Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

INTEGRILIN 0,75 mg/ml infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,75 mg/ml eptifibatid.

En 100 ml infusionsflaska med infusionsvätska, lösning innehåller 75 mg eptifibat

Hjälpämnen med känd effekt:
Innehåller 161 mg natrium per 100 ml injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning
Klar, färglös vätska

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INTEGRILIN är avsett att användas tillsammans med acetylsalicylsyra och ofraktionerat heparin.

INTEGRILIN är avsett för förhindrande av tidig infarkt hos vuxna med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt med den senaste episoden av bröstsmärtor inom de senaste 24 timmarna och med elektrokardiogram (EKG)-förändringar och/eller förhöjda hjärtenzymer.

De patienter som mest sannolikt har nytta av behandling med INTEGRILIN är de som löper hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de 3-4 närmaste dagarna efter uppkomsten av akut angina inklusive till exempel de som troligen kommer att genomgå en tidig PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastik) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Denna produkt är endast avsedd för sjukhusbruk. Den ska ges av specialistläkare med erfarenhet av behandling av akuta koronarsyndrom.

INTEGRILIN infusionsvätska, lösning måste användas tillsammans med INTEGRILIN injektionsvätska, lösning.

Samtidig administrering av heparin rekommenderas om det inte av något skäl är kontraindicerat t.ex. vid tidigare trombocytopeni associerad med användning av heparin (se *Heparinadministrering* avsnitt 4.4). INTEGRILIN är också avsett för samtidig användning med acetylsalicylsyra, vilket är en del av standard behandlingen av patienter med akuta koronarsyndrom, såvida det inte är kontraindicerat.

Dosering

Vuxna (≥ 18 år) med instabil angina (UA) eller icke-Q-vågsinfarkt (NQMI)
Rekommenderad dosering är en intravenös bolusdos på 180 mikrogram/kg som ges så snart som möjligt efter diagnos, följt av en kontinuerlig infusion på 2 mikrogram/kg/min i upp till 72 timmar, tills koronar bypass-kirurgi påbörjas eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset (beroende på vilket som kommer först). Om perkutan koronarintervention (PCI) utförs under behandlingen med eptifibatid ska infusionen fortgå i 20-24 timmar efter PCI i sammanlagt högst 96 timmar.

Akut eller semi-elektivt ingrepp
Om patienten kräver akut behandling eller akut hjärtkirurgi under behandlingen med eptifibatid ska infusionen avslutas omedelbart. Om patienten kräver semielektiv kirurgi ska infusion med eptifibatid stoppas vid lämplig tidpunkt för att ge tid för trombocytfunktionen att normaliseras.

Nedsatt leverfunktion
Erfarenheten hos patienter med nedsatt leverfunktion är mycket begränsad. Ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion hos vilka koagulationen kan påverkas (se avsnitt 4.3, protrombintid). Det är kontraindicerat hos patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/min) ska en intravenös bolusdos på 180 mikrogram/kg ges följt av en kontinuerlig infusion på 1,0

mikrogram/kg/min som underhållsdos. Denna rekommendation är baserad på farmakodynamiska och farmakokinetiska data. Tillgängliga kliniska bevis kan dock inte bekräfta att denna dosmodifiering resulterar i en bestående fördel (se avsnitt 5.1). Användning hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population
Användning hos barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

4.3 Kontraindikationer

INTEGRILIN får inte användas för att behandla patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tecken på gastrointestinal blödning, större urogenital blödning eller annan aktiv onormal blödning inom de närmast föregående 30 dagarna
- genomgången stroke de senaste 30 dagarna eller någon form av genomgången hemorrhagisk stroke
- intrakraniell sjukdom i anamnesen (neoplasm, arteriovenös missbildning, aneurysm)
- större kirurgiskt ingrepp eller allvarligt trauma de senaste 6 veckorna
- blödningsdiates i anamnesen
- trombocytopeni (< 100 000 celler/mm^3)
- protrombintid > 1,2 ggr referensvärdet eller Internationell Normaliserad Kvot (INR) ≥ 2,0

- allvarlig hypertension (systoliskt blodtryck > 200 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 110 mmHg med antihypertensiv behandling)
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller behov av dialys
- nedsatt leverfunktion av klinisk betydelse
- pågående eller planerad insättning av annan parenteral glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-hämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning
INTEGRILIN är ett antitrombosmedel som verkar genom att hämma trombocytaggregationen; därför ska patienten följas noga beträffande tecken på blödning under behandlingen (se avsnitt 4.8). Kvinnor, äldre personer och patienter med låg kroppsvikt eller med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/ml) kan ha ökad risk för blödning. Dessa patienter ska följas noggrant med avseende på blödning.

En ökad risk för blödning kan också ses hos patienter som får tidig behandling med INTEGRILIN (t.ex. vid diagnos) jämfört med att få det omedelbart före PCI, vilket sågs i Early ACS studien. Till skillnad från den godkända doseringen i EU gavs alla patienter i denna studie en dubbel bolusdos före infusionen (se avsnitt 5.1).

