

**INTEGRILIN® Eptifibatide 2 mg/ml** Solution injectable **0,75 mg/ml** Solution pour perfusion **COMPOSITION** : INTEGRILIN® 2 mg / ml ; eptifibatide 2 mg/ml (soit 20 mg par flacon), INTEGRILIN® 0,75 mg / ml ; eptifibatide 0,75 mg/ml (soit 7,5 mg par flacon). Excipients communs : acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. **FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S)** : Solution injectable à 2 mg/ml en flacon de 10 ml (verre). Solution pour perfusion à 0,75 mg/ml en flacon de 100 ml (verre). **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Integrilin® est destiné à être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée. Integrilin® est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par Integrilin® sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux, par exemple ceux susceptibles de subir une ICP précoce (intervention coronarienne percutanée) (Cf. Propriétés Pharmacodynamiques). **Posologie et mode d'administration** : Ce produit est réservé seulement à l'usage hospitalier, à des médecins spécialistes de la prise en charge des syndromes coronariens aigus. Integrilin® solution pour perfusion doit être utilisé en association avec Integrilin® solution injectable. **Adultes (≥ 18 ans) présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q** : La dose recommandée est de 180 microgrammes/kg en bolus intraveineux administrée dès que possible après la confirmation du diagnostic, suivie d'une perfusion continue de 2,0 microgrammes/kg/min jusqu'à 72 heures, jusqu'à l'initiation d'une chirurgie par pontage aorto-coronarien (PAC) ou jusqu'à la sortie de l'établissement hospitalier (en fonction de l'évènement se produisant en premier). Si une intervention coronarienne percutanée (ICP) est réalisée pendant le traitement par l'éptifibatide, poursuivre la perfusion pendant 20-24 heures après l'ICP en respectant une durée maximale de traitement de 96 heures. **Chirurgie en urgence ou urgence différée** : Si un patient nécessite un traitement ou une intervention chirurgicale cardiaque en urgence ou en semi-urgence au cours du traitement par l'éptifibatide, interrompre la perfusion immédiatement. En cas d'intervention non cardiaque, arrêter la perfusion l'éptifibatide au moment adéquat pour permettre un retour à la normale de la fonction plaquettaire. **Insuffisance hépatique** : L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est très limitée. Administrer le produit avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique pour lesquels la coagulation pourrait être affectée (Cf. Contre-indications, temps de Quick). **Insuffisance rénale** : Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 - < 50 ml/min), un bolus intraveineux de 180 microgrammes/kg devra être administré, suivi d'une perfusion continue d'une dose de 1,0 microgramme/kg/min pendant toute la durée du traitement. L'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale plus sévère est limitée (Cf. Contre-indications). **Utilisation chez l'enfant** : L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité. **Contre-indications** : Integrilin® est contre-indiqué chez les patients ayant : - une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; - un saignement documenté gastro-intestinal, génito-urinaire ou tout autre saignement anormal dans les 30 jours précédant le traitement ; - un antécédent d'accident vasculaire cérébral dans les 30 jours précédant le traitement ou ayant tout antécédent d'hémorragie cérébrale ; - un antécédent connu de maladie intracrânienne (néoplasme, malformation artériovéineuse, anévrisme) ; - subi une chirurgie majeure ou un traumatisme sévère dans les 6 semaines précédentes ; - un antécédent de diathèse hémorragique (coagulopathie) ; - une thrombocytopénie (< 100.000 plaquettes/mm<sup>3</sup>) ; - un temps de Quick > 1,2 fois la valeur contrôlée, ou International Normalized Ratio (INR) ≥ 2,0 ; - une hypertension artérielle sévère (pression sanguine systolique > 200 mm Hg ou diastolique > 110 mm Hg sous traitement antihypertenseur) - une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou nécessitant une dialyse rénale ; - une insuffisance hépatique cliniquement significative ; - une administration simultanée ou prévue d'un autre inhibiteur de la glycoprotéine GP IIb/IIIa par voie parentérale. **Misses en garde spéciales et précautions d'emploi** : • **Saignements** Integrilin® est un agent anti-thrombotique qui agit en inhibant l'agrégation plaquettaire ; par conséquent le patient doit être étroitement surveillé pour détecter la survenue de tout saignement en cours de traitement (Cf. Effets indésirables). Les femmes, les personnes âgées et les patients de faible poids peuvent avoir un risque plus important de saignement. Surveiller étroitement ces patients en ce qui concerne ce risque. Le