INTEGRILIN 0,75 mg/ml-Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml der Infusionslösung enthält 0,75 mg Eptifibatid.
Eine 100 ml Durchstechflasche enthält 75 mg Eptifibatid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INTEGRILIN ist zur Anwendung mit Acetylsalicylsäure und unfraktioniertem Heparin bestimmt.
INTEGRILIN ist indiziert zur Prävention eines drohenden Myokardinfarkts bei Erwachsenen mit instabiler Angina pectoris oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt, wobei Brustschmerz zuletzt innerhalb von 24 Stunden und EKG-Veränderungen aufgetreten und/oder die Herzenzyme erhöht sind.
Die Behandlung mit INTEGRILIN kommt am ehesten den Patienten zugute, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 3 – 4 Tage nach dem Auftreten von Symptomen einer akuten Angina pectoris besteht, wie zum Beispiel bei Patienten, die sich der Wahrscheinlichkeit nach einer frühzeitigen PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das vorliegende Arzneimittel ist nur zur Anwendung in einer Klinik bestimmt. Es sollte nur durch spezialisierte Ärzte angewendet werden, die über Erfahrung mit der Behandlung akuter koronarer Herzerkrankungen verfügen.
Die INTEGRILIN Infusionslösung muss zusammen mit der INTEGRILIN Injektionslösung verwendet werden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Heparin wird empfohlen, sofern keine Gegenanzeige (wie Thrombozytopenie im Zusammenhang mit der Anwendung von Heparin in der Anamnese) vorliegt (siehe Heparin-Verabreichung Abschnitt 4.4). INTEGRILIN ist darüber hinaus zur gleichzeitigen Anwendung mit Acetylsalicylsäure bestimmt, da diese Teil der Standardtherapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist, es sei denn die Anwendung ist kontraindiziert.

Dosierung

Erwachsene (Alter ≥18 Jahre) mit instabiler Angina pectoris (IAP) oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt (NQMI).

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

Notfall- oder semielektive Operation

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

Beeinträchtigte Leberfunktion

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

Beeinträchtigte Nierenfunktion

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

Pädiatrische Population

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

4.3 Gegenanzeigen

INTEGRILIN darf nicht bei Patienten angewendet werden mit:
– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandtei-

le
- Anzeichen einer gastrointestinalen Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstigen anormalen aktiven Blutungen in den letzten 30 Tagen vor der Behandlung;
- anamnestischem Hinweis auf Schlaganfall in den letzten 30 Tagen oder irgendeinem Hinweis auf hämorrhagischen Schlaganfall;
- anamnestisch bekannter intrakranieller Erkrankung (Neoplasma, arteriovenöser Malformation, Aneurysma);
- größerer Operation oder schwerer Verletzung in den letzten 6 Wochen;
- hämorrhagischer Diathese in der Anamnese;
- Thrombozytopenie (<100.000 Zellen/mm^3);
- Thromboplastinzeit >1,2fache des Kontrollwertes oder International Normalized Ratio (INR) ≥2,0;
- schwerer Hypertonie (systolischem Blutdruck >200 mmHg oder diastolischem Blutdruck >110 mmHg unter antihypertensiver Therapie);
- schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder Abhängigkeit von der Dialyse
- klinisch bedeutsamer Leberfunktionsstörung
- begleitender oder geplanter Anwendung eines anderen parenteralen Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitors

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutung

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

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

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

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

Es liegen keine Erfahrungen zu INTEGRILIN und niedermolekularem Heparin vor.

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

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

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

Arterielle Verfahren

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

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

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

Der Mechanismus, durch den Eptifibatid eine Thrombozytopenie induzieren kann, ob immun- und/oder nicht-