Blödning är vanligast vid punktionshålet i artären hos patienter som genomgår perkutana arteriella ingrepp. Alla tänkbara blödningsställen (t.ex. kateterns införingsställen; arteriella, venösa eller nålpunktionsställen; cutdownställen; de gastrointestinala och

urogenitala regionerna) måste kontrolleras noggrant. Andra möjliga blödningsställen, såsom centrala och perifera nervsystemet och retroperitoneala ställen, måste också noga beaktas.

Eftersom INTEGRILIN hämmar trombocytaggregationen måste försiktighet iakttas när det används tillsammans med andra läkemedel som påverkar hemostasen, inklusive tiklopidin och klopidogrel, trombolytika, perorala antikoagulantia, dextranlösningar, adenosin, sulfinpyrazon, prostacyklin, icke-steroida antiinflammatoriska medel och dipyridamol (se avsnitt 4.5).

Det saknas erfarenhet med INTEGRILIN och lågmolekylära heparin er.

Den kliniska erfarenheten av INTEGRILIN är begränsad hos patienter för vilka trombolytisk behandling är indicerad (t.ex. akut transmural hjärtinfarkt med nya patologiska Q-vågor eller förhöjda ST-segment eller vänstersidig grenblock i EKG). Följaktligen rekommenderas inte INTEGRILIN i dessa situationer (se avsnitt 4.5).

Infusionen med INTEGRILIN ska omedelbart stoppas om tillstånd uppstår som nödvändiggör trombolysbehandling eller om patienten måste genomgå akut koronar bypass-kirurgi eller kräver aortaballongpump.

Om allvarlig blödning uppstår som inte kan kontrolleras med tryck ska infusionen med INTEGRILIN och eventuell samtidig behandling med ofraktionerat heparin stoppas omedelbart.

Artäringrepp

Under behandlingen med eptifibatid sker en signifikant ökning i blödningsfrekvensen, särskilt i området kring femoralisartären där kateterspetsen förs in. Se noga till att endast den främre väggen på femoralisartären punkteras. Artärnålar kan avlägsnas när koagulationen normaliserats, t.ex. när aktiverad koagulationstid (ACT) är mindre än 180 sekunder (vanligtvis 2-6 timmar efter avbruten heparinbehandling). När introduktionsnålen avlägsnats måste man försäkra sig om att grundlig hemostas görs under noggrann övervakning.

Trombocytopeni och Immunogenicitet relaterad till GPIIb/IIIa hämmare

INTEGRILIN hämmar trombocytaggregationen, men tycks inte påverka trombocyternas viabilitet. Såsom visats i kliniska prövningar, var förekomsten av trombocytopeni låg, och jämförbar hos patienter behandlade med eptifibatid eller med placebo. Trombocytopeni, inklusive akut djup trombocytopeni, har observerats i samband med adminstrering av eptifibatid efter introduktion på marknaden (se avsnitt 4.8).

Mekanismen, antingen immun-och/eller icke-immunologisk, genom vilken eptifibatid kan inducera trombocytopeni är inte helt klarlagd. Dock har behandling med eptifibatid satts i samband med GPIIb/IIIa-antikroppar som har eptifibatid bundet till sig, vilket tyder på en immunmedierad mekanism. Trombocytopeni som inträffar efter första exponeringen av en GPIIb/IIIa-hämmare, kan förklaras av det faktum att antikroppar förekommer naturligt i vissa individer.

Eftersom antingen upprepad exponering med något GPIIb/IIIa-ligand-liknande medel (såsom abciximab eller eptifibatid) eller förstagångsexponering för en GPIIb/IIIa-hämmare, kan förknippas med immunmedierat trombocytopensvar, krävs övervakning, dvs. trombocytantalet ska mätas före behandling, inom 6 timmar efter administrering, och minst en gång dagligen därefter så länge behandlingen pågår, samt omedelbart vid kliniska tecken på oväntad blödningstendens.

Om antingen en bekräftad sänkning av trombocyterna till < 100 000/mm^3 eller en akut svår trombocytopeni observeras, bör utsättning av alla läkemedel med känd eller misstänkt trombocytopen effekt, inklusive eptifibatid, heparin och clopidogrel övervägas omedelbart.
Ett beslut att ge transfusioner med trombocyter ska baseras på klinisk bedömning på individuell basis.

För patienter med tidigare immunmedierad trombocytopeni av andra parenterala GPIIb/IIIa hämmare saknas uppgifter beträffande användningen av INTEGRILIN. Det är därför inte rekommenderat att ge eptifibatid till patienter som tidigare har fått immunmedierad trombocytopeni med GPIIb/IIIa hämmare, inklusive eptifibatid.