saignement est plus fréquent au site de ponction artérielle chez les patients faisant l'objet de procédures artérielles percutanées. Tous les sites potentiels de saignement, c'est-à-dire site d'insertion du cathéter, points de ponction artérielle, veineuse ou à l'aiguille, sites après ablation du cathéter, sites gastro-intestinal et génito-urinaire, doivent être étroitement surveillés. D'autres sites potentiels de saignement tels que les systèmes nerveux central et périphérique et les sites rétroperitoneaux doivent être également étroitement surveillés. Comme Integrilin® inhibe l'agrégation plaquettaire, des précautions doivent être prises lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments qui affectent l'hémostase, dont la ticlopidine, le clopidogrel, les thrombolytiques, les anticoagulants oraux, les solutions de dextran (Cf. Données Pharmacologiques : Incompatibilités, l'adénosine, la sulfapyrazone, la prostacycline, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le dipyridamol (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Il n'existe pas d'expérience avec Integrilin® et les héparines de bas poids moléculaire. L'expérience clinique avec Integrilin® est limitée chez les patients pour lesquels un traitement thrombolytique est généralement indiqué (c'est-à-dire infarctus du myocarde transmural aigu avec de nouvelles ondes Q pathologiques ou des segments ST sus-décalés ou un bloc de branche gauche sur l'ECG). En conséquence, l'utilisation d'Integrilin® n'est pas recommandée dans ces circonstances. Interrompre immédiatement la perfusion d'Integrilin® si des manifestations nécessitant un traitement thrombolytique surviennent ou si le patient doit bénéficier en urgence d'une intervention chirurgicale par PAC ou de la mise en place d'un ballon intra-aortique de contrepression diastolique. En cas d'hémorragie sévère non contrôlable par simple pression, interrompre immédiatement la perfusion d'Integrilin® et de toute héparine non fractionnée administrée simultanément. • **Procédés artériels** : Au cours du traitement par l'éptifibatide il y a une augmentation significative des taux de saignement, particulièrement au niveau de l'artère fémorale, où la gaine protectrice du cathéter est introduite. Prendre des précautions pour s'assurer que seule la paroi antérieure de l'artère fémorale est ponctionnée. Les gaines protectrices peuvent être retirées lorsque la coagulation est redevenue normale (par exemple lorsque le temps de coagulation activée [ACT] est de moins de 180 secondes, habituellement 2-6 heures après l'arrêt de l'héparine). Après retrait de la gaine protectrice, l'hémostase doit être étroitement surveillée. • **Thrombocytopénie** : Integrilin® inhibe l'agrégation plaquettaire, mais ne semble pas affecter la viabilité des plaquettes. Comme cela a été démontré lors des études cliniques, l'incidence de la thrombocytopénie est faible, et identique chez les patients traités par eptifibatide ou par placebo. Des thrombocytopénies, comprenant des thrombocytopénies aiguës d'intensité importante, ont été observées lors de l'administration de eptifibatide (Cf. Effets indésirables). Des numérations plaquettaires doivent être effectuées avant le traitement, dans les 6 heures suivant le début de l'administration, au moins quotidiennement pendant la durée du traitement et immédiatement dès l'apparition de signes cliniques évoquant des saignements inattendus. Si le patient présente une diminution confirmée des plaquettes à < 100.000/mm<sup>3</sup>, interrompre Integrilin® et l'héparine non fractionnée et surveiller le patient de façon appropriée. La décision de recourir à des transfusions de plaquettes doit reposer sur une évaluation clinique au cas par cas. Chez les patients ayant présenté une thrombocytopénie due à d'autres inhibiteurs GP IIb/IIIa par voie parentérale, il n'y a pas de données avec Integrilin®, et c'est pourquoi ces patients nécessitent la surveillance étroite indiquée ci-dessus. • **Administration d'héparine** : L'administration d'héparine est recommandée à moins qu'une contre-indication ne s'y oppose (telle qu'un antécédent de thrombocytopénie associée à l'emploi d'héparine). **AV/DMSOQ** : Pour un patient ayant un poids ≥ 70 kg, il est recommandé d'administrer un bolus de 5.000 unités, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 1.000 unités/h. Pour un patient d'un poids < 70 kg, un bolus de 60 unités/kg est recommandé, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 12 unités/kg/h. Le temps de céphaline avec activateur (TCA) doit être contrôlé de façon à maintenir une valeur comprise entre 50 et 70 secondes, au-dessus de 70 secondes il peut y avoir un risque plus élevé de saignement. Si une ICP doit être effectuée dans le cadre d'un AV/DMSOQ, contrôler le temps de coagulation activée (ACT) de