

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novastan 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 100 mg argatrobaanimonohydraattia.

Yksi injektiopullo, jossa on 2,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 250 mg argatrobaanimonohydraattia. Lopullinen pitoisuus, kun lääke on laimennettu ohjeiden mukaan, on 1 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Apuaineet: 1 ml liuosta sisältää 400 mg etanolia (50 % (V/V)), ja 300 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaaleankeltaiseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antikoagulaatio aikuisilla potilailla, joilla on hepariinin aiheuttama tyypin II trombosytopenia (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) ja jotka tarvitsevat parenteraalista antitromboottista hoitoa.

Diagnoosi on vahvistettava tekemällä HIPAA-testi (heparin induced platelet activation assay) tai vastaava. Diagnoosin vahvistaminen ei kuitenkaan saa viivästyttää hoidon aloitusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Pediatriset potilaat

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuositusta ei voida antaa.

Alkuannos

Novastan-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hyytymishäiriöistä.

Aikuisilla tyypin II HIT-potilailla, jotka eivät sairasta maksan vajaatoimintaa, alkuannos on 2 mikrogrammaa/kg/min jatkuvana infuusiona (ks. Antotapa). Ennen Novastan-valmisteen antamista hepariinihoito on keskeytettävä ja on määritettävä aPTT-alkuarvo.

Yleiset suositukset

Seuranta:

Yleensä Novastan-hoitoa seurataan aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan (aPTT) perusteella.

Antikoagulanttivaikutuksia mittaavien testien (kuten aPTT) tulokset saavuttavat vakaan tilan yleensä 1–3 tunnin kuluessa Novastan-hoidon aloittamisesta.

Vakaan tilan aPTT-arvon tavoitealue on 1,5–3,0 kertaa alkuarvo mutta korkeintaan 100 sekuntia.

Annoksen sovittaminen voi olla tarpeen aPTT:n tavoitearvon saavuttamiseksi (ks. Annoksen sovittaminen).

aPTT on tarkistettava kahden tunnin kuluttua infuusion aloittamisesta, jotta pystyttäisiin varmistamaan, että se on halutulla hoitoalueella. Sen jälkeen aPTT-arvoja on seurattava vähintään kerran päivässä.

Annoksen sovittaminen:

Ensimmäisen Novastan-annoksen jälkeen annosta voidaan sovittaa klinisen tilan mukaan, kunnes vakaan tilan aPTT on halutulla hoitoalueella (1,5–3,0 kertaa alkuarvo mutta korkeintaan 100 sekuntia). Jos aPTT on haluttua suurempi (yli 3 kertaa alkuarvo tai yli 100 sekuntia), infuusio on keskeytettävä, kunnes aPTT-arvo on halutulla alueella eli 1,5–3 kertaa alkuarvo (yleensä 2 tunnin kuluessa infuusion keskeyttämisestä), ja aloitettava uudelleen puolet pienemmällä nopeudella. aPTT-arvo on tarkistettava uudelleen 2 tunnin kuluttua.

Suurin suositeltu annos on 10 mikrogrammaa/kg/min. Hoitoa ei suositella jatkettavaksi kuin korkeintaan 14 vuorokautta, joskin pidempiaikaisesta annostelusta on jonkin verran klinistä kokemusta (ks. kohta 5.1).

| Normaaliannostus | | | Kriittisesti sairaat /maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat | |
|--|---|--|---|--|
| Infuusion aloitusnopeus 2 mikrog/kg/min | | | Infuusion aloitusnopeus 0,5 mikrog/kg/min. | |
| aPTT (s) | Infuusionopeuden muutos | Seuraava aPTT | Infuusionopeuden muutos | Seuraava aPTT |
| < 1,5 kertaa lähtöarvo | Suurena 0,5 mikrog/kg/min. | 2 tuntia | Suurena 0,1 mikrog/kg/min. | 4 tuntia |
| 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo (ei yli 100 s) | Ei muutosta | 2 tuntia; sen jälkeen kun 2 peräkkäistä aPTT-arvoa on kohdealueella; tarkista vähintään kerran vuorokaudessa | Ei muutosta | 4 tuntia; sen jälkeen kun 2 peräkkäistä aPTT-arvoa on kohdealueella; tarkista vähintään kerran vuorokaudessa |
| > 3,0 kertaa lähtöarvo tai > 100 s | Keskeytä infuusio, kunnes aPTT on 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo; aloita uudelleen infuusionopeudella | 2 tuntia | Keskeytä infuusio, kunnes aPTT on 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo; aloita uudelleen infuusionopeudella | 4 tuntia |

| | | | | |
|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | la, joka on puolet edellisestä | | la, joka on puolet edellisestä | |
|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|

Antotapa

Novastan on konsentraattia (250 mg / 2,5 ml), joka täytyy laimentaa 100-kertaiseksi ennen kuin se annetaan infuusiona, jonka lopullinen pitoisuus on 1 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Seuraavassa taulukossa on tavalliset infuusionopeudet käytettäessä hoidon alkuun suositeltua annosta 2 mikrogrammaa/kg/min (lopullinen pitoisuus 1 mg/ml). Taulukossa on myös ilmoitettu tavalliset infuusionopeudet kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B), sydänleikkauksen jälkeen ja kriittisesti sairailta potilailla, jolloin infuusion aloitusnopeus on 0,5 mikrogrammaa/kg/min.

| Paino (kg) | Infuusionopeus (ml/h) | |
|------------|-----------------------|-------------------|
| | 2 mikrog/kg/min | 0,5 mikrog/kg/min |
| 50 | 6 | 1,5 |
| 60 | 7 | 1,8 |
| 70 | 8 | 2,1 |
| 80 | 10 | 2,4 |
| 90 | 11 | 2,7 |
| 100 | 12 | 3,0 |
| 110 | 13 | 3,3 |
| 120 | 14 | 3,6 |
| 130 | 16 | 3,9 |
| 140 | 17 | 4,2 |

Lisätietoa erityisryhmistä:

Ikäkkäät potilaat

Tavallisesti aikuisille suositellut alkuannokset sopivat myös ikäkkäille potilaille.

Pediatriiset potilaat

Saatavana on vähän tietoa prospektiivisesta kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 18 lasta (vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin) sekä julkaistuja tietoja. Novastan-valmisteelle ei ole tässä potilasryhmässä selvästi vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta eikä tehokasta aPTT-arvojen eikä aktivoidun hyttymisajan. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuositusta ei voida antaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tavalliset suositellut alkuannokset sopivat myös munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 5.2).

Novastan-valmisteen käytöstä hemodialyysipotilailla on vähän tietoa. Sen perusteella hoito voidaan aloittaa antamalla ensin bolusannos (250 mikrogrammaa/kg) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min. Infuusio lopetetaan tunti ennen toimenpiteen päättymistä. ACT-arvojen tavoitealue on 170–230 sekuntia (Haemotec-laitteella mitattuna).

Jos potilas saa jo ennestään Novastan-hoitoa, bolusannosta ei tarvita.

Hemodialyysiin ja jatkuvaan laskimo-laskimohemofiltratioon käytettävien high flux -kalvojen aiheuttama Novastan-annoksen puhdistuma oli kliinisesti merkityksetön.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville suositellaan aloitusannokseksi 0,5 mikrogrammaa/kg/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). aPTT-arvoja on seurattava tarkasti, ja annos on sovitettava kliinisen tarpeen mukaan. Novastan on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Tyypin II HIT-potilaat sydänleikkauksen jälkeen ja kriittisesti sairaat potilaat

Novastan-valmisteen käytöstä tyypin II HIT-potilailla sydänleikkauksen jälkeen ja kriittisesti sairailta potilailla / teho-osastolla hoidettavilla potilailla, joilla on (monen) elinjärjestelmän häiriö, on saatavana vähän tietoa. Sen perusteella hoito voidaan aloittaa infuusionopeudella 0,5 mikrogrammaa/kg/min (enintään 10 mikrogrammaa/kg/min) ja sovittaa tavoitteena olevan aPTT-alueen mukaan, joka on 1,5–3,0 kertaa alkuarvo (enintään 100 sekuntia).

Kriittisesti sairaille ja teho-osaston potilaille, joilla on (monen) elinjärjestelmän häiriö (SOFA-II- tai APACHE-II-pistemäärän tai muun vastaavan pistemäärän perusteella), suositellaan tavallista pienempää ylläpitoannosta.

Potilaan kliininen tila ja erityisesti maksan toiminnan akuutit muutokset on otettava huomioon, ja infuusionopeus on säädettävä huolellisesti niin, että aPTT-arvot säilyvät halutulla alueella.

Seuranta-aiheutta suositellaan lisättäväksi, jotta aPTT-arvot saataisiin varmasti tavoitealueelle ja ne pysyisivät siellä.

Tyypin II HIT-potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (percutaneous coronary intervention, PCI)

Novastan-valmisteen käytöstä tyypin II HIT-potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on vähän tietoa. Sen perusteella, jos muuta vaihtoehtoa ei ole, hoito voidaan aloittaa antamalla ensin bolusannoksena 350 mikrogrammaa/kg 3–5 minuutin kuluessa ja sen jälkeen infuusiona 25 mikrogrammaa/kg/min. ACT-arvo on tarkistettava 5–10 minuutin kuluttua boluksen annostelun päättymisestä. Toimenpidettä voidaan jatkaa, jos ACT-arvo on yli 300 sekuntia. Jos ACT-arvo on alle 300 sekuntia, on annettava lisäksi boluksena 150 mikrogrammaa/kg, infuusionopeutta on lisättävä 30 mikrogrammaan/kg/min ja ACT-arvo on tarkistettava 5–10 minuuttia myöhemmin. Jos ACT-arvo on yli 450 sekuntia, infuusionopeutta on vähennettävä 15 mikrogrammaan/kg/min ja ACT-arvo on tarkistettava 5–10 minuuttia myöhemmin. Kun ACT-arvo on saatu hoitoalueelle, 300–450 sekuntiin, on jatkettava samaa infuusioannosta käyttäen toimenpiteen loppuun saakka. ACT-arvoja mitattiin sekä Haemotec- että Haemochrom-laitteella.