Heparinadministrering
Heparin rekommenderas om inte en kontraindikation (såsom trombocytopeni i samband med användning av heparin i anamnes en) föreligger.

Instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt: För en patient som väger ≥ 70 kg rekommenderas att en bolusdos på 5 000 enheter ges, följt av en kontinuerlig intravenös infusion på 1 000 enheter/timme. Om

patienten väger < 70 kg rekommenderas en bolusdos på 60 enheter/kg följt av en infusion på 12 enheter/kg/timme. Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) ska följas så att man upprätthåller ett värde mellan 50 och 70 sekunder, över 70 sekunder kan det föreligga ökad risk för blödning.

Om PCI ska utföras i samband med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt**,** ska den aktiverade koagulationstiden (ACT) följas så att man upprätthåller ett värde mellan 300-350 sekunder. Heparinadministrering ska stoppas om ACT överstiger 300 sekunder och inte ges förrän ACT sjunker under 300 sekunder.

Monitorering av laboratorievärden
Innan infusion med INTEGRILIN påbörjas rekommenderas följande för att fastställa existerande hemostatiska avvikelser: protrombintid (PT) och aPTT, serumkreatinin, trombocyter, hemoglobin och hematokritnivåer. Hemoglobin, hematokrit och trombocyter ska följas såväl i 6 timmar efter behandlingsstart som åtminstone en gång om dagen därefter så länge behandlingen pågår (eller oftare om det finns tecken på uttalad sjukdom). Om trombocyterna sjunker under 100 000/mm^3 måste ytterligare kontroll av trombocyterna göras för att utesluta pseudotrombocytopeni. Avbryt behandling med ofraktionerat heparin. Hos patienter som genomgår PCI ska även ACT mätas.

Natrium
Detta läkemedel innehåller 161 mg natrium per 100 ml injektionsflaska motsvarande 8,1 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Warfarin och dipyridamol
INTEGRILIN tycktes inte öka risken för större och mindre blödningar i samband med samtidig användning av warfarin och dipyridamol. INTEGRILIN-behandlade patienter som hade en protrombintid (PT) > 14,5 sekunder och erhöll warfarin samtidigt tycktes inte ha någon ökad blödningsrisk.

INTEGRILIN och trombolytiska medel
Data är begränsade beträffande användningen av INTEGRILIN hos patienter som får trombolytiska medel. Det fanns inga entydiga tecken på att eptifibatid ökade risken för större och mindre blödningar i samband med vävnads-plasminogen-aktivator vare sig i en PCI eller en akut hjärtinfarktstudie. Eptifibatid tycktes emellertid öka risken för blödning när det gavs med streptokinas i en akut hjärtinfarktstudie. Kombinationen av en reducerad dos tenecteplas och eptifibatid, jämfört med placebo och eptifibatid, ökade signifikant risken för både större och mindre blödningar vid samtidig administrering i en studie på patienter med akut ST-höjningsinfarkt.

I en akut hjärtinfarktstudie omfattande 181 patienter gavs eptifibatid (i regimer upp till en bolusinjektion på 180 mikrogram/kg, följt av en infusion upp till 2 mikrogram/kg/min i upp till 72 timmar) samtidigt med streptokinas (1,5 miljoner enheter under 60 minuter). Vid de högsta infusionshastigheterna (1,3 mikrogram/kg/min och 2,0 mikrogram/kg/min) som studerades, sattes eptifibatid i samband med ökat antal blödningar och transfusioner jämfört med när streptokinas gavs ensamt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med eptifibatid saknas.
Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.
INTEGRILIN skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om eptifibatid utsöndras i modersmjölk.
Avbrytande av amning under behandlingsperioden rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant eftersom INTEGRILIN endast är avsett för patienter som är inlagda på sjukhus.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningar som upplevts av patienter vilka behandlats med eptifibatid har i allmänhet varit relaterade till blödning eller till kardiovaskulära händelser som ofta förekommer hos denna typ av patienter.

Kliniska studier

I de datakällor som har använts för att bestämma frekvensen av biverkningar ingår två fas III-studier (PURSUIT and ESPRIT). Dessa studier beskrivs kortfattat nedan.

PURSUIT: Denna studie var en randomiserad, dubbel-blind utvärdering av säkerheten och effekten av Integrilin jämfört med placebo för att minska dödlighet och hjärt (åter)infarkt hos patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt.

ESPRIT: Det här var en dubbel-blind, multi-center, randomiserad, parallellgrupp och placebo-kontrollerad studie som utvärderade säkerheten och effekten av eptifibatidterapi hos patienter inplanerade för icke-akut perkutan koronar intervention (PCI) med intrakoronar stent.