façon à maintenir une valeur comprise entre 300 et 350 secondes. Interrompre l'administration d'héparine lorsque l'ACT dépasse 300 secondes ; ne pas administrer tant que l'ACT n'est pas inférieur à 300 secondes. • **Surveillance des résultats de laboratoire** : Avant la perfusion d'Integrilin®, les tests de laboratoire suivants sont recommandés afin d'identifier des anomalies préexistantes de l'hémostase : temps de Quick (TQ) et TCA, créatinine sérique, numération plaquettaire, hémoglobine ou hématoctrite. L'hémoglobine, l'hématoctrite, et la numération plaquettaire doivent être surveillés aussi bien dans les 6 heures qui suivent le début du traitement qu'ensuite une fois par jour pendant le traitement (ou plus souvent s'il existe une preuve d'une diminution marquée). Si la numération plaquettaire chute en-dessous de 100.000/mm<sup>3</sup>, des numérations plaquettaires supplémentaires sont nécessaires pour écarter une pseudo thrombocytopénie. Interrompre l'héparine non fractionnée. Chez les patients faisant l'objet d'une ICP, mesurer également l'ACT. Les patients doivent être surveillés pour les saignements et traités si nécessaire (Cf. Surdosage). • **Immunogénicité** : Une réponse immunitaire ou une apparition d'anticorps anti-eptifibatide a été observée dans des cas isolés chez des patients naïfs, ou rarement, chez des patients réexposés à l'éptifibatide. Seule une expérience limitée de réadministration d'Integrilin® existe. En cas de réadministration du traitement par Integrilin®, aucune diminution d'activité n'est attendue. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Integrilin® ne semble pas augmenter le risque de saignement majeur et mineur associé à une utilisation concomitante de warfarine et de dipyridamol. Les patients traités par Integrilin® qui avaient un temps de Quick (TQ) > 14,5 secondes et recevaient simultanément de la warfarine ne semblaient pas avoir de risque plus important de saignement. Les données sur une utilisation d'Integrilin® chez les patients recevant des agents thrombolytiques sont limitées. Aucune preuve d'une augmentation du risque de saignement majeur ou mineur induite par l'éptifibatide lors d'association avec l'activateur tissulaire du plasminogène n'a été mise en évidence aussi bien lors de l'étude menée dans l'ICP que dans l'infarctus aigu du myocarde ; cependant, l'éptifibatide semble augmenter le risque de saignement lorsqu'il est administré avec la streptokinase dans une étude sur l'infarctus aigu du myocarde. Dans une étude dans l'infarctus du myocarde portant sur 181 patients, l'éptifibatide (à des posologies telles qu'injection en bolus de 180 µg/kg, suivie d'une perfusion jusqu'à 2 µg/kg/min jusqu'à 72 heures) a été administré en association avec la streptokinase (1,5 millions d'unités sur 60 minutes). Pour les concentrations de perfusion les plus élevées (1,3 µg/kg/min et 2,0 µg/kg/min) étudiées, l'éptifibatide a été associé à une augmentation de l'incidence des saignements et des transfusions par comparaison à l'incidence observée lorsque la streptokinase a été administrée seule. **Grossesse et allaitement** : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation l'éptifibatide chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (cf Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Integrilin® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. On ignore si l'éptifibatide est excrété dans le lait maternel. L'interruption de l'allaitement pendant la période de traitement est recommandée. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Sans objet, Integrilin® étant destiné à être utilisé chez des patients hospitalisés. **Effets indésirables** : La majorité des effets indésirables observés chez les patients traités par l'éptifibatide a été généralement liée aux saignements, ou à des événements cardiovasculaires survenant fréquemment dans cette population. A la dose thérapeutique recommandée, telle qu'utilisée dans l'étude PURSUIT sur près de 11.000 patients, les saignements ont constitué la complication la plus fréquente rencontrée au cours du traitement par l'éptifibatide. L'administration l'éptifibatide est associée à une augmentation des saignements majeurs et mineurs, classés selon les critères de Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). • **Saignements** : Les saignements mineurs ont représenté une complication très fréquente (>1/10) de l'administration l'éptifibatide (13,1 % l'éptifibatide vs 7,6 % placebo). Le saignement mineur est défini comme une hématurie spontanée, une hématurie spontanée, une perte sanguine évidente accompagnée d'une diminution de l'hémoglobine de plus de 3 g/dl, ou de plus de 4 g/dl en l'absence de signe évident de saignement. Les événements à type de saignement étaient plus fréquents chez les patients recevant simultanément