laboratoriumcriteria. Voor deze diagnose moesten er binnen 24 uur na de index PCI-ingreep ten minste twee CK-MB-waarden  $\geq 3$  x de bovengrens van de normale waarde bedragen; validatie door de KGC was daarom niet vereist. MI kon ook gemeld worden door een KGC-beoordeling of een rapport van de onderzoeker.

Het primaire-eindpuntonderzoek [viervoudige samenstelling van dood, MI, spoedeisende revascularisatie van het beoogde bloedvat (UTVR) en trombolytische bail-out (TBO) na 48 uur] toonde een relatieve vermindering van 37% en een absolute vermindering van 3,9% in de groep die eptifibatide toegediend kreeg (6,6% gebeurtenissen versus 10,5%,  $p = 0,0015$ ). De resultaten van het primaire eindpunt werden hoofdzakelijk toegeschreven aan het minder optreden van enzymatisch MI, omschreven als het optreden van vroegtijdige asymptomatische verhoging van de cardiale enzymen na een PCI (80 van de 92 MI's in de groep die eptifibatide toegediend kreeg versus 47 van de 56 MI's in de groep die placebo toegediend kreeg). De klinische relevantie van dergelijke enzymatische MI's is nog steeds controversieel.

Gelijkaardige resultaten werden ook bereikt voor de 2 secundaire eindpunten die na 30 dagen werden vastgesteld: een drievoudige samenstelling van dood, MI en UTVR, en de sterkere combinatie van dood met MI.

De verminderde incidentie van eindpuntgebeurtenissen bij patiënten die eptifibatide kregen, bleek vroeg tijdens de behandeling en werd gedurende 1 jaar gehandhaafd.

#### *Verlenging van de bloedingstijd*

Toediening van eptifibatide door middel van een intraveneuze bolus en infusie veroorzaakt een tot 5-voudige verlenging van de bloedingstijd. Deze verlenging is snel omkeerbaar door stopzetten van de infusie, met bloedingstijden die normaliseren binnen ongeveer 6 (2-8) uur. Als eptifibatide alleen wordt toegediend, heeft het geen meetbaar effect op de protrombinetijd (PT) of de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT).

#### *EARLY-ACS onderzoek*

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) was een onderzoek met vroegtijdig routinematig eptifibatide versus placebo (met uitgesteld tijdelijk gebruik van eptifibatide in de catheterisatieruimte) gebruikt in combinatie met een antitrombosebehandeling (ASA, UFH, bivalirudine, fondaparinux of laag moleculair-gewicht heparine) bij patiënten met een hoog-risico NSTEMI ACS. Patiënten dienden een invasief beleid te ondergaan ter verdere behandeling nadat ze gedurende 12 tot 96 uur studiemedicatie hadden gekregen. Patiënten konden ofwel met medicatie behandeld worden, verder behandeld worden met een bypassoperatie (CABG) of met een percutane coronaire interventie (PCI). In het onderzoek werd, in tegenstelling tot de goedgekeurde dosering in de EU, een dubbele bolus studiemedicatie (met 10 minuten ertussen) gebruikt voor de infusie.

Vroege routinematige eptifibatide in deze hoog-risico optimaal behandelde NSTEMI-ACS-populatie die behandeld werd via een invasief beleid resulteerde niet in een statistisch significante reductie in het samenstelde primaire eindpunt sterftecijfer, MI, RI-UR en TBO binnen 96 uur vergeleken met een behandelingschema van uitgestelde tijdelijke eptifibatide (9,3% bij vroege eptifibatide-patiënten versus 10,0% bij patiënten die waren ingesteld op uitgestelde tijdelijke eptifibatide; odds ratio=0,920; 95% BI=0,802-1,055; p=0,234).