I PURSUIT samlades blödnings- och icke-blödningsincidenter in från utskrivningstillfället från sjukhuset till 30-dags besöket.
I ESPRIT rapporterades blödingsincidenter efter 48 timmar och icke-blödningsincidenter rapporterades efter 30 dagar.
I båda studierna, PURSUIT och ESPRIT, användes de s.k. TIMI-kriterierna (Thrombolysis in Myocardial Infarction) för att kategorisera incidenterna av större och mindre blödningar, i PURSUIT samlade man in data under 30 dagar medan ESPRIT begränsade sig till händelser som inträffat inom 48 timmar eller fram till utskrivningen, vilket som kom först.

Biverkningarna är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100, <1/10), mindre vanlig (≥1/1000, <1/100), sällsynt (≥1/10 000, <1/1000) och mycket sällsynt
(<1/10 000). Dessa är absoluta rapporteringsfrekvenser utan

hänsyn tagen till placebofrekvens. Om en specifik biverkning fanns rapporterad för både PURSUIT och ESPRIT, har den högsta andelen händelser använts för att bestämma biverkningensfrekvensen.

Observera att orsakssamband inte har fastställts för alla biverkning ar.

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanlig	Blödning (större och mindre blödning inklusive ljumskartären vid punktionen, koronar bypass-r elaterad, gastrointestinal, urogen ital, retroperitoneal, intrakraniell, hematemes, hematuri, oral/orofaryngeal, hemoglobin-, hematokritsänkning och andra).
Mindre vanlig	Thrombocytopeni.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanlig	Cerebral ischaemi.
Hjärtat	
Vanlig	Hjärtstillestånd, kammarflimmer, ventrikeltakykardi, hjärtsvikt, atrioventrikulär blockad, förmaks flimmer.
Blodkärl	
Vanlig	Chock, hypotension, flebit.

Hjärtstillestånd, hjärtsvikt, förmaksflimmer, hypotension och chock, som rapporterades som vanliga biverkningar i PURSUIT studien var relaterade till den bakomliggande sjukdomen.

Administrering av eptifibatid sätts i samband med en ökning av större och mindre blödningar, karaktäriserade enligt de s.k. TIMI-kriterierna (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Vid rekommenderad terapeutisk dos, som gavs i PURSUIT-studien vilken omfattade nära 11 000 patienter, utgjorde blödning den vanligaste komplikationen under behandlingen med eptifibatid. De vanligaste blödningskomplikationerna förekom i samband med kardioinvasiva ingrepp (koronar bypass eller vid femoralisartäringången).
Mindre blödningar definierades i PURSUIT-studien som spontan kraftig hematuri, spontan hematemes, observerad blodförlust med en hemoglobinsänkning på mer än 3 g/dl eller mer än 4 g/dl i frånvaro av observerat blödningsställe. Vid behandling med Integrilin i denna studie var mindre blödningar en mycket vanlig komplikation (> 1/10 eller 13,1% med eptifibatid vs 7,6% med placebo). Blödningar var vanligare hos patienter som fick samtidig heparinbehandling ledande till ACT över 350 sekunder samtidigt som de genomgick PCI (se avsnitt 4.4, heparinanvändning).

Större blödningar definierades, i PURSUIT-studien, antingen som en intrakraniell blödning eller en minskning i hemoglobinvärdet med mer än 5 g/dl. Större blödningar var också en mycket vanlig komplikation och rapporterades oftare hos patienter som fick Integrilin än hos placebobehandlade patienter i PURSUIT-studien (> 1/10 eller 10,8% vs 9,3%), men det var ovanligt hos den stora majoriteten av de patienter som inte genomgick CABG inom 30 dagar efter inklusion i studien.

Hos patienter som genomgick CABG ökade inte Integrilin förekomsten av blödningar jämfört med placebo. I undergruppen med patienter som genomgick PCI observerades större blödningar oftare hos patienterna behandlade med eptifibatid, 9,7%, jämfört med 4,6% av de placebobehandlade patienterna.

Förekomsten av allvarliga eller livshotande blödningar med Integrilin var 1,9 % vs 1,1 % med placebo. Behandling med Integrilin ökade behovet av blodtransfusioner måttligt (11,8 % vs 9,3 % med placebo).

Förändringar under behandling med eptifibatid beror på dess kända farmakologiska verkan, dvs. hämning av trombocytaggregationen. Därför är förändringar i laboratorievärden som hör samman med blödning (t.ex. blödningstid) vanliga och förväntade. Inga tydliga skillnader observerades mellan patienter som behandlades med eptifibatid jämfört med placebo beträffande leverfunktion (ASAT, ALAT, bilirubin, alkalisk fosfatas) eller njurfunktion (serumkreatinin, s-Urea).