de l'héparine pendant qu'ils faisaient l'objet d'ICP, lorsque l'ACT était supérieur à 350 secondes (Cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : utilisation d'héparine). Les saignements majeurs ont été aussi très fréquents (>1/10) et plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'éptifibatide que chez les patients sous placebo c'est-à-dire 10,8 % contre 9,3 % respectivement. Le saignement majeur est défini à la fois comme une hémorragie intracrânienne ou une diminution de l'hémoglobine de plus de 5 g/dl (voir tableau 1). L'incidence des saignements sévères ou mettant en jeu le pronostic vital a été fréquente (>1/100, <1/10) (1,9 % avec Integrilin® vs 1,1 % sous placebo). Le traitement par l'éptifibatide a augmenté modérément les besoins en transfusions sanguines (11,8 % vs 9,3 %, sous placebo). Dans le sous-groupe de patients faisant l'objet d'une ICP, les saignements majeurs ont été fréquemment observés (9,7 % des patients traités par l'éptifibatide vs 4,6 % des patients traités par le placebo). • **Autres effets indésirables** : Dans l'ensemble, dans la même étude, les effets indésirables sérieux autres que les saignements ont été rapportés avec une incidence similaire chez les patients traités par l'éptifibatide ou par le placebo. Les effets fréquemment (>1/100, <1/10) rapportés (survenant chez ≥ 2 % dans tous les groupes) au cours de l'étude PURSUIT étaient des effets liés à la pathologie sous-jacente, tels que fibrillation auriculaire, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardiaque et choc. Les effets indésirables rapportés dans les 30 jours suivant l'initiation du traitement par l'éptifibatide au cours de l'étude PURSUIT sont rapportés dans le Tableau 1 ci-dessous. Les patients avec angor instable/infarctus du myocarde sans onde Q (DMSOQ [étude PURSUIT] ont reçu un bolus IV de 180 µg/kg suivi d'une perfusion continue de 2,0 µg/kg/min jusqu'à 72 heures (96 heures en cas de réalisation d'ICP). Au sein de chaque catégorie de fréquence listée dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans l'étude PURSUIT à 30 jours\*  
Très fréquent (> 1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10000, <1/1000), Très rare (<1/10000)

Effet indésirable	Placebo (N = 4.696)	Eptifibatide (N = 4.679)
<b>Affections hématalogiques et du système lymphatique</b>		
<b>Très fréquent</b>		
Saignement majeur	9,3 %	10,8 %
Type ou localisation du saignement majeur		
Artère fémorale	1,3	2,7
Lié au PAC	6,7	6,5
Génito-urinaire	0,3	0,8
Gastro-intestinal	0,4	1,5
Rétro-péritonéal	0,04	0,2
Oral/Oropharyngé	0,2	1,6
Diminution de l'hémoglobine/hématoctrite	1,5	1,4
Intracrânien	0,06	0,1
<b>Très fréquent</b>		
Saignement mineur	7,6 %	13,1 %
Type ou localisation du saignement mineur		
Artère fémorale	1,3	3,3
Lié au PAC	2,7	2,8
Génito-urinaire	1,6	3,9
Gastro-intestinal	0,8	2,8
Oral/Oropharyngé	0,3	3,0
Diminution de l'hémoglobine/hématoctrite	1,4	1,4
<b>Peu fréquent</b>		
Thrombocytopénie	< 0,1	0,2
<b>Très fréquent</b>		
Tout effet indésirable autre que le saignement	18,7 %	19,0 %
<b>Affections cardiaques</b>		
<b>Érément</b>		
Arrêt cardiaque	2,7	2,3
Fibrillation ventriculaire	1,4	1,3
Tachycardie ventriculaire	1,1	1,1
Insuffisance cardiaque congestive	5,5	5,1
Bloc auriculo-ventriculaire	1,3	1,5
Fibrillation auriculaire	6,4	6,3
<b>Affections vasculaires</b>		
<b>Érément</b>		
Choc	2,5	2,6
Hypotension	6,2	6,9
Phlébite	1,5	1,4
<b>Affections du système nerveux</b>		
<b>Peu fréquent</b>		
Ischémie cérébrale	0,5	0,4

\*La causalité n'a pas été déterminée pour tous les effets indésirables.

Le Tableau 2 (ci-dessous) décrit l'incidence des saignements selon les critères TIMI et en fonction des techniques cardiaques invasives au cours de l'étude PURSUIT.

	Tableau 2 : Saignement (critères TIMI) par techniques au cours de l'étude PURSUIT			
	Majeur		Mineur	
	Placebo n (%)	Eptifibatide n (%)	Placebo n (%)	Eptifibatide n (%)
<b>Patients</b>	<b>4 577</b>	<b>4 604</b>	<b>4 577</b>	<b>4 604</b>
Incidence totale des saignements	425 (9,3 %)	498 (10,8 %)	347 (7,6 %)	604 (13,1 %)
Répartition par procédures :				
PAC	375 (8,2 %)	377 (8,2 %)	157 (3,4 %)	156 (3,4 %)
Angioplastie sans PAC	27 (0,6 %)	64 (1,4 %)	102 (2,2 %)	197 (4,3 %)
Angiographie sans angioplastie				
ou PAC	11 (0,2 %)	29 (0,6 %)	36 (0,8 %)	102 (2,2 %)
Traitement médical seul	12 (0,3 %)	28 (0,6 %)	52 (1,1 %)	149 (3,2 %)

Les dénominateurs sont fondés sur le nombre total de patients pour lesquels la classification TIMI a été adoptée.

Les complications à type de saignements les plus fréquentes étaient associées à des techniques cardiaques invasives (liées au PAC ou au site de ponction artériel fémoral). Le saignement majeur n'était pas fréquent au cours de l'étude PURSUIT dans la grande majorité des patients qui ne subissaient pas de PAC dans les 30 jours suivant l'inclusion.