GUSTO ernstige/levensbedreigende bloeding trad soms op en was vergelijkbaar in beide behandelgroepen (0,8%). GUSTO matige of ernstige/levensbedreigende bloedingen traden significant vaker op met vroege routinematige eptifibatide (7,4% versus 5,0% in de uitgestelde tijdelijke eptifibatidegroep; p< 0,001). Er werden vergelijkbare verschillen gevonden voor TIMI ernstige bloeding (118 [2,5%] bij vroeg routinematig gebruik versus 83 [1,8%] bij uitgesteld tijdelijk gebruik; p=0,016).

Er werd geen statistisch significant voordeel aangetoond van het vroege routinematige eptifibatidebeleid in de subgroep patiënten die behandeld werden met medicatie of tijdens de behandelperiode met medicatie voorafgaand aan PCI of CABG.

Uit een post hoc analyse van het EARLY ACS-onderzoek naar de risk benefit van een dosisreductie bij patiënten met een matige nierfunctie-insufficiëntie kunnen onvoldoende conclusies worden getrokken. De primaire eindpuntfrequentie bedroeg 11,9% bij patiënten die een verminderde dosis hadden gekregen (1 microgram/kg/min) versus 11,2% bij patiënten die de standaarddosering kregen (2 microgram/kg/min) wanneer eptifibatide werd toegediend op de vroege routinematige wijze (p=0,81). Met uitgestelde tijdelijke eptifibatidetoediening waren de frequenties 10% versus 11,5% bij patiënten die respectievelijk de verlaagde dosering en de standaarddosering kregen (p=0,61). TIMI ernstige bloeding trad op bij 2,7% van de patiënten die een verlaagde dosering kregen (1 microgram/kg/min) versus 4,2% van de patiënten die de standaarddosering kregen (2 microgram/kg/min) wanneer eptifibatide werd toegediend op de vroege routinematige wijze (p=0,36). Met uitgestelde tijdelijke eptifibatidetoediening waren de TIMI ernstige gebeurtenissen 1,4% versus 2,0% bij patiënten die respectievelijk de verlaagde dosering en de standaarddosering kregen (p=0,54). Er zijn geen noemenswaardige verschillen waargenomen met de GUSTO ernstige bloedingspercentages.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van eptifibatide is lineair en dosisproportioneel voor bolusdoses tussen 90 en 250 microgram/kg en infusiesnelheden van 0,5 tot 3,0 microgram/kg/min. Voor een infusie van 2,0 microgram/kg/min bedragen de gemiddelde steady-state eptifibatideconcentraties in het plasma 1,5 tot 2,2 microgram/ml bij patiënten met kransslagaderaandoeningen. Deze plasmaconcentraties worden snel bereikt als de infusie voorafgegaan wordt door een bolusinjectie van 180 microgram/kg. De eptifibatidebinding aan humaan plasmaproteïne bedraagt ongeveer 25%. In dezelfde populatie bedraagt de plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,5 uur, de plasmaklaring 55 tot 80 ml/kg/uur en het distributievolume ongeveer 185 tot 260 ml/kg.

Bij gezonde proefpersonen draagt de renale excretie voor ongeveer 50% bij aan de totale lichaamsklaring; ongeveer 50% van de geklaarde hoeveelheid wordt onveranderd uitgescheiden. Bij patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) wordt de klaring van eptifibatide met ongeveer 50% verminderd en worden de steady-state plasmaspiegels ongeveer verdubbeld.

Er zijn geen formele onderzoeken naar farmacokinetische interactie uitgevoerd. Echter, in een farmacokinetisch populatie-onderzoek werd er geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen eptifibatide en de volgende tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen: amlodipine, atenolol, atropine, captopril, cefazoline, diazepam, digoxine, diltiazem, difenhydramine, enalapril, fentanyl, furosemide, heparine, lidocaïne, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfine, nitraten, nifedipine en warfarine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologie-onderzoeken uitgevoerd met eptifibatide omvatten onderzoeken met eenmalige en herhaalde dosis bij de rat, het konijn en de aap, reproductie-onderzoeken bij de rat en het konijn, *in vitro en in vivo* genetische toxiciteitsonderzoeken, en onderzoeken naar irritatie, overgevoeligheid en antigeniteit. Er werden geen onverwachte toxische effecten voor een middel met dit farmacologische profiel waargenomen en de bevindingen waren voorspellend voor klinische ervaring, met bloedingseffecten als voornaamste bijwerking. Er werden geen genotoxische effecten waargenomen met eptifibatide.