Erfarenheter efter att läkemedlet har godkänts för försäljning

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynt	Livshotande blödningar (majoriteten av blödningarna involverade centrala och perifera nervsystemet: cerebrala eller intrakraniella blödningar), blödningar i lungorna, akut total trombocytopeni, hematom.
Immunsystemet	

Mycket sällsynt	Anafylaktiska reaktioner.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynt	Hudutslag, reaktioner på införingsstället såsom urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Erfarenheten hos människa av överdosering med eptifibatid är ytterst begränsad. Det fanns inga tecken på allvarliga biverkningar i samband med att man av misstag givit höga bolusdoser, snabb infusion rapporterad som överdos, eller höga kumulativa doser. I PURSUIT-studien fanns det 9 patienter som erhöll bolus och/eller infusionsdoser som var mer än dubbelt så höga som de rekommenderade doserna eller som identifierades av prövaren som överdos. Det förekom ingen massiv blödning hos någon av dessa patienter, även om en patient som genomgick koronar bypassoperation rapporterades ha fått en måttlig blödning. Framför allt fick ingen av patienterna intrakraniell blödning.

Det finns risk för att en överdos eptifibatid kan ge upphov till en blödning. På grund av dess korta halveringstid och snabba utsöndring kan effekten av eptifibatid snabbt stoppas genom att infusionen avbryts. Även om eptifibatid kan dialyseras, är behovet av dialys således osannolik.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia (trombocytaggregationshämmande medel utom heparin), ATC-kod: B01A C16

Verkningsmekanism

Eptifibatid, en syntetisk cyklisk heptapeptid som innehåller sex aminosyror, inklusive en cysteinamid- och en merkaptopropionyl(desaminocysteinyl)rest, är ett trombocytaggregationshämmande medel och hör till gruppen RGD-(arginin-glycin-aspartat)-mimetika.

Eptifibatid hämmar trombocytaggregationen reversibelt genom att förhindra bindning av fibrinogen, von Willebrand-faktor och andra adhesiva ligander till glykoprotein (GP)IIb/IIIa-receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Eptifibatid hämmar trombocytaggregationen på ett dos- och koncentrationsberoende sätt vilket visats genom *ex vivo* trombocytaggregation med hjälp av adenosindifosfat (ADP) och andra agonister som inducerar trombocytaggregation. Effekten av eptifibatid märks omedelbart efter administrering av en 180

mikrogram/kg intravenös bolus. Om man därpå ger en 2,0 mikrogram/kg/min kontinuerlig infusion, ger denna behandling > 80 % hämning av ADP-inducerad *ex vivo* trombocytaggregation, vid fysiologiska kalciumkoncentrationer hos mer än 80 % av patienterna.

Trombocythämningen var snabbt reversibel, med återhämtning av trombocytfunktionen till den ursprungliga nivån (> 50 % trombocytaggregation) 4 timmar efter avslutad kontinuerlig infusion av 2,0 mikrogram/kg/min. Mätningar av ADP-inducerad *ex vivo* trombocytaggregation vid fysiologiska kalciumkoncentrationer (D-fenylalanyl-L-propyl-L-arginin klormetylketon antikoagulans) hos patienter med instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt visade en koncentrationsberoende hämning med IC_{50} (50 % hämmande koncentration) på cirka 550 ng/ml och IC_{80} (80 % hämmande koncentration) på cirka 1 100 ng/ml.

Det finns begränsade data med avseende på trombocythämningen hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30- 50 ml/min) var 100 % hämning uppnådd 24 timmar efter administrering av 2 mikrogram/kg/min. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30mL/min) som administrerats med 1 mikrogram/kg/min, uppnåddes 80 % hämning hos fler än 80 % av patienterna efter 24 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

PURSUIT-studien
Den pivotala kliniska prövningen för instabil angina/icke-Q-vågsinfarkt var PURSUIT. Denna studie omfattade

726 centra, 27 länder, var dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad med 10 948 patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienter kunde inkluderas endast om de hade haft ischemi i vila (≥ 10 minuter) det föregående dygnet och hade:

- antingen ST-segmentförändringar: ST-sänkning > 0,5 mm i mindre än 30 minuter eller ihållande ST-förhöjning > 0,5 mm som inte kräver reperfusionsbehandling eller trombolytika, T-vågsinversion (> 1 mm)
- eller förhöjt CK-MB.

Patienterna randomiserades till antingen placebo, eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus följt av en infusion på 2,0 mikrogram/kg/min (180/2,0) eller eptifibatid 180 mikrogram/kg bolus följt av en infusion på 1,3 mikrogram/kg/min (180/1,3).
Infusionen pågick till utskrivningen från sjukhuset, tills det var dags för bypass-operation, eller i upp till 72 timmar, beroende på vilket som kom först. Om PCI utfördes fortsatte infusionen med eptifibatid i 24 timmar efter ingreppet vilket gav en infusion på upp till 96 timmar.

Armen som fick 180/1,3 stoppades efter en interimsanalys, såsom beskrivs i protokollet, när de båda armarna med aktiv behandling visade sig ha lika stor förekomst av blödningar.