Novastan-valmisteen ja GPIIb/IIIa-estäjien yhdistelmän tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole vahvistettu.

| Paino (kg) | Jos ACT 300 - 450 sekuntia, aloitusannos | | | Jos ACT < 300 sekuntia, annoksen sovitus† 30 µg/kg/min | | | Jos ACT > 450 sekuntia, annoksen sovitus | |
|------------|--|-------------------------|------------------------|--|-------------------------|------------------------|--|------------------------|
| | 25 µg/kg/min | | | | | | 15 µg/kg/min | |
| | Bolus-annos (µg) | Infuusio-annos (µg/min) | Infuusio-nopeus (ml/h) | Bolus-annos (µg) | Infuusio-annos (µg/min) | Infuusio-nopeus (ml/h) | Infuusio-annos (µg/min) | Infuusio-nopeus (ml/h) |
| 50 | 17500 | 1250 | 75 | 7500 | 1500 | 90 | 750 | 45 |
| 60 | 21000 | 1500 | 90 | 9000 | 1800 | 108 | 900 | 54 |
| 70 | 24500 | 1750 | 105 | 10500 | 2100 | 126 | 1050 | 63 |
| 80 | 28000 | 2000 | 120 | 12000 | 2400 | 144 | 1200 | 72 |
| 90 | 31500 | 2250 | 135 | 13500 | 2700 | 162 | 1350 | 81 |
| 100 | 35000 | 2500 | 150 | 15000 | 3000 | 180 | 1500 | 90 |
| 110 | 38500 | 2750 | 165 | 16500 | 3300 | 198 | 1650 | 99 |
| 120 | 42000 | 3000 | 180 | 18000 | 3600 | 216 | 1800 | 108 |
| 130 | 45500 | 3250 | 195 | 19500 | 3900 | 234 | 1950 | 117 |
| 140 | 49000 | 3500 | 210 | 21000 | 4200 | 252 | 2100 | 126 |

HUOM.: Novastan-konsentraatti laimennetaan ennen käyttöä pitoisuuteen 1 mg/ml = 1000 mikrogrammaa (mikrog)/ml

† Jos ACT < 300 sekuntia, on annettava lisäksi laskimoon boluksena 150 mikrog/kg.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joille tehdään PCI, ei ole saatavana erityisiä annostusohjeita. Siksi Novastan-valmistetta ei suositella PCI-toimenpidettä tarvitsevien maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon.

Suositukset valmisteen käyttöön, kun potilaan hoidossa on tarkoitus siirtyä oraalisiin antikoagulantteihin

Kumariinin käyttöön liittyvän mikrovaskulaarisen tromboosin ja laskimoperäisen raajakuolion välttämiseksi oraalisiin (kumariinin tyypisiin) antikoagulantteihin on syytä siirtyä vasta, kun trombosytopenia on selvästi korjautunut (esim. trombosyyttiarvo > 100 x 10⁹/l). Suunniteltu ylläpitoannostus on aloitettava ilman latausannosta.

| Protrombiiniajan määrittäminen Quick-menetelmällä | Protrombiiniajan määrittäminen Owren-menetelmällä |
|---|---|
| <p>Quick-tyyppisessä protrombiiniajan (PT) määrittämisessä on otettava huomioon seuraavat suositukset:</p> <p>Novastan-valmisteella ja sen kanssa samaan aikaan käytettävillä kumariinityyppisillä oraalilla antikoagulanteilla on additiivinen vaikutus Quick-tyyppisessä PT-määrittämisessä saataisiin INR-arvoihin.</p> <p>INR riippuu sekä Novastan-annoksesta että käytettävän tromboplastiiniagenssin kansainvälisestä herkkyysindeksistä (International Sensitivity Index, ISI).</p> <p>Yleensä käytettäessä enintään 2 mikrogrammaa/kg/min annoksia Novastan-hoito voidaan keskeyttää, kun INR nousee yhdistelmähoidossa vähintään neljään.</p> | <p>Käytettäessä Owren-tyyppistä PT-määrittäystä plasmanäytteitä laimennetaan huomattavasti ennen analysointia ja on otettava huomioon seuraavat suositukset:</p> <p><i>In vitro</i> -testien mukaan Novastan ei vaikuta kliinisesti merkittävästi INR-arvoon silloin kun plasmapitoisuus on sillä tasolla, jolla se tyypillisesti on, kun käytettävä annos on noin 2 mikrogrammaa/kg/min. Suuremmat Novastan-pitoisuudet saattavat kuitenkin suurentaa INR-arvoja.</p> <p>Yhdistelmähoidossa INR:n tavoitearvo on sama kuin käytettäessä pelkkää oraalista antikoagulanttihoitoa eli 2–3.</p> |

Koskee sekä Quick- että Owren-tyyppistä PT-määrittäystä;

Yhdistelmähoitoa Novastan-valmisteella ja oraalilla (kumariinityyppisillä) antikoagulanteilla suositellaan jatkettavaksi vähintään 5 vuorokautta. Yhdistelmähoidon aikana INR-arvo on mitattava päivittäin. INR-arvon on oltava käytettävän määrityksen mukaisella yhdistelmähoidon hoitoalueella (ks. edellä) vähintään 2 päivää ennen kuin Novastan-hoito lopetetaan.

INR-määrittäminen on toistettava 4–6 tunnin kuluttua Novastan -hoidon lopettamisesta. Jos toistetuissa mittauksissa saadut INR-arvot ovat halutun hoitoalueen alapuolella, Novastan-hoito on aloitettava uudelleen, ja tämä on toistettava päivittäin, kunnes arvo saadaan pelkillä oraalilla antikoagulanteilla halutulle hoitoalueelle.

Jos annos on yli 2 mikrogrammaa/kg/min, INR-arvojen suhdetta pelkkiä oraalisia antikoagulantteja ja oraalisten antikoagulanttien ja Novastan-valmisteen yhdistelmää käytettäessä on vaikeampi ennakoita. Näin suuria annoksia käytettäessä Novastan-annosta on tilapäisesti vähennettävää 2 mikrogrammaan/kg/min, jotta pystyttäisiin paremmin ennakoimaan INR-arvoa pelkkiä oraalisia antikoagulantteja käytettäessä (ks. edellä). Novastan-valmistetta ja oraalisia antikoagulantteja käytettäessä INR on mitattava 4–6 tunnin kuluttua Novastan-annoksen pienentämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Novastan on vasta-aiheinen,

- jos potilaalla on hallitsematon verenvuoto
- jos potilas on yliherkkä argatrobaanille tai apuaineille
- jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Novastan lisää yleistä verenvuototaipumusta. Jos hematokriittiarvo laskee selittämättömästi, verenpaine laskee tai tulee muita selittämättömiä oireita, on pohdittava, voisiko kyseessä olla verenvuoto.

Novastan-valmistetta on käytettävä erittäin varovasti, jos potilaalla on sellainen sairaus tai tilanne on muuten sellainen, että verenvuodon vaara on tavallista suurempi. Tällaisia ovat vaikean verenpainetaudin hoito, diabeettinen retinopatia, vasta tehty lannepisto, spinaalipuudutus, erityisesti aivojen, selkäytimen ja silmän suuret leikkaukset, hematologiset tilat, joihin liittyy tavallista suurempi vuototaipumus, kuten synnynnäiset ja hankinnaiset verenvuototaudit ja maha-suolikanavan leesiot, kuten haavaumat.

Parenteraaliset antikoagulantit: Kaikkien parenteraalisten antikoagulanttien käyttö on keskeyttävä ennen Novastan-valmisteen antamista. Jos Novastan-hoito aloitetaan sen jälkeen kun hepariinihoito on keskeytetty, ennen Novastan-hoidon aloittamista on odotettava riittävän pitkään (noin 1–2 tuntia), että hepariinin vaikutus aPTT-arvoon vähenee.

Maksan vajaatoiminta: Novastan-valmisteen annostelussa potilaille, joilla on jokin maksasairaus, on noudatettava varovaisuutta, annostelu on aloitettava tavallista pienemmin annoksin ja annosta on titrattava varovasti, kunnes antikoagulaatiovaikutus on halutulla tasolla (ks. kohta 4.2). Kun maksan vajaatoimintaa sairastavan Novastan-infuusio lopetetaan, antikoagulanttivaikutusten täydelliseen kumoutumiseen voi argatrobaanin tavallista pienemmän puhdistuman vuoksi kulua yli 4 tuntia.

Laboratoriotutkimukset: aPTT-määryksiä suositellaan infuusion seurantaan. Vaikka Novastan vaikuttaa muihin plasman hyytymistesteihin, kuten protrombiiniajan (PT, ilmaistaan esimerkiksi INR-arvona (International Normalized Ratio)), aktivoituneen hyytymisaajan (ACT) ja trombiiniajan (thrombin time, TT) määrittämiseen, testiarvojen hoitoalueita ei ole määritetty (ACT:tä lukuun ottamatta). Plasman argatrobaanipitoisuudet korreloivat myös hyvin antikoagulanttivaikutusten kanssa.

Jos Novastan-valmistetta ja oraalisia antikoagulantteja käytetään samaan aikaan, PT-aika (INR) voi olla pidempi kuin pelkkiä kumariinityypisiä oraalisia antikoagulantteja käytettäessä. Katso kohdasta 4.2, miten muuten hoitoa voi seurata, jos samaan aikaan käytetään Novastan-valmistetta ja oraalisia antikoagulantteja.

Tämä lääkevalmiste sisältää etanolia. Yksi vuorokautinen maksimiannos (10 µg/kg/min) tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 57,6 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 9,6 mg/100 ml. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti useiden tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Jos potilaalla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, valmistetta ei saa käyttää.

Novastan-valmisteelle ei ole spesifistä vastalääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käyttö samaan aikaan verihiiutaleiden toimintaa estävien lääkkeiden, trombolyyttien sekä muiden antikoagulanttien kanssa saattaa lisätä verenvuodon vaaraa.

Oraaliset antikoagulantit: Novastan-valmisteella ja varfariinilla (7,5 mg:n oraalinen kerta-annos) ei ole osoitettu olevan farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Novastan-valmisteen ja varfariinin (oraalinen alkuannos 5–7,5 mg ja sen jälkeen 2,5–6 mg/vrk oraalisesti 6–10 päivänä) samanaikainen käyttö suurentaa kuitenkin INR-arvoa (International Normalized Ratio). Katso kohdasta 4.2, miten Novastan-hoidosta tulisi siirtyä oraaliseen antikoagulanttihoitoon.

Trombolyytit, verihiiutaleiden toimintaa estävät ja muut lääkkeet: Novastan-valmisteen ja trombolyyttien yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu.

Argatrobaanin yhteisvaikutusriskejä ei ole tutkittu. Muuta lääkitystä ensimmäistä kertaa aloittaessa on noudatettava varovaisuutta.

Koska Novastan sisältää etanolia, yhteisvaikutuksen mahdollisuutta metronidatsolin tai disulfiraamin kanssa ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Novastan-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Argatrobaanin vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu riittävästi eläinkokeissa, koska tekniset ongelmat ovat rajoittaneet systeemistä altistusta (kohdassa 5.3 on käsitelty eläinkokeiden tuloksia). Jos Novastan-hoitoa käytetään raskauden aikana, sen verenvuotoriskiä lisäävä vaikutus voi olla vaaraksi. Novastan sisältää etanolia. Jos 70-kiloiselle potilaalle annetaan vuorokautinen maksimiannos (10 µg/kg/min), hän saa noin 4 g etanolia vuorokaudessa. Novastan-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö argatrobaani/metaboliitit rintamaitoon. Eläinkokeet, joissa on käytetty radioaktiivisesti merkittyä argatrobaania, ovat osoittaneet, että rintamaito tulee radioaktiivisemmaksi kuin äidin veri. Päätös imetyksen mahdollisesta lopettamisesta tai Novastan-hoidosta mahdollisesti pidättäytymisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja Novastan-valmisteen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Teoriassa valmisteen sisältämä etanoli (1 g injektiopulloa kohti) voi heikentää potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita. Tällä on tuskin kuitenkaan kliinistä vaikutusta Novastan-hoitoa saaviin.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten farmakologisten ominaisuuksien vuoksi on odotettavissakin, verenvuotokomplikaatiot ovat tärkeimpiä haittatapahtumia. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tyyppin II HIT-potilaille annettiin Novastan-antikoagulanttihoitoa, suurten verenvuotojen ilmaantuvuus oli 31/568 (5,5 %) ja pienten verenvuotojen 221/568 (38,9 %). Suurten verenvuotojen ilmaantuvuus oli lähes kolme kertaa suurempi niillä potilailla, joiden aPTT-arvo oli yli kolme kertaa alkuarvon suuruinen, kuin niillä, joiden aPTT-arvo oli hoitoalueella. Novastan-annosta on sovitettava niin, että saavutetaan tavoitteena oleva aPTT-arvo, joka on 1,5–3,0 x alkuarvo ja ei yli 100 sekuntia (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa on niiden kliinisissä tutkimuksissa (568 tyyppin II HIT-potilasta) todettujen haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka saattaisivat liittyä Novastan-hoitoon.

| Elinjärjestelmä | Yleinen (≥ 1/100, ≤ 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1000, ≤ 1/100) | Tuntematon (saatavilla olevat tiedot eivät riitä yleisyyden arviointiin) |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Infektiot | | Infektio, virtsatieinfektio | |
| Veri ja imukudos | Anemia | Koagulopatia, trombosytopenia, leukosytopenia | Aivoverenvuoto |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Anoreksia, hypoglykemia, hyponatremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | Sekavuustila | |

| Elinjärjestelmä | Yleinen ($\geq 1/100, \leq 1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1000, \leq 1/100$) | Tunte maton (saatavilla olevat tiedot eivät riitä yleisyyden arviointiin) |
|--|---|--|--|
| Hermosto | | Heitehuimaus, päänsärky, pyörtäminen, aivoverenkiertohäiriö, hypotonia, puhehäiriö | |
| Silmät | | Näköhäiriö | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuurous | |
| Sydän | | Eteisvärinä, takykardia, sydämenpysähdys, sydäninfarkti, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, perikardiaalinen effuusio, kammiotakykardia, hypertensio, hypotensio | |
| Verisuonisto | Syvä laskimotromboosi, verenvuoto | tromboosi, flebiitti, tromboflebiitti, säären pinnallinen tromboflebiitti, sokki, perifeerinen iskemia, perifeerinen embolia | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hypoksia, keuhkoembolia, hengenahdistus, keuhkoverenvuoto, pleuraeffuusio, nikotus | |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi | Oksentelu, ummetus, ripuli, mahatulehdus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, meleena, dysfagia, kielen sairaus | |
| Maksa ja sappi | | Poikkeava maksan toiminta, hyperbilirubinemia, maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, ikterus | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Purppura | Ihottuma, lisääntynyt hikoilu, rakkulaihottuma, kaljuus, ihosairaus, urtikaria | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihashyökkös, myalgia | |
| Munuaiset ja virtsatie | | Hematuria, munuaisten vajaatoiminta | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Pyreksia, kipu, väsymys, antopaikan reaktio, injektiokohdan reaktio, perifeerinen turvotus | |
| Tutkimukset | | Protrombiinikompleksin väheneminen, hyyttymistekijän väheneminen, hyyttymisaajan piteneminen, aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, veren laktatidehydrogenaasin lisääntyminen | |
| Vamma ja myrkytys ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot | | Haavaerite | |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Liiallista antikoagulaatiovaikutusta, liittyipä siihen verenvuotoa tai ei, voidaan hallita keskeyttämällä Novastan infuusio tai hidastamalla sitä. Kliinisissä tutkimuksissa antikoagulaatioparametrit palaavat yleensä lähtötasolle 2–4 tunnin kuluttua Novastan-infuusion keskeyttämisestä. Antikoagulanttivaikutuksen kumoutuminen voi kestää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kauemmin.

Novastan-valmisteelle ei ole spesifistä vastaläkettä. Jos tulee hengenvaarallinen verenvuoto ja epäillään, että plasman argatrobaanipitoisuudet ovat liian suuret, Novastan □-hoito on heti keskeytettävä ja tehtävä aPTT-testi ja muut hyytymistestit. Potilaalle on annettava oireenmukaista ja tukihoidoa.

Kun argatrobaania annettiin kerta-annoksena laskimoon, letaaliset annokset olivat hiirellä 200, rotalla 124, kaniinilla 150 ja koiralla 200 mg/kg. Akuutin toksisen vaikutuksen aiheuttamat oireet olivat oikaisurefleksin häviäminen, vapina, klooniset kouristukset, takaraajojen halvaus ja kooma.

Jokainen injektioampulli sisältää 1 gramman etanolia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, suorat trombiinin estäjät

ATC-koodi: B01AE03.

Argatrobaani on synteettinen L-arginiinijohdos ja suora trombiinin estäjä (argatrobaanimonohydraatin molekyylipaino 526,65), joka sitoutuu palautuvasti trombiiniin. Argatrobaanilla on antitrombiini III:sta riippumaton antikoagulanttivaikutus, ja se estää fibriinin muodostusta, hyytymistekijöiden V, VIII ja XIII aktivaatiota, proteiinin C aktivaatiota ja verihituleiden aggregaatiota.

Argatrobaani on trombiinin suhteen erittäin selektiivinen. Synteettisillä tripeptideillä *in vitro* tehdyissä tutkimuksissa sen estovakioarvot (K_i) vaihtelivat välillä 5–39 nm.

Argatrobaani pystyy estämään sekä vapaan että hyytymiin kiinnittyneen trombiinin vaikutuksen. Sillä ei ole yhteisvaikutuksia hepariinin aiheuttamien vasta-aineiden kanssa. Useita argatrobaaniannoksia saaneilla potilailla ei todettu merkkejä argatrobaanivasta-aineiden muodostuksesta.

Tieto argatrobaanin tehokkuudesta tyyppin II HIT-potilailla perustuu kahteen tutkimukseen, jossa kaikkiaan 568 aikuispotilasta hoidettiin argatrobaanilla. Hoidon keskimääräinen kesto oli näissä kliinisissä tutkimuksissa 6 vuorokautta ja enimmäiskesto 14 vuorokautta. Prospektiivisessä tutkimuksessa argatrobaaniryhmässä todettiin historiallisiin verrokkeihin verrattuna yhdistettyjen päätetapahtumien parannus 37 päivän kohdalla (kuolema, amputaatio, uusi tromboosi) (n=46).

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus väheni saman verran niillä potilailla, joilla oli tyyppin II HIT ilman tromboembolisia komplikaatioita (25,6 % / 38,8 %, $p = 0,014$ kategorisessa analyysissa; $p = 0,007$ elinaika-analyysissa), ja niillä, joilla oli tyyppin II HIT sekä tromboembolisia komplikaatioita (43,8 % / 56,5 %, $p = 0,131$ kategorisessa analyysissa; $p = 0,018$ elinaika-analyysissa).

Tutkimuksilla ei ollut tilastollista voimaa yksittäisten päätetapahtumien osalta. Ensimmäisessä prospektiivisessä tutkimuksessa yksittäisten päätetapahtumien ilmaantuvuus kuitenkin väheni tyyppin II HIT-potilailla ilman tromboembolisia komplikaatioita seuraavasti: kuolleisuus (16,9 % / 21,8 %, ei merkitsevä), amputaatio (1,9 % / 2,0 %, ei merkitsevä), uudet tromboosit (6,9 % / 15 %, $p = 0,027$). Tyyppin II HIT-potilailla, joilla oli tromboembolisia komplikaatioita, se väheni seuraavasti: kuolleisuus (18,1 % / 28,3 %, ei merkitsevä), amputaatio (11,1 % / 8,7 %, ei merkitsevä), uudet tromboosit (14,6 % / 19,6 %, ei merkitsevä).

Jatkotutkimuksessa todettiin samanlaisia tuloksia

Pediatriiset potilaat

Novastan-valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden hoidossa ei ole vahvistettu. Saatavilla on kuitenkin suppeat tulokset Yhdysvalloissa tehdystä prospektiivisestä, kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 18 vakavasti sairasta pediatriasta potilasta, jolla oli (epäilty) tyyppin II HIT, johon tarvittiin jotain muuta kuin hepariinia antikoagulanttihoidoksi.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikäryhmät olivat alle kuusi kuukautta (8 potilasta), kuudesta kuukaudesta alle 8 vuoteen (6 potilasta) ja 8–16 vuotta (4 potilasta). Kaikilla oli vakava perussairaus, ja kaikki saivat samaan aikaan monia muitakin lääkkeitä.

Kolmesta potilasta sai argatrobaania vain jatkuvana infuusiona (ei bolusannosta). Suurimmalla osalla näistä 13 potilaasta annostus aloitettiin antamalla 1 mikrogramma/kg/min, jotta aPTT-arvo saataisiin 1,5–3 kertaa alkuarvon suuruiseksi (ei yli 100 sekuntia). Useimmilla potilailla annosta oli sovitettava moneen kertaan, jotta antikoagulaatioparametrit saatiin pysymään halutulla alueella.

30 vuorokauden tutkimusjaksolla tromboottisia tapahtumia tuli argatrobaanin annostelun aikana kahdelle ja annostelun keskeyttämisen jälkeen vielä kolmelle potilaalle. Kahdelle potilaalle tuli suuri verenvuoto: Yhdelle, jolla oli sepsis ja trombosytopenia, tuli kallonsisäinen verenvuoto 4 vuorokauden argatrobaanihoidon jälkeen. Toinen potilas sai hoitoa 14 vuorokautta, mutta hänelle tuli kallonsisäinen verenvuoto hänen saadessaan argatrobaania tutkimushoitajakson päätyttyä.

Koska tietoja on niukasti saatavana, vakavasti sairaille pediatriisille potilaalle, joiden maksan toiminta on normaali, on suositeltu jatkuvan infuusion aloitusnopeudeksi 0,75 mikrogrammaa/kg/min. Tavallista pienempää aloitusannosta, 0,2 mikrogrammaa/kg/min, suositeltaisiin vakavasti sairaille pediatriisille potilaalle, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2). Annos tulee tällöin sovittaa niin, että aPTT-arvoksi saadaan 1,5–3 kertaa alkuarvo ja korkeintaan 100 sekuntia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Sekä argatrobaanin että antikoagulanttivaikutuksen vakaa tila saavutetaan yleensä 1–3 tunnin kuluessa ja säilyvät, kunnes infuusio keskeytetään tai annosta muutetaan. Plasman vakaan tilan argatrobaanipitoisuudet kasvavat suhteessa annoksen suuruuteen (käytettäessä enintään 40 mikrogramman/kg/min infuusioannoksia terveillä koehenkilöillä) ja korreloivat hyvin vakaan tilan antikoagulanttivaikutusten kanssa. Enintään 40 mikrogramman/kg/min infuusioannoksina annettu argatrobaani lisää terveillä vapaaehtoisilla ja sydänpotilailla annoksen suuruuden mukaan aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT), aktivoitua hyytymisaikaa (ACT), INR-arvoa (International Normalized Ratio) ja trombiiniaikaa (TT).

Jakautuminen

Argatrobaani jakautuu lähinnä solunulkoiseen nesteeseen. Jakautumistilavuus ($V_d\beta$) oli 391 ± 155 ml/kg (keskiarvo \pm SD). Argatrobaanista 54 % sitoutuu ihmisellä seerumin proteiineihin, 20 % albumiiniin ja 34 % happameen α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Argatrobaanin aineenvaihduntaa ei vielä ole täysin selvitetty. Tunnistetut metaboliitit (M-1, M-2 ja M-3) muodostuvat, kun 3-metyylitetrahydrokinoliinirengas hydroksyloituu ja aromatisoituu maksassa. Sytokromi P450-entsyymit CYP3A4/5 katalysoivat metaboliittien muodostusta *in vitro*, mutta tämä ei ole merkittävä eliminaatioreitti *in vivo*. Tärkeimmällä metaboliitilla (M-1) on 40 kertaa heikompi antitrombiinivaikutus kuin argatrobaanilla. Metaboliitit M-1, M-2 ja M-3 todettiin virtsasta ja M-1 plasmasta ja ulosteesta.

21-(R)- ja 21-(S)-diastereoisomeerien välillä ei tapahdu keskinäistä konversiota. Diastereoisomeerien suhde ei muutu aineenvaihdunnan eikä maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta, vaan on pysyvästi 65:35 (± 2 %).

Eliminaatio

Infuusion päättyessä argatrobaanipitoisuus vähenee nopeasti. Terminaalinen puoliintumisaika (keskiarvo \pm SD) näyttää olevan 52 ± 16 min. Puhdistuma (keskiarvo \pm SD) oli $5,2 \pm 1,3$ ml/kg/min.

Argatrobaani erittyy lähinnä ulosteeseen, luultavasti sappeen erittymällä. Kun ^{14}C -merkittyä argatrobaania infusoitiin laskimoon, $21,8 \pm 5,8$ % annoksesta erittyi virtsaan ja $65,4 \pm 7,1$ % ulosteeseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat: Puhdistuma on noin 15 % pienempi kuin nuoremmilla. Annosta ei tarvitse sovittaa iän mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min), terminaalinen puoliintumisaika oli 47 ± 22 minuuttia, ja heihin verrattuna terminaalinen puoliintumisaika oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma ≤ 29 ml/min) vain vähän pidentynyt (65 ± 35 min). Annostuksen sovittaminen hoidon alussa munuaisten toiminnan mukaan ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta: Maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-pistemäärä 7–11) puhdistuma oli 26 % siitä mitä se oli terveillä vapaaehtoisilla. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on käytettävä aluksi tavallista pienempiä annoksia. Novastan on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Pediatriset potilaat: Argatrobaanin puhdistuma on vaikeasti sairailta pediatriisilla potilailla tavallista pienempi. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella puhdistuma ($0,17$ l/h/kg) oli pediatriisilla potilailla 50 % pienempi kuin terveillä aikuisilla ($0,31$ l/h/kg). Populaatiofarmakokineettisten tietojen perusteella infuusionopeutta pitäisi myös sovittaa painon mukaan.

Muut erityisryhmät: Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella niillä potilailla, joiden bilirubiiniarvot olivat koholla (sydänkomplikaatioiden tai maksan vajaatoiminnan vuoksi), puhdistuma oli keskimäärin 80 % pienempi ($0,03$ l/h/kg) kuin niillä pediatriisilla potilailla, joiden bilirubiiniarvot olivat normaalit.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin jatkuvaa laskimoinfuusiota, ja reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin päivittäisiä bolusinjektioita laskimoon, saavutettiin vain vähäinen systeeminen argatrobaanialtistus (2 kertaa ihmisillä todettu altistus). Nämä tutkimukset eivät osoita erityistä riskiä ihmisille, mutta niiden arvoa vähentää niissä saavutettu vähäinen systeeminen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E 420i)

Vedetön etanoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta (ks. kohta 6.4)

Avaamisen jälkeen ennen laimentamista

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu, kun neula on viety injektiopulloon ja tuotetta otettu monta kertaa 28 vuorokauden kuluessa sekä 25 °C:n että 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen

Laimennettu liuos: kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius enintään 14 vuorokauden käytön aikana on osoitettu 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusio-liuokseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusio-liuokseen tai laskimoon annosteltavaan natriumlaktaatti-infuusio-liuokseen (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisesti kannalta tuote pitää käyttää heti. Ellei sitä käytä heti, varastointiaika käytön yhteydessä ja varastointiolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti pidä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei tuotetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Injektiopullo ennen avaamista

Pitä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Vial avaamisen jälkeen

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä

Laimennuksen jälkeen

Laimennettua liuosta ei saa pitää suorassa auringonvalossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Kirkas 5 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on fluoropolymeeripinnoitettu klooributyylikumitulppa ja alumiinitiiviste sekä polypropeenista valmistettu irti napsautettava (flip-off) korkki. Yhdessä injektiopullossa on 2,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Injektiopullot on pakattu pahvipakkaukseen, joissa on 1 tai 6 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Novastan laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusio-liuokseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusio-liuokseen tai laskimoon annosteltavaan natriumlaktaatti-infuusio-liuokseen niin, että lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml. Jos liuos on sameaa tai siinä on liukenematonta sakkaa, injektiopullo on hävitettävä.

Kun neula on viety injektiopulloon ja tuotetta otettu monta kertaa, injektiopullollinen säilyy mikrobiasestisesti, kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 28 vuorokautta 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa. Muuten käytönaikainen varastointiaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

100 mg/ml steriili konsentraatti tulee laimentaa 100-kertaisesti sekoittamalla se laimentimen kanssa. Jos infuusion aloitusnopeus on 0,5 mikrog/kg/min, käytetään 50 mg (0,5 ml) steriiliä konsentraattia 50 millilitraa laimenninta kohti.

Käyttövalmiiksi tehty liuos on sekoitettava kääntelemällä laimenninpussia tai -pulloa minuutin ajan. Laimennetun liuoksen pitää olla kirkasta ja käytännössä vailla näkyviä hiukkasia. Käyttövalmiiksi tehdyssä liuoksessa voi ilmetä vähäistä ja lyhytaikaista sameutta, joka johtuu mikrosäostumistä, jotka liukenevat nopeasti sekoitettaessa. Ohjeiden mukaan valmistetun laskimoinfuusio-liuoksen pH on 3,2–7,5.

Novastan useaa käyttöä varten koskee 100 mg/ml infuusiokonsentraattia, liosta varten alkuperäispakkauksessa. Laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Suojaaminen valolta, kuten laskimoletkujen suojaaminen foliolla, ei ole tarpeen. Kun liuoksen annostelua laskimoletkun läpi on simuloitu, ei ole todettu merkitsevää tehon menetystä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Schiessstraße 47, 40549 Düsseldorf, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28469

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.04.2011 /18-09-2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19-07-2023

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Novastan 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg argatrobanmonohydrat. En flaska med 2,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 250 mg argatrobanmonohydrat.

Slutkoncentrationen efter spädning enligt rekommendation är 1 mg/ml (se avsnitt 6.6).

Hjälpämnen: 1 ml lösning innehåller 400 mg etanol (50 vol%) och 300 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar färglös till svagt gul lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikoagulation hos vuxna patienter med heparininducerad trombocytopeni typ II som kräver parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen skall bekräftas med HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller ett likvärdigt test. Avvaktan på bekräftelse av diagnosen får dock inte leda till att insättandet av behandlingen skjuts upp.

4.2 Dosering och administreringsätt

Pediatrik population

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas

Initial dosering

Behandling med Novastan bör inledas under överinseende av en läkare som har erfarenhet av koagulationssjukdomar.

Den initiala doseringen hos vuxna patienter utan nedsatt leverfunktion vid HIT typ II är 2 mikrogram/kg/min., vilken ges som kontinuerlig infusion (se Administreringsätt). Innan Novastan administreras, skall heparinbehandlingen avbrytas och utgångsvärde av aPTT erhållas.

Standardrekommendationer

Monitorering:

Behandling med Novastan övervakas i allmänhet med hjälp av aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT).

Prover på den antikoagulerande effekten (inklusive aPTT) uppnår normalt steady state-nivåer inom 1-3 timmar efter att behandling med Novastan påbörjats.

Målintervallet vad gäller steady state för aPTT är 1,5-3,0 gånger det initiala utgångsvärdet, men ej överstigande 100 sekunder.

En dosjustering kan krävas för att uppnå önskad aPTT (se Dosmodifieringar).

aPTT skall kontrolleras två timmar efter att infusionen påbörjats för att bekräfta att aPTT ligger inom det önskade terapeutiska intervallet. Därefter skall aPTT monitoreras minst en gång per dygn.

Dosmodifieringar:

Efter initialdosen Novastan kan dosen justeras med hänsyn till kliniskt förlopp tills aPTTs steady state ligger inom det önskade terapeutiska intervallet (1,5 till 3,0 gånger det initiala utgångsvärdet men ej överstigande 100 sekunder). Vid förhöjda aPTT-värden (högre än 3 gånger det initiala utgångsvärdet eller 100 sekunder) skall infusionen avbrytas tills aPTT-värdet ligger inom det önskade terapeutiska intervallet på 1,5 till 3 gånger det initiala utgångsvärdet (vanligtvis inom 2 timmar efter infusionen avbrutits) och infusionen omstartas på halv infusionshastighet jämfört med tidigare. aPTT-värdet bör kontrolleras igen efter 2 timmar.

Högsta rekommenderade dos är 10 mikrogram/kg/min. Längsta rekommenderade behandlingsduration är 14 dagar, men den kliniska erfarenheten av administrering under längre perioder är begränsad (se avsnitt 5.1).

| Standarddoschema Initial infusionshastighet 2 mikrogram/kg/min. | | | Akut sjuka/Patienter med nedsatt leverfunktion Initial infusionshastighet 0,5 mikrogram/kg/min. | |
|--|---|--|---|---|
| aPTT (s) | Förändring i infusionshasti ghet | Nästa aPTT | Förändring i infusionshasti ghet | Nästa aPTT |
| < 1,5 gånger utgångsvärdet | Ökning med 0,5 mikrogram/kg/ min. | 2 timmar | Ökning med 0,1 mikrogram/kg/ min. | 4 timmar |
| 1,5-3,0 gånger utgångsvärdet (ej överstigande 100 s) | Ingen förändring | 2 timmar; efter 2 på varandra följande aPTT-värden inom målintervall görs kontroll minst en gång dagligen | Ingen förändring | 4 timmar; efter 2 på varandra följande aPTT- värden inom målintervall görs kontroll minst en gång dagligen |
| > 3,0 gånger utgångsvärdet eller > 100 s | Stoppa infusionen tills aPTT är 1,5- 3,0 gånger utgångsvärdet. Omstarta med halva den tidigare hastigheten. | 2 timmar | Stoppa infusionen tills aPTT är 1,5- 3,0 gånger utgångsvärdet. Omstarta med halva den tidigare hastigheten. | 4 timmar |

Administreringssätt

Novastan levereras som ett koncentrat (250 mg/2,5 ml) som måste spädas 100 gånger före infusion, så att det får en slutkoncentration på 1 mg/ml (se avsnitt 6.6).

Standardinfusionshastigheter för den rekommenderade initiala dosen 2 mikrogram/kg/min (1 mg/ml slutkoncentration) anges i tabellen nedan. Standardinfusionshastigheter för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), efter hjärtoperation och för allvarligt sjuka patienter med en startinfusionshastighet på 0,5 mikrogram/kg/min anges också i tabellen nedan:

| Kroppsvikt (kg) | Infusions hastighet (ml/tim) | |
|-----------------|------------------------------|----------------------|
| | 2 mikrogram/kg/min | 0,5 mikrogram/kg/min |
| 50 | 6 | 1,5 |
| 60 | 7 | 1,8 |
| 70 | 8 | 2,1 |
| 80 | 10 | 2,4 |
| 90 | 11 | 2,7 |
| 100 | 12 | 3,0 |
| 110 | 13 | 3,3 |
| 120 | 14 | 3,6 |
| 130 | 16 | 3,9 |
| 140 | 17 | 4,2 |

Ytterligare information om speciella patientgrupper:

Äldre patienter

Standardrekommendationerna för initial dosering för användning hos vuxna kan tillämpas på äldre patienter.

Pediatrik population:

Det finns begränsade data från en prospektiv klinisk studie på 18 barn (nyfödda till 16 års ålder) och publicerade data. Säker och effektiv dos eller effektivt målintervall för aPTT eller aktiverad koagulationstid för Novastan har inte tydligt fastställts i denna patientpopulation. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Standardrekommendationerna för initial dosering för användning hos vuxna kan tillämpas på patienter med nedsatt njurfunktion (se 5.2).

Det finns begränsade data från användning av Novastan vid hemodialys. Baserat på dessa data kan behandlingen inledas med en initial bolus (250 mikrogram/kg) följt av kontinuerlig infusion med 2 mikrogram/kg/min. Infusionen stoppas 1 timme innan proceduren är klar. Målnområdet för aktiverad koagulationstid är 170–230 sekunder (mätt med Haemotec).

Hos patienter som redan behandlas med Novastan behövs ingen bolus.

Novastan clearance genom högpermeabla membraner under hemodialys och kontinuerlig veno-venös hemofiltration var kliniskt obetydlig.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt, nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas en initialdos på 0,5 mikrogram/kg/min. (se 4.4 och 5.2). aPTT skall noggrant monitoreras och doseringen skall justeras enligt kliniska indikationer. Vid kraftigt nedsatt leverfunktion är Novastan kontraindicerat.

Patienter med HIT typ II efter hjärtoperation och allvarligt sjuka patienter

Det finns begränsade data från användning av Novastan hos patienter med HIT typ II efter hjärtoperation och allvarligt sjuka patienter/intensivvårdspatienter med (multipel) organsvikt. Baserat på data kan behandling påbörjas med en startinfusionshastighet på

0,5 mikrogram/kg/min (max 10 mikrogram/kg/min) och justeras till målintervallet för aPTT på 1,5–3,0 gånger utgångsvärdet (inte överstigande 100 sekunder).

Hos allvarligt sjuka patienter/intensivvårdspatienter med allvarlig (multipel) organsvikt (bedömd med SOFA-II, APACHE-II eller motsvarande poängsystem) rekommenderas en reducerad underhållsdos.

Patientens kliniska status, särskilt akuta förändringar i leverfunktion, skall beaktas och infusionshastigheten skall noggrant justeras för att hålla aPTT inom önskat intervall.

En ökad monitoreringsfrekvens rekommenderas för att säkerställa att aPTT-målvärdena uppnås och upprätthålls.

Patienter med HIT typ II som genomgår perkutant kranskärlsingrepp (PCI):

Det finns begränsade data från användning av Novastan hos patienter med HIT typ II, vilka genomgår perkutan koronarintervention. Baserat på dessa data kan, om inget annat alternativ finns, behandlingen startas med en bolusdos på 350 mikrogram/kg under 3-5 minuter följt av en infusionsdos på 25 mikrogram/kg/min. Kontrollera den aktiverade koagulationstiden 5-10 minuter efter att bolusdosen är klar. Fortsätt proceduren om den aktiverade koagulationstiden är längre än 300 sek. Om den aktiverade koagulationstiden är kortare än 300 sek, administrera en extra bolusdos på 150 mikrogram/kg, öka infusionshastigheten till 30 mikrogram/kg/min och kontrollera den aktiverade koagulationstiden efter 5-10 minuter. Om den aktiverade koagulationstiden är längre än 450 sek måste man sänka infusionshastigheten till 15 mikrogram/kg/min och kontrollera den aktiverade koagulationstiden efter 5-10 min. När man uppnått en terapeutisk aktiverad koagulationstid på mellan 300-450 sek fortsätter man infusionsdosen tills proceduren är klar. Mätningar av aktiverad koagulationstid registrerades med både Haemotec och Haemochrom.

Novastan effekt och säkerhet vid användning i kombination med GPIIb/IIIa-hämmare har inte fastställts.

| Kroppsvikt (kg) | För koagulationstid på 300-450 sekunder startdos 25 mikrogram/kg/min | | | För koagulationstid på <300 sekunder dosjustering† 30 mikrogram/kg/min | | | För koagulationstid på >450 sekunder dosjustering 15 mikrogram/kg/min | |
|-----------------|---|---------------------------|----------------------------|---|---------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| | Bolusdos (mikrog) | Infusionsdos (mikrog/min) | Infusionshastighet (mL/hr) | Bolusdos (mikrog) | Infusionsdos (mikrog/min) | Infusionshastighet (mL/hr) | Infusionsdos (mikrog/min) | Infusionshastighet (mL/hr) |
| 50 | 17500 | 1250 | 75 | 7500 | 1500 | 90 | 750 | 45 |
| 60 | 21000 | 1500 | 90 | 9000 | 1800 | 108 | 900 | 54 |
| 70 | 24500 | 1750 | 105 | 10500 | 2100 | 126 | 1050 | 63 |
| 80 | 28000 | 2000 | 120 | 12000 | 2400 | 144 | 1200 | 72 |
| 90 | 31500 | 2250 | 135 | 13500 | 2700 | 162 | 1350 | 81 |
| 100 | 35000 | 2500 | 150 | 15000 | 3000 | 180 | 1500 | 90 |
| 110 | 38500 | 2750 | 165 | 16500 | 3300 | 198 | 1650 | 99 |
| 120 | 42000 | 3000 | 180 | 18000 | 3600 | 216 | 1800 | 108 |
| 130 | 45500 | 3250 | 195 | 19500 | 3900 | 234 | 1950 | 117 |
| 140 | 49000 | 3500 | 210 | 21000 | 4200 | 252 | 2100 | 126 |

OBS! Novastan koncentrat späds före användning till 1 mg/ml = 1 000 mikrogram (mikrog)/ml

† Administrera extra IV-bolusdos på 150 mikrog/kg om koagulationstiden är <300 sekunder.

Det finns inga data om specifik dosinformation för patienter med nedsatt leverfunktion som genomgår PCI. Därför är det inte lämpligt att använda Novastan som behandling på patienter med nedsatt leverfunktion som genomgår PCI.

Rekommendationer för användning hos patienter vilka planeras övergå till oral antikoagulation

Användning av antikoagulantia (av kumarintyp) bör uppskjutas tills påtaglig resolution av trombocytopenin (t.ex. trombocytter >100 x 10⁹/liter) har uppnåtts för att undvika kumarinassocierad mikrovaskulär trombos och venöst gangrän i extremiteterna. Planerad underhållsdos bör startas utan laddningsdos.

| Quick-metod för PK-analys | Owren-metod för PK-analys |
|--|---|
| <p>Vid Quick-metoden för PK-analys skall nedanstående rekommendationer beaktas:</p> <p>Samtidig administrering av Novastan och orala antikoagulantia av kumarintyp har en additiv effekt på INR då Quick-metoden för PK-analys används.</p> <p>INR beror både på dosen Novastan och ISI (International Sensitivity Index) hos det tromboplastinreagens som används.</p> <p>Vid doser av Novastan på upp till 2 mikrogram/kg/min kan Novastan i allmänhet sättas ut när INR uppnår ett minimum av 4 vid kombinationsbehandling.</p> | <p>Då Owren-metoden för PK-analys används, sker en avsevärd utspädning av plasmaproverna före analys och nedanstående rekommendationer skall beaktas:</p> <p><i>In vitro</i>-tester tyder på att Novastan inte har någon kliniskt signifikant effekt på INR-värdet vid typiska plasmakoncentrationer efter en dos på ca 2 mikrogram/kg/min. Högre koncentrationer av Novastan kan dock ge en förhöjning av INR-värdena.</p> <p>Målvärdet för INR vid samtidig behandling bör vara det som rekommenderas för den orala antikoagulanten ensamt, dvs. 2–3.</p> |

För såväl Quick- som Owren-metod för PK-analyser:

Samtidig administrering av Novastan och orala antikoagulantia (av kumarintyp) rekommenderas i minst 5 dagar. INR skall mätas dagligen så länge Novastan och orala antikoagulantia administreras samtidigt. Målvärdet för INR skall ligga inom terapeutiska intervall vid samtidig behandling, enligt den analysmetod som används (se ovan), i minst 2 dagar före utsättandet av Novastan.

INR-mätningen skall upprepas 4–6 timmar efter utsättandet av Novastan. Om det upprepade INR-värdet ligger under det önskade terapeutiska intervall, skall infusionen av Novastan upprepas dagligen tills det önskade terapeutiska intervall uppnås med enbart orala antikoagulantia.

För doser över 2 mikrogram/kg/min är sambandet mellan INR med enbart orala antikoagulantia och INR med orala antikoagulantia plus Novastan svårare att förutsäga. Vid sådana högre doser bör dosen av Novastan tillfälligt sänkas till 2 mikrogram/kg/min för att bättre kunna förutsäga INR med enbart orala antikoagulantia (se ovan). INR med Novastan och orala antikoagulantia skall mätas 4 till 6 timmar efter minskningen av Novastan-dosen.

4.3 Kontraindikationer

Novastan är kontraindicerat:

- hos patienter med okontrollerad blödning.
- Överkänslighet mot argatroban eller mot något hjälpämne.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Novastan ger en generell ökad blödningbenägenhet. Ett oförklarligt sjunkande hematokritvärde, ett blodtrycksfall eller något annat oförklarligt symptom bör leda till att man överväger huruvida en blödning inträffat.

Novastan skall användas med största försiktighet vid sjukdomstillstånd och andra förhållanden där det finns en ökad risk för blödningar. Dessa inbegriper behandling vid svår hypertension, diabetesretinopati, omedelbart efter lumbalpunktion, spinalanestesi, större kirurgiskt ingrepp, särskilt i hjärna, ryggmärg och öga, hematologiska tillstånd som

associeras med en ökad blödningstendens, som till exempel kongenitala eller förvärvade blödningssrubningar och gastrointestinala lesioner som till exempel sår.

Parenterala antikoagulantia: Alla parenterala antikoagulantia skall sättas ut före administrering av Novastan. När behandling med Novastan skall inledas efter att heparinterapi upphört, skall tillräckligt mycket tid ges för att heparinets effekt på aPTT skall minska, innan Novastan behandlingen påbörjas (ca 1-2 timmar).

Nedsatt leverfunktion: Försiktighet skall iaktas när Novastan ges till patienter med leversjukdom genom att starta med en lägre dos och noggrant titrera till dess att önskad antikoagulationsnivå uppnåtts (se avsnitt 4.2). När infusionen med Novastan upphör hos patienter med nedsatt leverfunktion kan dessutom den fullständiga tillbakagången av antikoagulanseffekten kräva mer än 4 timmar på grund av minskat clearance av argatroban.

Laboratorieprover: För monitorering av infusionen rekommenderas aPTT bestämningar. Även om andra plasmakoagulationsprover inklusive protrombinkomplex (PK uttryckt t ex som International Normalized Ratio (INR)), aktiverad koagulationstid (ACT) och trombintid (TT) påverkas av Novastan har de terapeutiska intervallerna för dessa prover inte definierats med undantag för ACT. Argatrobans plasmakoncentrationer korrelerar också väl med de antikoagulativa effekterna. Den samtidiga användningen av Novastan och orala antikoagulantia av kumarintyp kan leda till en förlängning av PK (INR) utöver den som orala antikoagulantia ensamt ger. Alternativa sätt att monitorera samtidig behandling med Novastan och orala antikoagulantia beskrivs i avsnitt 4.2.

Detta läkemedel innehåller etanol. Den maximalt rekommenderade dagsdosen (10 mikrogram/kg/min) av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 57,6 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 9,6 mg/100 ml. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under flera timmar, kan effekten av alkohol vara lägre.

Denna läkemedelsprodukt innehåller sorbitol. Patienter med sällsynt ärftlig fruktosintolerans bör inte använda denna läkemedelsprodukt.

Det finns inget specifikt motgift mot Novastan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av trombocytaggregationshämmande medel, trombolytika och andra antikoagulantia kan öka blödningrisken.

Orala antikoagulationsmedel: Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan Novastan och warfarin (7,5 mg engångsdos oralt) har inte påvisats. Samtidig användning av Novastan och warfarin (5-7,5 mg initialdos oralt följt av 2,5-6 mg/dag oralt i 6-10 dagar) leder emellertid till en potentierad ökning av International Normalized Ratio (INR). Rekommendationer för hur övergången från Novastan till oral antikoagulation skall ske, ges i avsnitt 4.2.

Trombolytika, trombocytaggregationshämmande och övriga medel: Säkerheten och effektiviteten hos Novastan tillsammans med trombolytiska medel har inte fastställts.

Risken för interaktioner med argatroban har inte utvärderats. Försiktighet ska iakttagas vid insättande av andra samtida läkemedelsprodukter.

Eftersom Novastan innehåller etanol (alkohol) kan en interaktion med metronidazol eller disulfiram inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Novastan saknas. Djurstudier är otillräckliga då det gäller reproduktionstoxicitet, då tekniska frågor har begränsat systemisk utsättning. se avsnitt 5.3 för resultat av djurstudier). Den ökade blödningsrisken med Novastan kan utgöra en risk vid behandling under graviditet. Novastan innehåller etanol. En patient på 70 kg som ges maximal rekommenderad dagsdos (10µg/kg/min) skulle få en dos på cirka 4 g etanol dagligen. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Novastan under graviditet.

Amning

Det är okänt om argatroban/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier som använt radiomärkt argatroban har visat att halten radioaktivitet är högre i bröstmjolk än i moderns blod. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller behandlingen med Novastan ska avbrytas/avstås från. Härvid ska beaktas fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inte uppgifter om Novastan potentiella effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teoretiskt sett kan närvaron av etanol i beredningen (1 g per flaska) försämra patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Detta är dock sannolikt inte av klinisk betydelse för patienter som får Novastan.

4.8 Biverkningar

Blödningskomplikationer utgör som förväntat med tanke på de farmakologiska egenskaperna de viktigaste biverkningarna. I de kliniska prövningarna med patienter med HIT typ II, vilka antikoagulerades med Novastan, var incidensen större blödningar 31/568 (5,5 %) och mindre blödningar 221/568 (38,9 %). Incidensen av större blödningshändelser var nästan tre gånger större hos de patienter vars aPTT-nivå översteg utgångsvärdet med mer än tre gånger jämfört med dem vars aPTT låg i det terapeutiska intervallet. Skall doseringen av Novastan justeras för att uppnå en målnivå för aPTT om 1,5-3,0 x utgångsvärdet, ej överstigande 100 sekunder (se avsnitt 4.2).

Incidensen av biverkningar i kliniska prövningar (568 patienter med HIT typ II), vilka prövaren ansåg möjligtvis kunde hänföras till Novastan, anges nedan.

| Organsystem | Vanliga (≥1/100, ≤1/10) | Mindre vanliga (≥1/1 000, ≤1/100) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|-------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Infektioner och infestationer | | Infektion, urinvägsinfektion | |
| Blodet och lymfsystemet | Anemi | Koagulopati, trombocytopeni, leukopeni | Hjärnblödning |

| Organsystem | Vanliga (≥1/100, ≤1/10) | Mindre vanliga (≥1/1 000, ≤1/100) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|--|--|---|
| Metabolism och nutrition | | Anorexi, hypoglykemi, hyponatremi | |
| Psykiska störningar | | Konfusionstillstånd | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel, huvudvärk, synkope, cerebrovaskulär händelse, muskelstörningar, talrubbingar | |
| Ögon | | Synrubbingar | |
| Öron och balansorgan | | Dövhet | |
| Hjärtat | | Förmaksflimmer, takykardi, hjärtstopp, hjärtinfarkt, supraventrikulär arytmi, hjärtsäcksutgjutning, ventrikulär takykardi, hypertoni, hypotoni | |
| Blodkärl | Djup ventrombos, hemorragi | Trombos, flebit, tromboflebit, tromboflebit ben ytlig, chock, perifer ischemi, perifer embolism | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Hypoxi, lungembolism, dyspné, lungblödning, pleurautgjutning, hicka | |
| Magtarmkanalen | Illamående | Kräkning, förstoppning, diarré, gastrit, mag- tarmblödning, melena, dysfagi, tungförändringar | |
| Lever och gallvägar | | Onormal leverfunktion, hyperbilirubinemi, leversvikt, hepatomegali, icterus | |
| Hud och subkutan vävnad | Purpura | Hudutslag, ökad svettning, bullösa utslag, alopeci, hudåkommor, urtikaria | |
| Muskeloskeletala systemet och bindväv | | Muskelsvaghet, myalgi | |
| Njurar och urinvägar | | Hematuri, njurinsufficiens | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Feber, smärta, trötthet, reaktioner på appliceringsstället eller | |

| Organsystem | Vanliga ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$) | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|--|--|---|--|
| | | injektionsstället, perifert ödem | |
| Undersökningar | | Förlängt INR, sänkta koagulationsfaktorhalter , ökad koagulationstid, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjda alkaliska fosfater, förhöjt LD | |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | | Sårsekretion | |

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 via det nationella rapporteringssystemet (se nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Överdriven antikoagulation med eller utan blödning kan kontrolleras genom att sätta ut Novastan eller genom att minska infusionstakten. I kliniska studier återgår i regel antikoagulationsparametrarna till utgångsvärdet inom 2 till 4 timmar efter utsättandet av Novastan. Tillbakagången av antikoagulanseffekten kan ta längre tid hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Det finns inget specifikt motgift mot Novastan. Om en livshotande blödning inträffar och argatrobanas plasmanivåer misstänks vara för höga, skall Novastan omedelbart sättas ut och aPTT och andra koagulationsprover tas. Symptomatisk och stödjande behandling skall ges till patienten.

Dödliga intravenösa engångsdoser av argatroban för respektive mus, rått, kanin och hund var 200, 124, 150 och 200 mg/kg. Symptomen på akut toxicitet var förlust av den posturala reflexen, darrningar, kloniska konvulsioner, förlamning i bakbenen samt koma.

Varje flaska innehåller 1 g etanol.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel, direkta trombinhämmare.
ATC-kod: B01AE03.

Verkningsmekanism

Argatroban, ett syntetiskt L-argininderivat, är en direkt trombinhämmare (molekylär vikt av argatrobanmonohydrat är 526,65) som reversibelt binder till trombin. Argatroban utövar sin antikoagulerande effekt oberoende av antitrombin III och hämmar fibrinbildning, aktivering av koagulationsfaktorerna V, VIII och XIII, aktivering av protein C samt trombocytaggregation.

Argatroban är i hög grad selektivt för trombin. Hämningskonstantvärden (K_i) i studier *in vitro* med syntetiska tripeptider låg mellan 5 till 39 nM.

Argatroban kan hämma verkan hos både fritt och koagel-associerat trombin. Det interagerar inte med heparininducerade antikroppar. Det fanns inga tecken på bildning av antikroppar mot argatroban hos patienter som fick multipla doser argatroban.

Belägg för effekten av Novastan vid HIT typ II härrör från data från två studier, där sammanlagt 568 vuxna patienter behandlade med Novastan. Genomsnittlig behandlingstid i dessa kliniska studier var 6 dagar och maximalt 14 dagar. I den första prospektiva prövningen observerades en förbättring av det sammansatta resultatet vid 37 dagar (dödsfall, amputation, ny trombos) i Novastan gruppen jämfört med de historiska kontrollerna ($n=46$). Minskningen av incidensen av det primära sammansatta effektmåttet var konsistent i de patientundergrupper som hade HIT typ II utan tromboemboliska komplikationer (25,6% resp. 38,8%, $p=0,014$ i en kategorisk analys; $p=0,007$ i en time-to-event-analys) och HIT typ II med tromboemboliska komplikationer (43,8% resp. 56,5%, $p=0,131$ i en kategorisk analys; $p=0,018$ i en time-to-event-analys).

Studierna hade inte statistisk styrka för individuella effektmått. I den första prospektiva studien såg dock minskningen av incidensen av individuella effektmått för patienter som har HIT typ II utan respektive med tromboemboliska komplikationer ut på följande sätt: mortalitet (16,9 mot 21,8 %, *n.s*) och (18,1 mot 28,3 %, *n.s*), amputation (1,9 mot 2,0 %, *n.s*) och (11,1 mot 8,7 %, *n.s*) nya tromboser (6,9 mot 15 %, $p=0,027$) och (14,6 mot 19,6 %, *n.s*).

I den andra uppföljningsstudien observerades liknande resultat.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet vid användning av Novastan hos patienter under 18 års ålder har inte fastställts. De finns dock begränsade resultat från en prospektiv klinisk studie som genomfördes i USA på 18 allvarligt sjuka pediatrika patienter med (misstänkt) HIT typ II, vilka behövde ett alternativ till heparin-antikoagulation.

Åldersintervallet för de patienter som deltog i denna studie var mindre än sex månader (8 patienter), sex månader till mindre än 8 år (6 patienter) och 8 till 16 år (4 patienter). Alla patienter hade allvarliga bakomliggande tillstånd och fick flera läkemedel samtidigt.

Tretton patienter fick Novastan ensamt som en kontinuerlig infusion (ingen bolusdos). Hos flertalet av dessa 13 patienter påbörjades dosering med 1 mikrogram/kg/min för att uppnå ett aPTT-värde på 1,5 till 3 gånger utgångsvärdet (inte överstigande 100 sekunder). De flesta

patienter behövde flera dosjusteringar för att hålla antikoagulationsparametrarna inom det önskade intervallet.

Under den 30 dagar långa studieperioden förekom trombotiska händelser under Novastan-administrering hos två patienter och efter utsättande av Novastan hos tre andra patienter. Större blödningar förekom hos två patienter. En patient drabbades av intrakraniell blödning efter 4 dagar med Novastan-behandling vid sepsis och trombocytopeni. En annan patient fullföljde 14 dagars behandling, men drabbades av en intrakraniell blödning under behandling med Novastan efter att ha avslutat studiebehandlingsperioden.

Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga, föreslås en initial kontinuerlig infusionshastighet på 0,75 mikrogram/kg/min hos allvarligt sjuka pediatrika patienter med normal leverfunktion. En sänkt startdos på 0,2 mikrogram/kg/min föreslås hos allvarligt sjuka pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Dosen justeras så att man uppnår ett aPTT-målvärde på 1,5–3 gånger utgångsvärdet, inte överstigande 100 sekunder

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Steady state-nivåer hos både argatroban och antikoagulationseffekt uppnås vanligtvis inom 1-3 timmar och bibehålls tills infusionen avbryts eller doseringen justeras. Steady state för argatrobans plasmakoncentrationer ökar proportionellt med dosen (för infusionsdoser på upp till 40 mikrogram/kg/min hos friska personer) och är väl korrelerade med antikoagulationseffekterna vid steady state. För infusionsdoser på upp till 40 mikrogram/kg/min ökar argatroban på ett dosberoende sätt den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT), den aktiverade koagulationstiden (ACT), International Normalized Ratio (INR) samt trombintiden (TT) hos friska frivilliga och hjärtpatienter.

Distribution

Argatroban fördelas huvudsakligen i den extracellulära vätskan. Distributionsvolymen ($V_d\beta$) är 391 ± 155 ml/kg (medelvärde \pm SD). Argatroban är till 54 % bundet till humana serumproteiner, där bindningen till albumin och α_1 -syra glykoprotein är 20 % respektive 34 %.

Metabolism

Metabolismen har inte karakteriserats helt. Identifierade metaboliter (M-1, M-2, M-3) bildas via hydroxylering och aromativering av 3-metyltetrahydrokinolin-ringen i levern. Bildandet av metaboliterna katalyseras *in vitro* av cytokrom P450 enzymerna CYP3A4/5 men detta är inte en betydelsefull elimineringsväg *in vivo*. Den primära metaboliten (M1) ger 40-faldigt svagare antitrombineffekt jämfört med argatroban. Metaboliterna M-1, M-2 och M-3 påvisades i urinen, och M-1 påvisades i plasma och faeces.

Det förekommer ingen interkonversion mellan 21-(R) och 21-(S) diastereoisomererna. Förhållandet mellan diastereoisomererna förändras inte genom metabolism eller nedsatt leverfunktion utan förblir konstant vid 65:35 (± 2 %).

Eliminering

När infusionen avslutas, sjunker koncentrationen av argatroban snabbt med en elimineringshalveringstid (medelvärde \pm SD) på 52 ± 16 min. Clearance (medelvärde \pm SD) är $5,2 \pm 1,3$ ml/kg/min.

Argatroban utsöndras huvudsakligen i faeces, förmodligen genom biliär utsöndring. Efter intravenös infusion av ^{14}C -radiomärkt argatroban utsöndrades $21,8 \pm 5,8$ % av dosen i urin och $65,4 \pm 7,1$ % i faeces.

Särskilda populationer

Äldre patienter: Clearance är cirka 15 % lägre i äldre än i unga personer. Ingen inledande åldersrelaterad dosanpassning krävs.

Njurfunktionsnedsättning: Jämfört med patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) som hade en terminal halveringstid på 47 ± 22 min, hade patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 29 ml/min) bara obetydlig förlängning av detta värde (65 ± 35 min). Ingen inledande dosanpassning behövs på grund av nedsatt njurfunktion.

Leverfunktionsnedsättning: Hos patienter med leverfunktionsnedsättning (Child Pugh score 7–11) var clearance för argatroban 26 % av det hos friska. Inledande dosreducering behövs för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Novastan är kontraindicerat hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Pediatrika patienter: argatrobans clearance minskar hos allvarligt sjuka pediatrika patienter. Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller var clearance hos pediatrika patienter (0,17 liter/timme/kg) 50 % lägre jämfört med friska vuxna (0,31 liter/timme/kg). Populationsfarmakokinetiska data indikerar också att infusionshastigheten bör justeras efter kroppsvikt.

Andra särskilda populationer: Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller hade patienter med förhöjt bilirubin (sekundärt till hjärtkomplikationer eller nedsatt leverfunktion) i genomsnitt 80 % lägre clearance (0,03 liter/timme/kg) jämfört med pediatrika patienter med normala bilirubinnivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid toxicitetsstudier med kontinuerlig intravenös infusion och reproduktionstoxicitetstudier med daglig intravenös bolusinjektion uppnåddes endast begränsad systemisk exponering av argatroban (2 gånger den exponering som ses hos människa). Trots att dessa studier inte visade på några särskilda risker för människa, är deras värde begränsat på grund av den låga systemiska exponering som uppnåddes.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420i)
Vattenfri etanol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska före öppnande:

4 år (se avsnitt 6.4)

Efter öppnande, före spädning:

Det är visat att under användning är produkten kemiskt och fysikaliskt stabil efter flera nålstick och uppdragningar av produkt i 28 dagar både vid 25 °C och vid 2 till 8 °C.

Efter spädning:

Utspädd lösning: det är visat att under användning är produkten kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 14 dagar vid 25°C och vid 2 till 8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning, eller natriumlaktat för intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas omedelbart. Om den ej används omedelbart, så är lagringstid och lagringbetingelser efter utspädning och före administrering användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8°C, såvida inte rekonstituering/utspädning sker under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särs kilda förvarings anvisningar

Injektionsflaska före öppnande

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Injektionsflaskan efter första öppning

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Efter spädning

Spädda lösningar skall skyddas mot direkt solljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, ofärgad, 5 ml typ I glasflaska försluten med kork av klorbutylgummi överdragen med tetrafluoretylen (ETFE) och en aluminiumkapsyl med en avdragbar hätta av polypropen. Varje glasflaska innehåller 2,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: kartong med 1 eller 6 glasflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särs kilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Novastan skall spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning, glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning eller natriumlaktat för intravenös infusion till en slutkoncentration av 1 mg/ml. Om lösningen är grumlig eller om en olöslig fällning bildas skall flaskan kasseras.

Efter flera nålstick och uppdragningar av produkt förblir injektionsflaskorna mikrobiologiskt, kemiskt och fysikaliskt stabila i upp till 28 dagar vid 25 °C och vid 2 till 8 °C. Övriga förvaringstider och förhållanden vid användning är användarens ansvar.

100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, skall spädas 100 gånger genom blandning med spädningsvätska. Vid en inledande infusionsfrekvens på 0,5 mikrogram/kg/min, skall 50 mg (0,5ml) koncentrat till infusionsvätska, lösning, per 50 ml spädningsvätska användas.

Den spädda lösningen måste blandas genom att spädningspåsen eller flaskan vänds upp och ned upprepade gånger under en minut. Den spädda lösningen skall vara klar och så gott som fri från synliga partiklar. Vid beredning kan lösningen uppvisa en lätt, men kortvarig, dimmighet på grund av bildning av mikrofällningar som snabbt löses upp vid blandning. Den intravenösa lösningens pH-värde efter beredning enligt anvisning är 3,2–7,5.

Multipel användning av Novastan gäller för 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, i dess originalbehållare. Den utspädda lösningen skall användas omedelbart. All oanvänd lösning skall kasseras.

Åtgärder för skydd mot ljus, som t ex folieskydd av infusionsset är ej nödvändiga. Ingen signifikant minskning av lösningens koncentration har observerats efter simulerad tillförsel av lösningen genom slangar för intravenös administrering.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras i enlighet med gällande anvisningar.

- 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Schiessstraße 47, 40549 Düsseldorf, Tyskland
- 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
28469
- 9 DATUM FÖR FÖRSTAGODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
04.04.2011 /18-09-2014
- 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**
19-07-2023