Teratologische onderzoeken werden uitgevoerd bij drachtige ratten door continue intraveneuze infusie van eptifibatide met totale dagelijkse doses van maximaal 72 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens op basis van lichaamsoppervlakte) en bij drachtige konijnen met totale dagelijkse doses van maximaal 36 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens op basis van lichaamsoppervlakte). Deze onderzoeken hebben geen verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus aangetoond die te wijten was aan eptifibatide. Onderzoeken naar reproductie bij diersoorten waarbij eptifibatide een farmacologische werking vertoont die vergelijkbaar is met die bij de mens, zijn niet beschikbaar. Daarom zijn deze onderzoeken niet geschikt om de toxiciteit van eptifibatide op de voortplanting te evalueren (zie rubriek 4.6).

Het carcinogene potentieel van eptifibatide is niet geëvalueerd in langetermijnonderzoeken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuurmonohydraat  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

INTEGRILIN is niet verenigbaar met furosemide.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag INTEGRILIN niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Eén Type I glazen injectieflacon van 10 ml, afgesloten met een butylrubberen stop en verzegeld met een geplooid aluminium verzegeling.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Fysische en chemische verenigbaarheidstesten tonen aan dat INTEGRILIN kan worden toegediend via een intraveneuze lijn met atropinesulfaat, dobutamine, heparine, lidocaïne, meperidine, metoprolol, midazolam, morfine, nitroglycerine, weefselplasminogeenactivator of verapamil. INTEGRILIN is verenigbaar met 0,9 % natriumchlorideoplossing voor injectie en met dextrose 5% in Normosol R, met of zonder kaliumchloride. Zie de Normosol R SmPC voor details over de samenstelling.

Controleer voor gebruik de inhoud van de injectieflacon. Niet gebruiken als deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn. Bescherming van INTEGRILIN oplossing tegen licht is niet nodig tijdens de toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/109/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01-07-1999  
Datum van laatste verlenging: 09-07-2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml oplossing voor infusie  
eptifibatide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml oplossing voor infusie bevat 0,75 mg eptifibatide.

Eén infusieflacon van 100 ml bevat 75 mg eptifibatide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide, water voor injectie

Dit geneesmiddel bevat natrium (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie

1 infusieflacon van 100 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Controleer de inhoud van de infusieflacon. Niet gebruiken als deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig al het niet gebruikte materiaal na opening.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/109/001

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

INTEGRILIN 0,75 mg/ml oplossing voor infusie  
eptifibatide

Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 infusieflacon van 100 ml

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

INTEGRILIN 2 mg/ml oplossing voor injectie  
eptifibatide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 mg eptifibatide.

Een injectieflacon van 10 ml bevat 20 mg eptifibatide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide, water voor injectie

Dit geneesmiddel bevat natrium (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon van 10 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Controleer de inhoud van de injectieflacon. Niet gebruiken als deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietig al het niet gebruikte materiaal na opening.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/109/002

**13. PARTIJNUMMER**

LOT:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

INTEGRILIN 2 mg/ml oplossing voor injectie  
eptifibatide

Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

LOT:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 injectieflacon van 10 ml

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Integrilin 0,75 mg/ml oplossing voor infusie** eptifibatide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Integrilin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Integrilin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Integrilin is een remmer van de bloedplaatjesaggregatie. Dat betekent dat het helpt de vorming van bloedklonters te voorkomen.