Patienterna sköttes enligt gängse behandlingsrutiner vid prövningskliniken; antalet angiografier, PCI och koronara bypass -operationer skiljde sig därför avsevärt från klinik till klinik och från land till land. Av patienterna i PURSUIT genomgick 13 % PCI under

infusionen med eptifibatid, av vilka omkring 50 % erhöll intrakoronarstents; 87 % fick läkemedelsbehandling (utan PCI under infusionen med eptifibatid).

De allra flesta patienterna fick acetylsalicylsyra (75-325 mg en gång dagligen).
Ofraktionerat heparin gavs intravenöst eller subkutant enligt läkarens val, vanligen som intravenös bolus på 5 000 enheter följt av en kontinuerlig infusion på 1 000 enheter/timme. Det rekommenderades att sträva efter en aPTT på 50-70 sekunder. Totalt 1250 patienter genomgick PCI inom 72 timmar efter randomisering, varvid de erhöll ofraktionerat heparin intravenöst för att upprätthålla en aktiverad koagulationstid (ACT) på 300-350 sekunder.

Primär endpoint för studien var förekomst av död oavsett orsak eller ny hjärtinfarkt (MI) (utvärderad av en blindad kommitté för kliniska händelser, CEC) inom 30 dagar efter randomisering. Begreppet MI kunde definieras som asymptomatisk med enzymstegring av CK-MB eller ny Q-våg.

Jämfört med placebo minskade eptifibatid givet som 180/2,0 signifikant förekomsten av primära endpoints (tabell 1); detta motsvarar undvikande av ungefär 15 händelser per 1 000 behandlade patienter:

Tabell 1.
Förekomst av död/CEC-bedömd MI (“Behandlad som randomiserad”population)

Tid	Placebo	Eptifibatid	p-värde

30 dagar	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034[a]
[a]: Pearson's chi-square test av skillnaden mellan placebo och eptifibatid.			

Resultat med hänsyn till primär endpoint kunde i huvudsak hänföras till förekomsten av hjärtinfarkt. Minskningen i förekomst av endpoints hos patienter som fick eptifibatid kom tidigt under behandlingen (inom de första 72-96 timmarna) och denna minskning upprätthölls i 6 månader utan signifikant effekt på mortaliteten.

De patienter som troligast har nytta av behandling med eptifibatid är de som löper hög risk att utveckla hjärtinfarkt inom de första 3-4 dagarna efter uppkomst av akut angina.
Enligt epidemiologiska fynd har en högre incidens kardiovaskulära händelser satts i samband med vissa indikatorer, till exempel:

- ålder,
- förhöjd puls eller blodtryck,
- bestående eller övergående ischemisk smärta,
- tydliga EKG-förändringar (särskilt avvikelser i ST-segmentet),
- förhöjda hjärtenzymer eller markörer (t.ex. CK-MB, troponiner) och
- hjärtsvikt.

PURSUIT genomfördes vid en tidpunkt när standard behandlingen för att hantera akuta koronara syndrom vara annorlunda än

gällande behandling med avseende på användningen av trombocyt ADP receptor (P2Y12) hämmare och rutinmässig användning av intrakoronar stent.

ESPRIT-studien

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatid Therapy) var en dubbel-blind, randomiserad, placebo -kontrollerad studie (n=2 064) vid icke-akut PCI med intrakoronar stent.

Alla patienter fick rutinmässig standardbehandling och randomiserades till antingen placebo eller eptifibatid (2 bolusdoser på 180 mikrogram/kg och en kontinuerlig infusion tills patienten skrevs ut från sjukhuset eller i högst 18-24 timmar).

Den första bolusinjektionen och infusionen påbörjades samtidigt och omedelbart före PCI-ingreppet och följdes av en andra bolusdos 10 minuter efter den första. Infusionshastigheten var 2,0 mikrogram/kg/min för patienter med serumkreatinin ≤ 175 mikromol/l eller 1,0 mikrogram/kg/min för serumkreatinin > 175 upp till 350 mikromol/l.

I studiens eptifibatid-arm fick praktiskt taget alla patienter acetylsalicylsyra (99,7 %) och 98,1 % fick någon tienopyridin (95,4 % fick klopidogrel och 2,7 % fick tiklopidin). Dagen för PCI, före kateterisering, fick 53,2 % någon tienopyridin (52,7 % klodipogrel; 0,5 % tiklopidin) – för det mesta som bolusdos (300 mg bolus eller mer). Placeboarmen var snarlik (99,7 % acetylsalicylsyra, 95,9 % klopidogrel, 2,6 % tiklopidin).

ESPRIT-studien använde en förenklad dosering av heparin under PCI bestående av en initial bolus på 60 enheter/kg varvid ett ACT på 200-300 sekunder eftersträvades. Primära endpoints i studien var död (D), hjärtinfarkt (MI), brådskande revaskularisering av målkärlet (UTVR) och akut understödjande antitrombotisk behandling med GP IIb/IIIa-hämmare (RT) inom 48 timmar efter randomisering.