immunvermittelt, ist noch nicht vollständig verstanden. Die Behandlung mit Eptifibatid war jedoch mit Antikörpern verbunden, die GP-IIb/IIIa erkennen, welches durch Eptifibatid blockiert war, was einen immunvermittelten Mechanismus vermuten lässt. Eine Thrombozytopenie, die nach der ersten Exposition mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor auftritt, kann durch die Tatsache erklärt werden, dass Antikörper bei manchen normalen Individuen naturgemäß auftreten.
Da entweder die wiederholte Exposition mit jeglichem Wirkstoff, der einen mimetischen Liganden für GP-IIb/IIIa (wie Abciximab oder Eptifibatid) darstellt, oder die erste Exposition mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor mit immunvermittelten thombozytopenischen Reaktionen verbunden sein können, ist ein Monitoring erforderlich. Dies bedeutet, dass die Thrombozytenzahl innerhalb von 6 Stunden vor der Behandlung und mindestens einmal täglich während der Therapie und sofort beim Auftreten von klinischen Anzeichen unerwarteter Blutungstendenzen kontrolliert werden muss.
Falls entweder ein Thrombozytenabfall bis auf <100.000/mm³ nachgewiesen, oder eine akute schwere Thrombozytopenie beobachtet wird, sollte die Unterbrechung jeglicher medikamentöser Behandlung, von der bekannt ist oder die unter Verdacht steht, thrombozytopenische Effekte zu besitzen (einschließlich Eptifibatid, Heparin und Clopidogrel), sofort in Erwägung gezogen werden. Basierend auf der klinischen Einschätzung ist im Einzelfall zu entscheiden, ob Thrombozytentransfusionen gegeben werden.
Bei Patienten mit vorausgegangener immunvermittelter Thrombozytopenie durch andere parenterale GP-IIb/IIIa-Inhibitoren liegen keine Daten mit der Anwendung von INTEGRILIN vor. Daher wird nicht empfohlen, Eptifibatid bei Patienten zu verabreichen, die im Vorfeld eine immunvermittelte Thrombozytopenie durch GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, einschließlich Eptifibatid, hatten.

Heparin-Verabreichung

Die Verabreichung von Heparin wird empfohlen, sofern keine Gegenanzeige (wie Thrombozytopenie im Zusammenhang mit der Anwendung von Heparin in der Anamnese) vorliegt.
IAP/NQMI: Die Dosisempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht ≥70 kg beträgt 5.000 Einheiten als Bolusdosis, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion von 1.000 Einheiten/h. Bei Patienten mit einem Körpergewicht <70 kg wird eine Bolusdosis von 60 Einheiten/kg empfohlen, gefolgt von einer Infusion von 12 Einheiten/kg/h. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist zu überwachen, um einen Wert zwischen 50 und 70 Sekunden aufrechtzuerhalten. Bei einem Wert von über 70 Sekunden kann ein erhöhtes Blutungsrisiko auftreten.
Bei Durchführung einer PCI anlässlich einer IAP/NQMI ist die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT) zu überwachen, um einen Wert zwischen 300 und 350 Sekunden aufrechtzuerhalten. Bei einer ACT von mehr als 300 Sekunden ist die Heparin-Verabreichung abzubrechen. Heparin darf erst wieder verabreicht werden, wenn die ACT auf einen Wert von unter 300 Sekunden fällt.

Überwachung der Laborwerte

Die folgenden Labortests werden vor der Infusion von INTEGRILIN empfohlen, um vorbestehende Störungen der Blutgerinnung zu erkennen: Prothrombinzeit (PT) und aPTT, Serumkreatinin, Thrombozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwert. Hämoglobin, Hämatokritwert und Thrombozytenzahl sind sowohl innerhalb von 6 Stunden nach Therapiebeginn als auch mindestens einmal täglich danach während der Behandlung (oder öfter, sofern es Hinweise auf eine deutliche Abnahme gibt) zu überwachen. Fällt die Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³, so sind weitere Thrombozyten-Bestimmungen nötig, um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen. Unfraktioniertes Heparin ist abzusetzen. Bei Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wird, ist auch die ACT zu bestimmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Warfarin und Dipyridamol