Les effets indésirables rapportés dans l'étude ESPRIT sont listés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés dans l'étude ESPRIT*		
	Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10000, <1/1000), Très rare (<1/10000)	
Effet indésirable	Placebo (N = 1.024)	Eptifibatide (N = 1.040)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
<b>Fréquent</b>		
Saignement majeur	(4) 0,4 %	(13) 1,3 %
Type ou localisation du saignement majeur		
Artère fémorale	0,1	0,8
Génilo-urinaire	0,0	0,1
Rétro-péritonéal	0,0	0,3
Intracrânien	0,1	0,2
Hématémèse	0,0	0,1
Hématurie	0,0	0,1
Autres	0,2	0,4
<b>Fréquent</b>		
Saignement mineur	(18) 1,8 %	(29) 2,8 %
Type ou localisation du saignement mineur		
Artère fémorale	0,9	1,0
Gastro-intestinal	0,2	0,1
Hématémèse	0,4	0,6
Hématurie	0,9	1,4
Autres	0,2	0,5
<b>Peu fréquent</b>		
Thrombocytopenie	0,0	0,2
<b>Fréquent</b>		
Tout effet indésirable autre que le saignement	(35) 3,4 %	(34) 3,3 %
<b>Affections cardiaques</b>		
<b>Peu fréquent</b>		
Arrêt cardiaque	0,4	0,3
Fibrillation ventriculaire	0,0	0,1
Tachycardie ventriculaire	0,1	0,1
Insuffisance cardiaque	0,5	0,0
Bloc auriculo-ventriculaire	0,1	0,0
Fibrillation auriculaire	0,3	0,3
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypotension	0,2	0,0
<b>Affections du système nerveux</b>		
<b>Peu fréquent</b>		
Ischémie cérébrale	0,1	0,2

\* La causalité n'a pas été déterminée pour tous les effets indésirables. Les saignements ont été rapportés à 48 heures et les effets indésirables autres que les saignements à 30 jours. • **Expérience après commercialisation : Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très rare : saignement fatal (dans la majorité des cas anomalies au niveau des systèmes nerveux central et périphérique : hémorragie cérébrale ou intracrânienne); hémorragie pulmonaire, thrombocytopenie aiguë d'intensité importante, hématome, anémie. **Affections du système immunitaire** : Très rare : réactions anaphylactiques. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très rare : rash, anomalies au niveau du site d'injection telles qu'urticaire. • **Résultats de laboratoire** Les changements observés au cours du traitement par l'éptifibatide proviennent de son activité pharmacologique c'est-à-dire l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, les changements des paramètres de laboratoire associés aux saignements, (c'est-à-dire le temps de saignement), sont habituels et attendus. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients traités par l'éptifibatide et ceux sous placebo pour les valeurs de la fonction hépatique (SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines) ou de la fonction rénale (créatinine sérique, urémie). **Surdosage** : Chez l'homme l'expérience du surdosage par l'éptifibatide est extrêmement limitée. Il n'y a pas eu d'observation d'effets indésirables sévères associée à une administration accidentelle de doses très élevées en bolus, ou d'une perfusion rapide considérée comme un surdosage, ou de doses cumulées importantes. Au cours de l'étude PURSUIT, 9 patients ont reçu un bolus et/ou une perfusion, à des doses de plus du double de celles spécifiées dans le protocole, ou ont été identifiés par l'investigateur comme ayant été surdosés. Aucun saignement excessif n'a été observé chez ces patients, bien que l'un d'entre eux ayant fait l'objet d'un PAC ait eu un saignement modéré. De façon plus spécifique, aucun patient n'a eu de saignement intracrânien. Un surdosage par l'éptifibatide peut potentiellement conduire à des saignements. En raison de sa demi vie courte et de sa clairance rapide, l'activité de l'éptifibatide prend pratiquement fin à l'arrêt de la perfusion. Ainsi, bien que l'éptifibatide soit dialysable, la nécessité d'une dialyse est peu probable. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique: AGENT ANTITHROMBOTIQUE (inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue), code ATC : B01A C16. L'éptifibatide, heptapeptide cyclique de synthèse contenant six acides aminés, dont un résidu cystéine amide et un résidu mercaptopropionyl (désamino cystéinyl), est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire appartenant à la classe des produits type RGD (arginine-glycine-aspartate). L'éptifibatide inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire en prévenant la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion au récepteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa. L'éptifibatide inhibe l'agrégation plaquettaire de façon dose- et concentration-dépendantes comme cela a été démontré lors du test *ex vivo* d'agrégation plaquettaire mettant en jeu l'adénosine diphosphate (ADP) et d'autres agonistes inducteurs de l'agrégation plaquettaire. L'effet de l'éptifibatide est observé immédiatement après l'administration d'un bolus intraveineux de 180 µg/kg. Ce schéma posologique, lorsqu'il est suivi par une perfusion continue de 2,0 µg/kg/min, entraîne chez plus de 80 % des patients une inhibition > 80 % de l'agrégation plaquettaire *ex vivo* induite par l'ADP, pour des concentrations physiologiques en calcium. L'inhibition plaquettaire était rapidement réversible, avec un retour à la normale de la fonction plaquettaire (> 50 % d'agrégation plaquettaire) 4 heures après l'arrêt de la perfusion continue de 2,0 µg/kg/min. Les mesures d'agrégation plaquettaire, induite *ex vivo* par l'ADP pour des concentrations physiologiques en calcium (anticoagulant D-phénylalanine-L-prolyl-L-arginine chlorométhylcétone (PPACK)), chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, ont montré une inhibition concentration-dépendante avec une CI<sub>50</sub> (50 % de concentration inhibitrice) d'environ 550 ng/ml et une CI<sub>80</sub> (80 % de concentration inhibitrice) d'environ 1100 ng/ml. **Etude PURSUIT** : L'étude clinique pivot dans l'angor instable (AI)/infarctus du myocarde sans onde Q (IDMSQ) était PURSUIT. Cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, a impliqué 726 centres, 27 pays et 10.948 patients présentant un AI ou un IDMSQ. Les patients pouvaient être inclus seulement s'ils avaient une ischémie cardiaque au repos (≥ 10 minutes) dans les 24 heures précédentes et avaient : - soit des changements du segment ST : dépression de ST > 0,5 mm de moins de 30 minutes ou augmentation persistante de ST > 0,5 mm ne nécessitant pas de traitement par perfusion ou par agents thrombolytiques, inversion de l'onde T (> 1 mm), - soit une élévation des enzymes CK-MB. Les patients étaient randomisés soit sous placebo, soit sous l'éptifibatide avec un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 2,0 µg/kg/min (180/2,0), ou sous l'éptifibatide avec un bolus de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 1,3 µg/kg/min (180/1,3). La perfusion a été poursuivie jusqu'à la sortie de l'hôpital, jusqu'au pontage aorto-coronarien (PAC) ou jusqu'à 72 heures, en fonction de l'événement survenant le premier. Si une ICP était réalisée, la perfusion de l'éptifibatide était poursuivie pendant 24 heures après la procédure, ce qui correspondait à une durée de traitement de 96 heures. Le bras 180/1,3 a été arrêté après une analyse intermédiaire, comme cela était spécifié dans le

protocole, lorsqu'il est apparu que les deux bras de traitement actif présentaient une incidence similaire en matière de saignement. Les patients étaient surveillés selon les standards de traitement habituels du site investigateur ; les fréquences des angiographies, ICP et du PAC différaient par conséquent largement d'un site à l'autre et d'un pays à l'autre. Parmi les patients inclus dans PURSUIT, 13 % ont eu une ICP au cours de la perfusion de l'éptifibatide, parmi lesquels environ 50 % ont reçu un stent intracoronaire ; 87 % ont été surveillés médicalement (sans ICP au cours de la perfusion l'éptifibatide). La grande majorité des patients a reçu de l'acide acétylsalicylique (75-325 mg une fois par jour). L'héparine non fractionnée était administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon le choix du médecin, le plus souvent sous forme d'un bolus intraveineux de 5000 U suivi par une perfusion continue de 1000 U/h. Un TCA de 50-70 secondes était recommandé. Un total de 1250 patients a subi une ICP dans les 72 heures suivant la randomisation, avec une administration intraveineuse d'héparine non fractionnée afin de maintenir un temps de coagulation activée (ACT) de 300-350 secondes. Le premier critère d'évaluation de l'étude était le décès quelle que soit la cause ou tout nouvel infarctus du myocarde (IDM) évalué par un comité des événements cliniques en aveugle) dans les 30 jours suivant la randomisation. Le composant IDM pouvait être défini comme un infarctus asymptomatique avec une élévation enzymatique des CK-MB ou une nouvelle onde Q. Par comparaison au placebo, l'éptifibatide administré à la dose 180/2,0 a diminué de façon significative l'incidence des principaux événements d'évaluation (**Tableau 4**) : cela représente environ 15 événements évités pour 1000 patients traités :

Tableau 4 : Incidence décès/IDM évalué par le CEC

Temps	Population " traitée et randomisée "		Valeur de p
	Placebo	Eptifibatide	
30 jours	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034*

\* : Différence entre placebo et l'éptifibatide selon le test du chi<sup>2</sup> de Pearson.

