

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Novastan, 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg argatrobanmonohydrat.

1 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 administreringssätt

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 Administreringssätt). 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.
- Målintervall vad gäller steady state för aPTT är 1,5 till 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 infusionshastighet	Nästa aPTT	Förändring i infusionshastighet	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)	Infusionshastighet (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:

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

Pediatrisk 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. Målområdet för aktiverad koagulationstid är 170–230 sekunder (mätt med Haemotec).

Hos patienter som redan behandlas med Novastan behövs ingen bolus.

Novastans 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 avsnitt 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 målintervall för aPTT på 1,5 till 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 kranskärslsingrepp (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.

Novastans 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(mi krog)	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 (mikrogkg)/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. trombocyter $>100 \times 10^9/\text{liter}$) 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
Vid Quick-metoden för PK-analys skall nedanstående rekommendationer beaktas: Samtidig administrering av Novastan och orala antikoagulantia av kumarintyp har en additiv effekt på INR då Quick-metoden för PK-analys används. INR beror både på dosen Novastan och ISI (International Sensitivity Index) hos det tromboplastinreagens som används. Vid doser av Novastan på upp till 2 mikrogram/kg/min kan Novastan i allmänhet sättas ut när INR uppnår minst 4 vid kombinationsbehandling.	Då Owren-metoden för PK-analys används, sker en avsevärd utspädning av plasmaproverna före analys och nedanstående rekommendationer skall beaktas: <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. Målvärdet för INR vid samtidig behandling bör vara det som rekommenderas för den orala antikoagulanten ensamt, dvs. 2–3.

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. Vid samtidig behandling skall målvärdet för INR ligga inom terapeutiska intervallet, enligt den analysmetod som används (se ovan), i minst 2 dagar före utsättandet av Novastan.

INR-mätningen skall upprepas 4 till 6 timmar efter utsättandet av Novastan. Om det upprepade INR-värdet ligger under det önskade terapeutiska intervallet, skall infusionen av Novastan upprepas dagligen tills det önskade terapeutiska intervallet 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 generellt ökad blödningbenägenhet. Ett oförklarligt sjunkande hematokritvärde, ett blodtrycksfall eller något annat oförklarligt symtom 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 blödningsrubbningar 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 heparinterapin upphört, skall tillräckligt mycket tid ges för att heparinets effekt på aPTT skall minska, innan Novastanbehandlingen påbörjas (ca 1-2 timmar).

Nedsatt leverfunktion: Försiktighet skall iakttas 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 (förutom 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 blödningsrisken.

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 till 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, trombocyttaggregationshämmande 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 iakttas 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 exponering (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 (10 mikrogram/kg/min) skulle få en dos på cirka 4 g etanol dagligen.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Novastan under graviditet.

Amning

Information om att argatroban passerar över i bröstmjölken finns inte. Djurstudier med radioaktivt märkt argatroban har visat på högre halter av radioaktivitet i bröstmjölken än i moderns blod. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller

avbryta/avstå från behandlingen med Novastan efter att man tagit hänsyn till 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. Det har inkommit rapporter om hjärnblödning i samband med användning av argatroban. Incidensen av dessa har inte fastställts. Skall doseringen av Novastan justeras för att uppnå en målnivå för aPTT om 1,5 till 3,0 gånger 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 ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Infektion, urinvägsinfektion	
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Koagulopati, trombocytopeni, leukopeni	Hjärnblödning
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,	

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)
		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 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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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, råtta, 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.

Argatroban, ett syntetiskt L-argininderivat, är en direkt trombinhämmare (molekylär vikt av argatrobanmonohydrat är 526,65) som reversibelt binder till trombin. Argatroban utövar sin antikoagulativa 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 behandlingslängd 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 Novastangruppen 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.

Pediatrisk 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 till 3,0 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 aromatisering 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: 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.

Pediatriiska patienter: argatroban clearance minskar hos allvarligt sjuka pediatriiska patienter. Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller var clearance hos pediatriiska 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.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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 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 lagringsbetingelser 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 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaska före öppnande

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 en fluorpolymerbehandlad klorobutylgummipropp 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 Särskilda 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.

Innehållet i varje 2,5 ml flaska skall spädas 100 gånger genom blandning med 250 ml lösningsmedel. Flaskan är enbart avsedd för engångsbruk. Använd 250 mg (2,5 ml) per 250 ml lösningsmedel eller 500 mg (5 ml) per 500 ml lösningsmedel. 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 beredningen kan lösningen uppvisa en lätt men kortvarig dimmighet på grund av bildning av mikrofällningar som snabbt löses upp vid blandning. pH-värdet för den intravenösa lösningen efter beredning enligt anvisning är 3,2-7,5.

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

Ethypharm, 194, Bureaux de la Colline, Bâtiment D 92213, Saint-Cloud cedex, Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19239

9 **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
2004-10-15/2016-02-14

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**
2025-03-01