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

INTEGRILIN und Thrombolytika

Daten zur Anwendung von INTEGRILIN bei mit Thrombolytika behandelten Patienten liegen nur begrenzt vor. Eine PCI-Studie sowie eine Herzinfarkt-Studie ergaben keine eindeutigen Anhaltspunkte, dass Eptifibatid das Risiko für eine starke oder schwache Blutung im Zusammenhang mit Gewebeplasminogenaktivatoren erhöht. In einer Herzinfarkt-Studie schien Eptifibatid bei der Anwendung mit Streptokinase das Blutungsrisiko zu erhöhen. Die Kombination aus einer reduzierten Dosis Tenecteplase und Eptifibatid erhöhte bei einer gleichzeitigen Verabreichung in einer akuten ST-Hebungs-Infarktstudie im Vergleich zu einer Kombination aus Placebo und Eptifibatid sowohl das Risiko größerer, als auch kleinerer Blutungen signifikant.
In einer Studie, die 181 Patienten mit akutem Myokardinfarkt einschloss, wurde Eptifibatid (in einer Dosierung der Bolusinjektion bis 180 Mikrogramm/kg und nachfolgender Infusion bis 2 Mikrogramm/kg/min über bis zu 72 Stunden) gleichzeitig mit Streptokinase (1,5 Millionen Einheiten über 60 Minuten) verabreicht. Bei den höchsten Infusionsraten (1,3 Mikrogramm/kg/min und 2,0 Mikrogramm/kg/min) führte Eptifibatid zu einer erhöhten Häufigkeit von Blutungen und Transfusionen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Streptokinase.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Eptifibatid bei Schwangeren vor.
Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
INTEGRILIN darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Klinische Prüfungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[CABG]-bedingt oder an der Zugangsstelle zur Femoralarterie).
Eine schwache Blutung war in der PURSUIT-Prüfung definiert als spontane, makroskopisch sichtbare Hämaturie, spontane Hämatemesis, ein beobachteter Blutverlust mit einer Abnahme des Hämoglobinwerts um mehr als 3 g/dl oder mehr als 4 g/dl, wenn keine Blutungsstelle festgestellt wurde. Bei Patienten, die sich einer PCI unterzogen und gleichzeitig Heparin erhielten, traten häufiger Blutungen auf, wenn der ACT-Wert 350 Sekunden überschritt (siehe Abschnitt 4.4, Heparin-Verabreichung).
Eine starke Blutung war in der PURSUIT-Prüfung definiert entweder als eine intrakranielle Blutung oder als eine Abnahme der Hämoglobinkonzentrationen um mehr als 5 g/dl. Starke Blutungen waren ebenfalls sehr häufig und wurden häufiger unter Eptifibatid als unter Placebo beschrieben (> 1/10 oder 10,8% gegenüber 9,3%). Diese waren aber selten in der großen Mehrheit der Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen keiner CABG unterziehen mussten. Bei Patienten, die sich einer CABG unterzogen, war unter INTEGRILIN die Häufigkeit einer Blutung - verglichen mit Placebo - nicht erhöht. In der Patienten-Untergruppe, die sich einer PCI unterzogen, wurden starke Blutungen häufig und zwar bei 9,7% der mit Eptifibatid behandelten Patienten im Gegensatz zu 4,6% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.
Die Inzidenz an schweren oder lebensbedrohlichen Blutungsereignissen unter INTEGRILIN war 1,9% gegenüber 1,1% unter Placebo. Die Notwendigkeit für Bluttransfusionen unter der INTEGRILIN-Behandlung war mäßig erhöht (11,8% gegenüber 9,3% bei Placebo).
Veränderungen während der Eptifibatid-Therapie sind auf die bekannte pharmakologische Wirkung von Eptifibatid, d. h. die Hemmung der Thrombozytenaggregation, zurückzuführen. Mit Blutungen assoziierte Veränderungen der Laborparameter (z.B. Blutungszeit) sind daher üblich und zu erwarten. Hinsichtlich der Leberfunktionswerte (SGOT/AST, SGPT/ALT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) oder der Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut) wurden keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den mit Eptifibatid und den mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Erfahrungen nach Markteinführung

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

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

4.9 Überdosierung
Erfahrungen beim Menschen mit einer Überdosierung von Eptifibatid liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Es gab keinen Hinweis auf schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von versehentlich überdosierten Bolusinjektionen, mit einer als Überdosierung gemeldeten zu schnellen Infusion oder mit hohen kumulativen Dosen. Im Rahmen der PURSUIT-Studie erhielten 9 Patienten Bolus- und/oder Infusionsdosen, die mehr als das Zweifache der empfohlenen Dosis betrugen, oder wurden vom Prüfarzt als überdosiert eingestuft. Bei keinem dieser Patienten kam es zu einer exzessiven Blutung, auch wenn bei einem Patienten, der sich einer CABG-Operation unterzog, über eine mäßiggradige Blutung berichtet wurde. Insbesondere trat bei keinem Patienten eine intrakranielle Blutung auf.
Eine Überdosis von Eptifibatid könnte möglicherweise eine Blutung zur Folge haben. Die Wirkung von Eptifibatid kann aufgrund seiner kurzen Halbwertzeit und seiner schnellen Clearance einfach gestoppt werden, indem die Infusion abgesetzt wird. Somit besteht kaum eine Notwendigkeit zur Dialyse, obwohl Eptifibatid dialysefähig ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum (Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin).
ATC-Code: B01AC16.

Wirkmechanismus
Eptifibatid, ein synthetisches zyklisches Heptapeptid mit sechs Aminosäuren sowie einem Cysteinamid- und einem Mercaptopropionyl (desaminocysteinyl)-Rest, ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und gehört der Klasse der RGD (Arginin-Glycin-Aspartat)-Mimetika an.
Die Wirkung von Eptifibatid besteht in einer reversiblen Hemmung der Thrombozytenaggregation, indem es die Bindung von Fibrinogen, von Willebrand-Faktor und anderen Adhäsionsliganden an die Glykoprotein-(GP-) IIb/IIIa-Rezeptoren hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen
Eptifibatid hemmt die Thrombozytenaggregation dosis- und konzentrationsabhängig, wie dies durch die ex-vivo-Thrombozytenaggregation mit Adenosindiphosphat (ADP) und anderen Agonisten zur Induktion der Thrombozytenaggregation aufgezeigt wurde. Die Wirkung von Eptifibatid ist unmittelbar nach intravenöser Bolusinjektion von 180 Mikrogramm/kg zu beobachten. Bei anschließender Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min führt dieses Therapieschema bei physiologischen Calciumkonzentrationen bei mehr als 80% der Patienten zu einer mehr als 80%igen Hemmung der ADP-induzierten ex-vivo-Thrombozytenaggregation.
Die Thrombozytenaggregationshemmung geht 4 Stunden nach Beendigung der Dauerinfusion von 2,0 Mikrogramm/ kg/min auf den Ausgangswert der Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregation >50%) zurück. Bestimmungen der ADP-induzierten ex-vivo-Thrombozytenaggregation bei physiologischen Calciumkonzentrationen (D-Phenylalanyl-L-prolyl-L-argininchlormethylketon-Antikoagulans) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Non-Q-wave-Myokardinfarkt ergaben eine konzentrationsabhängige Hemmung mit einer IC_{50} (50% Hemmkonzentration) von ca. 550 ng/ml und einer IC80 (80% Hemmkonzentration) von ca. 1.100 ng/ml.
Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich der Hemmung der Thrombozytenaggregation bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion vor. Bei Patienten mit mäßiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) wurde nach einer Gabe von 2 Mikrogramm/kg/min eine 100%ige Hemmung nach 24 Stunden erreicht. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) wurde nach einer Gabe von 1 Mikrogramm/kg/min bei mehr als 80% der Patienten eine 80%ige Hemmung nach 24 Stunden erreicht.
Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
PURSUIT-Studie
Die zentrale klinische Studie zur instabilen Angina pectoris (UA) bzw. zum Non-Q-wave-Myokardinfarkt (NQMI) war PURSUIT. Diese Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindprüfung an 10.948 Patienten mit UA oder NQMI in 726 Zentren aus 27 Ländern. Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn sie eine kardiale Ischämie im Ruhezustand (≥10 Minuten) während der letzten 24 Stunden erlitten hatten und

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

Die Patienten erhielten entsprechend der Randomisierung entweder Placebo oder Eptifibatid als 180 Mikrogramm/kg Bolusinjektion gefolgt von einer 2,0 Mikrogramm/kg/min Infusion (180/2,0) bzw. als 180 Mikrogramm/kg Bolusinjektion gefolgt von einer 1,3 Mikrogramm/kg/min Infusion (180/ 1,3).
Die Infusion wurde fortgesetzt bis zur Klinikentlassung, bis zu einer aortokoronaren Bypass (CABG)-Operation oder bis zu 72 Stunden, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Durchführung einer PCI wurde nach dem Eingriff die Eptifibatid-Infusion über 24 Stunden bis zu einer Infusionszeit von 96 Stunden fortgesetzt.
Der Behandlungsarm mit 180/1,3 wurde nach einer Zwischenauswertung, wie im Protokoll vorgeschrieben, gestoppt, da die zwei Prüfarme eine ähnliche Blutungshäufigkeit zu zeigen schienen.
Patienten wurden entsprechend den üblichen Standardmaßnahmen des jeweiligen Prüfzentrums behandelt. Die Durchführungshäufigkeit von Angiographie, PCI und CABG war daher in den einzelnen Prüfzentren und Ländern sehr verschieden. Bei 13% der Patienten in PURSUIT wurde während der Infusionsbehandlung mit der Prüfmedikation ein PCI durchgeführt, wovon ca. 50% intrakoronare Stents erhielten. Die übrigen 87% wurden rein medikamentös (ohne PCI während der Infusion des Medikaments) behandelt.
Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhielt Acetylsalicylsäure (75 - 325 mg einmal täglich). Unfraktioniertes Heparin wurde nach ärztlichem Ermessen intravenös oder subkutan verabreicht, üblicherweise als intravenöse Bolusinjektion von 5.000 Einheiten, gefolgt von einer Dauerinfusion von
1.000 Einheiten pro Stunde. Ziel war die Einhaltung einer aPTT von 50 - 70 Sekunden. Insgesamt unterzogen sich 1.250 Patienten innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung einer PCI, wobei sie intravenös unfraktioniertes Heparin verabreicht bekamen, um die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) bei 300 - 350 Sekunden zu halten.
Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von Todesfällen jeglicher Ursache oder neuem Myokardinfarkt (MI) (beurteilt durch ein verblindetes Clinical Events Committee) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Der Endpunkt MI konnte als asymptomatisch bezeichnet werden, wenn eine Erhöhung der CK-MB oder eine neue Q-Zacke auftrat.
Im Vergleich zu Placebo verminderte Eptifibatid bei einer 180/2,0-Dosierung signifikant das Auftreten von primären Endpunkt-Ereignissen (Tabelle 1). Das bedeutet eine Vermeidung von rund 15 Ereignissen bei 1.000 behandelten Patienten:

Tabelle 1. Auftreten von Todesfällen/CEC-beurteilter MI („Nach Randomisierung behandelte" Population)

Zeit	***Placebo***	***Eptifibatid***	***p-Wert***

30 Tage	743/4.697 (15,8%)	667/4.680 (14,3%)	0,034[a]
[a]: Pearson Chi-Quadrat Test zur Bestimmung des Unterschieds zwischen Placebo und Eptifibatid.			

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

Die Behandlung mit Eptifibatid kommt am ehesten den Patienten zugute, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 3 - 4 Tage nach dem Auftreten einer akuten Angina pectoris besteht. Epidemiologischen Befunden zufolge steht ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit bestimmten Indikatoren, wie:

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

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

ESPRIT-Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verlängerung der Blutungszeit

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

EARLY-ACS-Studie

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Eptifibatid ist linear und dosisproportional für Bolusdosen von 90 – 250 Mikrogramm/kg und Infusionsraten von 0,5 – 3,0 Mikrogramm/kg/min. Bei einer Infusion von 2,0 Mikrogramm/kg/min liegen die mittleren Steady-State-Plasmakonzentrationen von Eptifibatid bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zwischen 1,5 und 2,2 Mikrogramm/ml. Bei Applikation eines Bolus von 180 Mikrogramm/kg vor der Infusion werden diese Plasmakonzentrationen schnell erreicht. Die Bindung von Eptifibatid an humanes Plasmaprotein beträgt ca. 25%. Bei der gleichen Population beträgt die Plasmaeliminationshalbwertzeit ca. 2,5 Stunden, die Plasmaclearance 55 – 80 ml/kg/h und das Verteilungsvolumen ca. 185 – 260 ml/kg. Bei gesunden Probanden beträgt die renale Ausscheidung ca. 50% der Gesamtkörperclearance. Ungefähr 50% der Eliminationsmenge wird unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) wird die Clearance von Eptifibatid um ca. 50% reduziert und Steady-State-Plasmakonzentrationen annähernd verdoppelt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat,
Natriumhydroxid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Physikalischen und chemischen Kompatibilitätsprüfungen zufolge darf INTEGRILIN zusammen mit Atropinsulfat, Dobutamin, Heparin, Lidocain, Meperidin, Metoprolol, Midazolam, Morphin, Nitroglycerin, Gewebeplasminogenaktivator oder Verapamil über einen intravenösen Katheter verabreicht werden. INTEGRILIN ist kompatibel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung und mit Glucose 5% in Normosol R mit oder ohne Kaliumchlorid. Nähere Angaben zur Zusammensetzung sind in der Fachinformation zu Normosol R zu finden.
Vor der Verwendung den Inhalt der Durchstechflasche überprüfen. Nicht verwenden, wenn Teilchen oder Verfärbung vorhanden sind. Während der Verabreichung muss die INTEGRILIN-Lösung nicht vor Licht geschützt werden. Nach Anbruch nicht verwendetes Arzneimittel beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road Brentford
Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/99/109/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Juli 1999 / 9. Juli 2009

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.