Hjärtinfarkt definierades efter laboratoriekriterier för CK-MB. För denna diagnos måste det, inom 24 timmar efter PCI-ingreppet, finnas åtminstone två CK-MB värden ≥ 3 x den övre gränsen för normalvärdet; således krävdes inte utvärdering av kommittén för kliniska händelser. Hjärtinfarkt kunde även rapporteras efter bedömning av kommittén för kliniska händelser av en prövarrapport.

Den primära analysen av endpoints [sammanslagning av de fyra händelserna död, hjärtinfarkt, brådskande revaskularisering av målkärlet (UTVR) och trombolytisk räddning (TBO) efter 48 timmar] visade en 37 % relativ och 3,9 % absolut minskning i eptifibatidgruppen (6,6 % händelser jämfört med 10,5 %, p = 0.0015). Resultat för primär endpoint tillskrevs huvudsakligen den minskade förekomsten av enzymatisk hjärtinfarkt, definierad som förekomst av tidig förhöjning av hjärtenzymer efter PCI (80 av 92 hjärtinfarkter i placebogruppen jämfört med 47 av 56 hjärtinfarkter i eptifibatidgruppen). Den kliniska betydelsen av sådana enzymatiska hjärtinfarkter är fortfarande kontroversiell.

Liknande resultat erhölls också beträffande de 2 sekundära endpoints som utvärderades efter 30 dagar: sammansättningen död, hjärtinfarkt och UTVR, samt den mer påtagliga kombinationen död och hjärtinfarkt.

Minskningen i incidensen av endpointhändelser hos patienter som erhöll eptifibatid kom tidigt under behandlingen. Därefter sågs ingen ytterligare effekt upp till 1 år.

Förlängning av blödningstiden
Administrering av eptifibatid som intravenös bolusdos och infusion orsakar en upp till 5-faldig ökning av blödningstiden. Denna ökning är snabbt reversibel när infusionen avbryts och blödningstiden återgår till ursprungsvärdet inom ungefär 6 (2-8) timmar. När eptifibatid ges ensamt har det inga mätbara effekter på protrombintid (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT).

EARLY-ACS-studie
EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) var en studie av tidig rutinmässig eptifibatidbehandling jämfört med placebo (tillsammans med fördröjd behovsbaserad tilläggsbehandling av eptifibatid i kateteriserings laboratoriet) använt tillsammans med antitrombotisk behandling (ASA, UFH, bivalirudin, fondaparinux eller lågmolekylärt heparin), hos patienter med högrisk NSTE ACS. Patienterna skulle som vidare behandling genomgå invasiv strategi efter att de fått studieläkemedlet i 12 till 96 timmar. Patienterna kunde behandlas medicinskt, genomgå koronar bypassoperation (CABG) eller perkutan koronar intervention (PCI). Till skillnad från

den godkända doseringen i EU använde man i studien en dubbel bolusdos av studieläkemedlet (givet med 10 minuters mellanrum) innan infusionen.

Tidig rutinmässig eptifibatidbehandling till denna, optimalt behandlade population, med högrisk NSTE ACS, vilka behandlades med invasiv strategi, resulterade inte i en statistiskt signifikant reduktion av den sammansatta primära endpoint av andelen dödsfall, hjärtinfarkt, RI-UR och TBO inom 96 timmar, jämfört med fördröjd behovsbaserad tilläggsbehandling av eptifibatid (9,3 % hos patienter med tidigt insatt eptifibatid jämfört med 10,0 % hos patienter vilka tilldelats fördröjd behovsbaserad eptifibatid; odds ratio=0,920; 95% CI=0,802-1,055; p=0,234). Svår/livshotande blödning, enligt GUSTO-kriterierna, var ovanlig och jämförbar i båda behandlingsgrupperna (0,8%). Måttlig eller svår/livshotande blödning, enligt GUSTO-kriterierna, inträffade signifikant oftare med tidig rutinmässig eptifibatid (7,4% jämfört med 5,0% hos gruppen med fördröjd behovsbaserad eptifibatid; p<0,001). Liknande skillnader noterades för större blödning, enligt TIMI-kriterierna, (118 [2,5%] vid tidig rutinmässig användning jämfört med 83 [1,8%] vid fördröjd behovsbaserad användning; p=0,016).

Inga statistiskt signifikanta fördelar med tidig rutinmässig eptifibatidbehandling kunde påvisas i den undergrupp av patienter som behandlades medicinskt eller under de perioder de var medicinskt behandlade innan PCI eller CABG.