Les résultats du critère d'évaluation principal étaient essentiellement dus à la prévention de la survenue d'un infarctus du myocarde. La diminution de l'incidence des principaux événements d'évaluation chez les patients recevant l'éptifibatide est apparue tôt au cours du traitement (dans les 72-96 heures) et cette diminution s'est maintenue pendant 6 mois, sans effet significatif sur la mortalité. Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par l'éptifibatide sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3-4 jours après la survenue de l'angor aigu. Selon les données épidémiologiques, une incidence plus grande d'effets cardiovasculaires a été associée à certains indicateurs, par exemple : - âge, - fréquence cardiaque ou pression sanguine élevée, - douleur cardiaque ischémique récurrente ou persistante, - changements marqués de l'ECG (en particulier anomalies du segment ST), - enzymes ou marqueurs cardiaques élevés (ex : CK-MB, troponines), et - insuffisance cardiaque. **Etude ESPRIT** : ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin® Therapy) était une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo sur 2 064 patients devant bénéficier d'une ICP non urgente avec pose d'un stent intracoronaire. Tous les patients étaient pris en charge selon les standards habituels et étaient randomisés pour recevoir soit le placebo soit l'éptifibatide (2 bolus de 180 microgrammes/kg et une perfusion continue jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à un maximum de 18-24 heures). Le premier bolus et la perfusion étaient démarrés simultanément, immédiatement avant le début de la procédure d'ICP et suivis d'un second bolus 10 minutes après le premier. La perfusion était de 2,0 microgrammes/kg/min pour les patients présentant un taux de créatinine sérique ≤ 175 micromoles/l ou de 1,0 microgramme/kg/min pour ceux ayant des taux de créatinine sérique allant de > 175 micromoles/l à 350 micromoles/l. Dans le bras l'éptifibatide, pratiquement tous les patients ont reçu de l'aspirine (99,7 %), et 98,1 % ont reçu une thiényridine (clopidogrel 95,4 % ; ticlopidine 2,7 %). Le jour de l'ICP avant la réalisation du geste, 53,2 % ont reçu une thiényridine (clopidogrel 52,7 % ; ticlopidine 0,5 %) - la plupart en dose de charge (bolus de 300 mg ou davantage). Le bras placebo était comparable (aspirine 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidine 2,6 %). Durant l'étude ESPRIT, il a été utilisé un schéma simplifié du dosage d'héparine au cours de l'ICP qui consistait en un bolus initial de 60 unités/kg avec un objectif d'ATC de 200 à 300 secondes à atteindre pendant la procédure. Le critère principal de l'étude regroupait le décès, l'IDM, la nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible et d'un recours à un traitement de sauvetage antithrombotique d'urgence par un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa dans les 48 heures suivant la randomisation. Le diagnostic d'IDM était porté en fonction des valeurs de CK-MB du laboratoire centralisé. Pour conclure à ce diagnostic dans les 24 heures qui suivaient la procédure ICP, il fallait avoir obtenu au moins 2 valeurs de CK-MB ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ; dans ces conditions, une validation par le Comité des Evénements Cliniques (CEC) de l'étude n'était pas nécessaire. Un IDM pouvait également être rapporté après validation par le CEC du rapport d'un investigateur. Les résultats du critère principal (critère composite quadruple regroupant décès, IDM, nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible (RUV) et recours à un traitement de secours antithrombotique d'urgence dans les 48 heures) ont montré une réduction relative de 37 % et une réduction absolue de 3,9 % dans le groupe éptifibatide (6,6 % d'événements versus 10,5 %, p = 0,0015). Les résultats du critère principal étaient principalement dus à la réduction de la survenue d'IDM enzymatique, identifiée comme étant l'apparition d'une élévation précoce des enzymes cardiaques après l'ICP (80 des 92 IDM dans le groupe placebo versus 47 des 56 IDM dans le groupe éptifibatide). La pertinence clinique de tels IDM enzymatiques est encore controversée. Des résultats similaires ont également été obtenus pour les 2 critères secondaires évalués à 30 jours : un critère composite triple regroupant décès, IDM et nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible, et le critère composite double plus robuste de décès et IDM. La réduction de l'incidence de ces événements chez les patients recevant de l'éptifibatide est apparue tôt au cours du traitement. Il n'y a pas eu d'augmentation ultérieure de ce bénéfice et ce jusqu'à 1 an. **Prolongation du temps de saignement** : L'administration l'éptifibatide en bolus intraveineux ou en perfusion multiple par 5 le temps de saignement. Cette augmentation est facilement réversible à l'arrêt de la perfusion avec un retour à la normale des temps de saignement dans les 6 (2-8) heures environ. Lorsqu'il est administré seul, l'éptifibatide n'exerce pas d'effet significatif sur le temps de Quick (TQ) ou sur le temps de céphaline activateur (CA). **Propriétés pharmacocinétiques** : L'éptifibatide a une pharmacocinétique linéaire et dose-proportionnelle pour des doses administrées en bolus comprises entre 90 et 250 µg/kg et par perfusion entre 0,5 et 3,0 µg/kg/min. Pour une perfusion de 2,0 µg/kg/min, les concentrations plasmatiques moyennes d'éptifibatide à l'état d'équilibre sont comprises entre 1,5 et 2,2 µg/ml chez les patients atteints de pathologie coronarienne. Ces concentrations plasmatiques sont atteintes rapidement lorsque la perfusion est précédée d'un bolus intraveineux de 180 µg/kg. La fixation aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 25 %. Au sein d'une même population, la demi-vie d'élimination plasmatique est approximativement de 2,5 heures, la clairance plasmatique est de 55 à 80 ml/kg/h et le volume de distribution d'environ 185 à 260 ml/kg. Chez le volontaire sain, l'excrétion rénale représente approximativement 50 % de la clairance corporelle totale ; environ 50 % de la quantité excrétée est inchangée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la clairance de l'éptifibatide est réduite d'environ 50 % et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont approximativement doublées. Aucune étude d'interaction pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique de population in vivo il n'y avait pas de preuve d'une interaction pharmacocinétique entre l'éptifibatide et les médicaments co-administrés suivants : amlodipine, aténolol, atropine, captopril, céfazoline, diazépam, digoxine, dilazépam, diphenhydramine, énalapril, fentanyl, furosémide, héparine, lidocaïne, lisinopril, métoprolol, midazolam, morphine, dérivés nitrés, nifédipine, et warfarine. **Données de sécurité précliniques** : Les études de toxicologie réalisées avec l'éptifibatide comprennent des études en dose unique et en doses répétées chez le rat, le lapin et le singe, des études sur la fonction de reproduction chez le rat et le lapin, des études *in vitro* et *in vivo* sur le potentiel mutagène et des études de tolérance locale, d'hypersensibilité et d'immunogénicité. Aucun effet toxique inattendu pour un produit disposant d'un tel profil pharmacologique n'a été noté et les observations se sont avérées prédictives de la clinique humaine, avec les saignements comme principal effet indésirable. Aucun potentiel mutagène de l'éptifibatide n'a été observé. Les études de tératologie ont été réalisées par perfusion intraveineuse continue d'éptifibatide chez la rate en gestation avec des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 72 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose recommandée maximale journalière chez l'homme déterminée par rapport à la surface corporelle) et la lapine en gestation avec des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 36 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose recommandée maximale journalière chez l'homme déterminée par rapport à la surface corporelle). Ces études n'ont révélé aucun effet négatif de l'éptifibatide sur la fertilité ou sur le fœtus. Des études sur la fonction de reproduction chez l'animal où l'éptifibatide montrait une activité pharmacologique similaire à celle chez l'homme ne sont pas disponibles. Par conséquent ces études ne sont pas adaptées pour évaluer la toxicité de l'éptifibatide sur la fonction de reproduction (Cf. Grossesse et allaitement). Le potentiel carcinogène de l'éptifibatide n'a pas été évalué au cours d'études d'administration à long terme. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités** : l'éptifibatide n'est pas compatible avec le furosémide. En l'absence d'études de compatibilité, l'éptifibatide ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le paragraphe paragraphes Précautions particulières d'élimination et manipulation. **Durée de conservation** : 3 ans **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C). A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Un flacon de 10 ml (solution injectable) ou de 100 ml (solution pour perfusion) de verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et scellé à l'aide d'une capsule aluminium. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Les études de compatibilité physique et chimique indiquent qu'Integrilin® peut être administré au travers d'un cathéter intraveineux en ligne avec du sulfate d'atropine, de la dobutamine, de l'héparine, de la lidocaïne, de la ménéridine, du métoprolol, du midazolam, de la morphine, de la nitroglycérine, de l'activateur tissulaire du plasminogène, ou du vérapamil. Integrilin® est compatible avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % et avec une solution de glucose à 5 % dans du Normosol R, en présence ou en l'absence de chlorure de potassium. Avant utilisation, inspecter le contenu du flacon. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de jaunissement. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution d'Integrilin® de la lumière lors de l'administration. Tout produit non utilisé doit être éliminé après ouverture. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : AMM EU/1/99/109/002 : Integrilin® 2 mg/ml solution injectable. Boîte de 1 flacon de 10 ml Code CP 562 178-7 Mis sur marché : 1999 AMM EU/1/99/109/001 : Integrilin® 0,75 mg/ml solution pour perfusion. Boîte de 1 flacon de 100 ml Code CP 562 177-0 Mis sur le marché : 1999 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique. Agréé pour les collectivités. **TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché** : Glaxo Group Ltd Greenford Middlesex, UB6 0NN Royaume-Uni **REPRESENTANT LOCAL** : Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00 Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45 **DATE D'APPROBATION / RÉVISION** : Mars 2007. Version n° INTE1C1\_07. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.