Integrilin wordt gebruikt bij volwassenen met verschijnselen van ernstige coronaire insufficiëntie, gedefinieerd als spontane en recente pijn op de borst met electrocardiografische (ECG) afwijkingen of biologische veranderingen. Integrilin wordt gewoonlijk gebruikt in combinatie met aspirine en met ongefractioneerde heparine.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft onlangs een bloeding in uw maagdarmkanaal, blaas of andere organen gehad, bijvoorbeeld als u bloed heeft gezien in uw ontlasting of urine (met uitzondering van menstruatiebloed) tijdens de afgelopen 30 dagen.
- U heeft tijdens de afgelopen 30 dagen een beroerte gehad of een beroerte die gepaard ging met een bloeding (zorg ervoor dat uw arts op de hoogte is dat u ooit een beroerte heeft gehad).
- U heeft een hersentumor of een toestand gehad die de bloedvaten rond de hersenen aantast.
- U heeft tijdens de afgelopen 6 weken een ernstige operatie ondergaan of een ernstige verwonding gehad.
- U heeft bloedingsproblemen of heeft deze problemen gehad.
- U heeft bloedstollingsproblemen of een lage bloedplaatjestelling of u heeft dit gehad.
- U heeft ernstige hypertensie (hoge bloeddruk) of u heeft dit gehad.
- U heeft ernstige nier- of leverproblemen of u heeft dit gehad.
- U werd behandeld met een ander geneesmiddel van hetzelfde type als Integrilin.

Licht uw arts in als u een van deze aandoeningen heeft gehad. Als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

- Integrilin wordt uitsluitend aanbevolen voor gebruik bij volwassen patiënten die op een cardiologie-afdeling van een ziekenhuis opgenomen zijn
- Integrilin is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar
- vóór en tijdens uw behandeling met Integrilin zullen monsters van uw bloed uit voorzorg gecontroleerd worden om de kans op onverwachte bloedingen te beperken
- tijdens het gebruik van Integrilin zult u zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van ongebruikelijke of onverwachte bloedingen

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Integrilin nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Het gaat daarbij met name om:

- bloedverdunners (orale anticoagulantia) of
- geneesmiddelen die bloedstolling voorkomen, waaronder warfarine, dipyridamol, ticlopidine, aspirine (behalve als u deze middelen krijgt toegediend als onderdeel van de behandeling met Integrilin)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Het gebruik van Integrilin wordt gewoonlijk niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of ziekenhuisapotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal voordat hij u Integrilin voorschrijft de voordelen voor u afwegen tegen het risico voor uw baby.

Als u borstvoeding geeft moet u de borstvoeding onderbreken gedurende de behandelingsperiode.

### **Integrilin bevat natrium**

- Dit middel bevat 161 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per infusieflacon van 100 ml. Dit komt overeen met 8,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Integrilin wordt door middel van een directe injectie in de ader toegediend, gevolgd door een infusie (druppelinfusie). De toegediende dosis is gebaseerd op uw gewicht. De aanbevolen dosis is 180 microgram/kg toegediend als een bolus (snelle intraveneuze injectie), gevolgd door een infusie (druppelinfusie) van 2 microgram/kg/min gedurende maximaal 72 uur. Indien u een nieraandoening heeft, kan de infusiedosering worden verlaagd tot 1 microgram/kg/ minuut.

Als een percutane coronaire ingreep (PCI) wordt uitgevoerd tijdens de therapie met Integrilin, mag de toediening van de intraveneuze oplossing worden voortgezet tot maximaal 96 uur.

U zult ook aspirine en heparine toegediend krijgen (als dat in uw geval niet gecontra-indiceerd is).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden*

- lichte of ernstige bloeding (bijvoorbeeld bloed in de urine, bloed in de ontlasting, bloed braken of bloeden bij chirurgische ingrepen)
- anemie (verminderd aantal rode bloedcellen)

##### Vaak voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij minder dan 1 op de 10 personen optreden*

- ontsteking van een ader

##### Soms voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij minder dan 1 op de 100 personen optreden*

- vermindering van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die noodzakelijk zijn voor de bloedstolling)
- verminderde bloedstroom naar de hersenen

##### Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij minder dan 1 op de 10.000 personen optreden*

- ernstige bloeding (bijvoorbeeld bloeding in de buik, in de hersenen en in de longen)
- dodelijke bloeding
- ernstige vermindering van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die noodzakelijk zijn voor de bloedstolling)
- huiduitslag (zoals netelroos)
- plotselinge, ernstige allergische reactie

Als u enig teken van bloeding opmerkt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts, uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Zeer zelden waren bloedingen ernstig of fataal. Bloedtesten en een nauwgezette controle door uw arts of apotheker dienen als veiligheidsmaatregel om een bloeding te vermijden.

Als u een ernstige allergische reactie of netelroos krijgt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts, uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden bij patiënten die dit type behandeling nodig hebben, zijn bijwerkingen die samenhangen met de aandoening waarvoor u behandeld wordt, zoals snelle of onregelmatige hartslag, lage bloeddruk, shock of hartstilstand.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de infusieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaar de infusieflacon in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht. Bescherming van de Integrilin oplossing tegen licht is echter niet nodig tijdens de toediening.

De inhoud van de infusieflacon moet voor gebruik gecontroleerd worden.

Gebruik Integrilin niet als u constateert dat deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn.

Ongebruikt geneesmiddel dat na opening overblijft, moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw ziekenhuisapotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is eptifibatide. Elke ml oplossing voor infusie bevat 0,75 mg eptifibatide. Een infusieflacon met 100 ml oplossing voor infusie bevat 75 mg eptifibatide.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide en water voor injectie.

### **Hoe ziet Integrilin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Integrilin oplossing voor infusie: 100 ml infusieflacon, verpakking met 1 infusieflacon

De heldere, kleurloze oplossing zit in een 100 ml glazen infusieflacon die is afgesloten met een butylrubberen dop en is verzegeld met een krimpaluminium verzegeling.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline 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) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**  
GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Magyarország**  
GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**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 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**  
GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

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

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

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

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

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Integrilin 2 mg/ml oplossing voor injectie** eptifibatide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Integrilin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Integrilin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Integrilin is een remmer van de bloedplaatjesaggregatie. Dat betekent dat het helpt de vorming van bloedklonters te voorkomen.

Integrilin wordt gebruikt bij volwassenen met verschijnselen van ernstige coronaire insufficiëntie, gedefinieerd als spontane en recente pijn op de borst met electrocardiografische (ECG) afwijkingen of biologische veranderingen. Integrilin wordt gewoonlijk gebruikt in combinatie met aspirine en ongefractioneerde heparine.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft onlangs een bloeding in uw maagdarmkanaal, blaas of andere organen gehad, bijvoorbeeld als u bloed heeft gezien in uw ontlasting of urine (met uitzondering van menstruatiebloed) tijdens de afgelopen 30 dagen.
- U heeft tijdens de afgelopen 30 dagen een beroerte gehad of een beroerte die gepaard ging met een bloeding (zorg ervoor dat uw arts op de hoogte is dat u ooit een beroerte heeft gehad).
- U heeft een hersentumor of een toestand gehad die de bloedvaten rond de hersenen aantast.
- U heeft tijdens de afgelopen 6 weken een ernstige operatie ondergaan of een ernstige verwonding gehad.
- U heeft bloedingsproblemen of u heeft deze problemen gehad.
- U heeft bloedstollingsproblemen of een lage bloedplaatjestelling of u heeft dit gehad.
- U heeft ernstige hypertensie (hoge bloeddruk) of u heeft dit gehad.
- U heeft ernstige nier- of leverproblemen of u heeft dit gehad.
- U werd behandeld met een ander geneesmiddel van hetzelfde type als Integrilin.

Licht uw arts in als u een van deze aandoeningen heeft gehad. Als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

- Integrilin wordt uitsluitend aanbevolen voor gebruik bij volwassen patiënten die op een cardiologieafdeling van een ziekenhuis opgenomen zijn
- Integrin is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar
- vóór en tijdens uw behandeling met Integrilin zullen monsters van uw bloed uit voorzorg gecontroleerd worden om de kans op onverwachte bloedingen te beperken
- tijdens het gebruik van Integrilin zult u zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van ongebruikelijke of onverwachte bloedingen

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Integrilin nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Het gaat daarbij met name om:

- bloedverdunners (orale anticoagulantia) of
- geneesmiddelen die bloedstolling voorkomen, waaronder warfarine, dipyridamol, ticlopidine, aspirine (behalve als u deze middelen krijgt toegediend als onderdeel van de behandeling met Integrilin)

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Het gebruik van Integrilin wordt gewoonlijk niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of ziekenhuisapotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal voordat hij u Integrilin voorschrijft de voordelen voor u afwegen tegen het risico voor uw baby.

Als u borstvoeding geeft moet u de borstvoeding onderbreken gedurende de behandelingsperiode.

### **Integrilin bevat natrium**

- Dit middel bevat 13,8 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 10 ml. Dit komt overeen met 0,69% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Integrilin wordt door middel van een directe injectie in de ader toegediend en gevolgd door een infusie (druppelinfusie). De toegediende dosis is gebaseerd op uw gewicht. De aanbevolen dosis is 180 microgram/kg toegediend als een bolus (snelle intraveneuze injectie), gevolgd door een infusie (druppelinfusie) van 2,0 microgram/kg/minuut gedurende maximaal 72 uur. Indien u een nieraandoening heeft, kan de infusiedosering worden verlaagd tot 1,0 microgram/kg/minuut.

Als een percutane coronaire ingreep (PCI) wordt uitgevoerd tijdens de therapie met Integrilin, mag de toediening van de intraveneuze oplossing worden voortgezet tot maximaal 96 uur.

U zult ook aspirine en heparine toegediend krijgen (als dat in uw geval niet gecontra-indiceerd is).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden*

- lichte of ernstige bloeding (bijvoorbeeld bloed in de urine, bloed in de ontlasting, bloed braken of bloeden bij chirurgische ingrepen)
- anemie (verminderd aantal rode bloedcellen)

##### Vaak voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij minder dan 1 op de 10 personen optreden*

- ontsteking van een ader

##### Soms voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij minder dan 1 op de 100 personen optreden*

- vermindering van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die noodzakelijk zijn voor de bloedstolling)
- verminderde bloedstroom naar de hersenen

##### Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

*Deze bijwerkingen kunnen bij minder dan 1 op de 10.000 personen optreden*

- ernstige bloeding (bijvoorbeeld bloeding in de buik, in de hersenen en in de longen)
- dodelijke bloeding
- ernstige vermindering van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die noodzakelijk zijn voor de bloedstolling)
- huiduitslag (zoals netelroos)
- plotselinge, ernstige allergische reactie

Als u enig teken van een bloeding opmerkt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts, uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Zeer zelden waren bloedingen ernstig of fataal. Bloedtesten en een nauwgezette controle door uw arts of apotheker dienen als veiligheidsmaatregel om een bloeding te vermijden.

Als u een ernstige allergische reactie of netelroos krijgt, waarschuw dan onmiddellijk uw arts, uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden bij patiënten die dit type behandeling nodig hebben, zijn bijwerkingen die samenhangen met de aandoening waarvoor u behandeld wordt, zoals snelle of onregelmatige hartslag, lage bloeddruk, shock of hartstilstand.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht. Bescherming van de Integrilin oplossing tegen licht is echter niet nodig tijdens de toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet voor gebruik gecontroleerd worden.

Gebruik Integrilin niet als u constateert dat deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn.

Ongebruikt geneesmiddel dat na opening overblijft, moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw ziekenhuisapotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is eptifibatide. Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 mg eptifibatide. Een injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg eptifibatide.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat, natriumhydroxide en water voor injecties.

### **Hoe ziet Integrilin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Integrilin oplossing voor injectie: 10 ml injectieflacon, verpakking met 1 injectieflacon

De heldere, kleurloze oplossing zit in een 10 ml glazen injectieflacon die is afgesloten met een butylrubberen dop en is verzegeld met een krimpaluminium verzegeling.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.