I en post-hoc-analys av EARLY-ACS studien är risk-nyttan av dos reduktion hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ofullständig. Andelen händelser vid primär endpoint var 11,9 % hos

patienter som fick en reducerad dos (1 mikrogram/kg/min) jämfört med 11,2 % hos patienter som fick standard dos (2 mikrogram/kg/min) när eptifibatid administrerades enligt tidig rutinmässig behandling (p=0,81). Med fördröjd behovsbaserad administrering av eptifibatid var andelen händelser 10 % jämfört med 11,5 % hos patienter som fick reducerad dos respektive patienter som fick standarddos (p=0,61). Större blödning enligt TIMI-kriterierna, inträffade hos 2,7 % av patienterna som fick en reducerad dos (1 mikrogram/kg/min) jämfört med hos 4,2 % av patienterna som fick standard dos (2 mikrogram/kg/min) när eptifibatid administrerades enligt tidig rutinmässig behandling. Med fördröjd behovsbaserad administrering var andelen större blödningar enligt TIMI-kriterierna 1,4 % jämfört med 2,0 % hos patienter som fick reducerad dos respektive standard dos (p=0.54). Det fanns ingen mätbar skillnad av svårare blödningar enligt GUSTO kriterierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eptifibatids farmakokinetik är lineär och proportionell till dosen för bolusdoser mellan 90 och 250 mikrogram/kg och infusionshastigheter mellan 0,5 och 3,0 mikrogram/kg/min. För en 2,0 mikrogram/kg/min infusion varierar jämviktskoncentrationer av eptifibatid i plasma mellan 1,5 och 2,2 mikrogram/ml hos patienter med koronarsjukdom. Dessa plasmakoncentrationer uppnås snabbt då infusionen föregås av en 180 mikrogram/kg bolusdos. Bindningsgraden till humant plasmaprotein är omkring 25 %. I samma population är halveringstiden för eliminering från plasma omkring 2,5 timmar, plasmaclearance 55 till 80 ml/kg/timme och distributionsvolymen ungefär 185 till 260 ml/kg.

Hos friska försökspersoner utgjorde utsöndringen via njurarna omkring 50 % av totala kroppsclearance; omkring 50 % utsöndras i oförändrad form. Hos patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance <50 ml/min) minskar clearance av eptifibatid med cirka 50 % och plasmanivåerna vid steady state blir ungefär dubbelt så höga.

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. I en populationsfarmakokinetisk studie fann man emellertid inga tecken på farmakokinetisk interaktion mellan eptifibatid och följande samtidig medicinering: amlopidin, atenolol, atropin, captopril, cefazolin, diazepam, digoxin, diltiazem, difenhydramin, enalapril, fentanyl, furosemid, heparin, lidokain, lisinopril, metoprolol, midazolam, morfin, nitrater, nifedipin och warfarin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier som utförts med eptifibatid omfattar singel- och flerdosstudier på råtta, kanin och apa, reproduktionsstudier på råtta och kanin, *in vitro*- och *in vivo*-studier av genotoxicitet och irritations-, överkänslighets- och antigenicitetsstudier. Inga oväntade toxiska effekter för en substans med denna farmakologiska profil observerades och fynden var i överensstämmelse med klinisk erfarenhet, med blödningseffekter som den huvudsakliga biverkan. Inga genotoxiska effekter sågs med eptifibatid.

Teratologiska studier har genomförts med kontinuerlig intravenös infusion av eptifibatid till dräktiga råttor i doser upp till 72 mg/kg/dag (cirka 4 gånger den rekommenderade högsta dosen till människa beräknat på kroppsytan) och till dräktiga kaniner i totala dygnsdoser upp till 36 mg/kg/dag (cirka 4 gånger den

rekommenderade högsta dosen till människa beräknat på kroppsytan). Dessa studier visade inte på försämrad fertilitet eller fosterskador på grund av eptifibatid. Reproduktionsstudier på djur där eptifibatid uppvisar samma farmakologiska aktivitet som hos människa saknas. Därför är dessa studier inte lämpliga när man ska utvärdera eptifibatids toxicitet beträffande reproduktionsfunktionen (se avsnitt 4.6).

Eptifibatids karcinogena potential har inte utvärderats i långtidsstudier.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibliteter

INTEGRILIN är inte blandbart med furosemid.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 100 ml Typ I infusionsflaska av glas som försluts med en butylgummipropp och förseglas med en aluminiumförslutning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fysikaliska och kemiska studier av kompatibiliteten tyder på att INTEGRILIN kan ges via en intravenös kanal samtidigt med atropinsulfat, dobutamin, heparin, lidokain, meperidin, metoprolol, midazolam, morfin, nitroglycerin, vävnadsplasminogenaktivator eller verapamil. INTEGRILIN är kompatibelt med 0,9 % natriumklorid injektionslösning och dextros 5 % i Normosol R, med eller utan kaliumklorid. Vänligen se produktresumén för Normosol R för detaljer gällande dess komposition.

Kontrollera infusionsflaskans innehåll före användning. Den ska inte användas om den innehåller partiklar eller är missfärgad. INTEGRILIN lösning behöver inte skyddas för ljus under administreringen.

Eventuellt kvarvarande läkemedel i flaskan kastas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/109/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 01.07.1999

Förnyat godkännande: 09.07.2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-24

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu