



PRODUKTRESUMÉ

for

Novastan, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
22849

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Novastan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg argatroban- monohydrat.

1 hætteglas med 2,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 250 mg argatroban-monohydrat.

Den endelige koncentration efter fortynding som anbefalet er 1 mg/ml (se pkt. 6.6).

Hjælpestoffer

1 ml opløsning indeholder 400 mg ethanol (50 % v/v) og 300 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til svagt gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Antikoagulation hos voksne patienter med heparininduceret trombocytopeni type II, som kræver parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen skal bekræftes af HIPAA (heparininduceret trombocytaktiveringsanalyse) eller en tilsvarende test. Denne bekræftelse må dog ikke forsinke behandlingens start.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Initialdosis

Behandling med Novastan bør iværksættes under vejledning af en læge med erfaring i koagulationsdefekter.

Initialdosis hos voksne patienter uden nedsat nyrefunktion ved heparininduceret trombocytopeni (HIT) type II er 2 mikrogram/kg/min., administreret som en kontinuerlig

infusion (se *Indgivelsesmåde*). Før administration af Novastan bør heparinbehandlingen seponeres, og en baseline aPTT-værdi bestemmes.

Standardrekommandationer

Monitorering

Generelt monitoreres behandling med Novastan ved hjælp af aPTT (aktiveret partiel tromboplastintid).

Test af antikoagulationsvirkningen (herunder også aPTT) opnår typisk steady state-niveauer i løbet af 1-3 timer efter iværksættelse af Novastan.

Målområdet for steady state-aPTT er 1,5-3,0 gange initialbaseline-værdien, men ikke over 100 sekunder.

Det kan være nødvendigt at justere dosis for at opnå den tilstræbte aPTT (se *Dosisændringer*).

aPTT bør måles to timer efter infusionens start for at bekræfte, at aPTT ligger inden for det ønskede terapeutiske område. Derefter bør aPTT monitoreres mindst en gang daglig.

Dosisændringer

Efter en initialdosis af Novastan kan dosis justeres på grundlag af det kliniske forløb, indtil steady state-aPTT ligger inden for det ønskede terapeutiske område (1,5-3,0 gange initialbaseline-værdien, men ikke over 100 sekunder). Ved en forhøjet aPTT (mere end tre gange baseline eller 100 sekunder) bør infusionen seponeres, indtil aPTT ligger inden for det ønskede område på 1,5-3 gange baseline (typisk i løbet af to timer efter seponering af infusionen), og infusionen startes igen med det halve af den tidligere infusionshastighed. aPTT bør måles igen efter to timer.

Den anbefalede maksimumdosis er 10 mikrogram/kg/min. Den maksimalt anbefalede behandlingsvarighed er 14 dage, selvom der er begrænset klinisk erfaring med administration i længere perioder (se pkt. 5.1).

Standarddosisplan Initial infusionsrate 2 mkg/kg/min.			Kritisk syge/leversvækkede patienter Initial infusionsrate 0,5 mkg/kg/min.	
aPTT (s)	Ændring af infusionsrate	Næste aPTT	Ændring af infusionsrate	Næste aPTT
< 1,5 gange baseline	Øg med 0,5 mkg/kg/min.	2 timer	Øg med 0,1 mkg/kg/min.	4 timer
1,5-3,0 gange baseline (ikke over 100 s)	Ingen ændring	2 timer; efter 2 konsekutive aPTT'er inden for målområdet. Kontrollér mindst én gang dagligt	Ingen ændring	4 timer; efter 2 konsekutive aPTT'er inden for målområdet. Kontrollér mindst én gang dagligt
> 3,0 gange baseline eller > 100 s	Stop infusionen, indtil aPTT er 1,5-3,0 gange baseline; Genoptag med halvdelen af den tidligere infusionsrate	2 timer	Stop infusionen, indtil aPTT er 1,5-3,0 gange baseline; Genoptag med halvdelen af den tidligere infusionsrate	4 timer

Indgivelsesmåde

Novastan leveres som et koncentrat (250 mg/2,5 ml), der skal fortyndes 100 gange før infusion til en slutkoncentration på 1 mg/ml (se pkt. 6.6).

Normale infusionshastigheder for den anbefalede initialdosis på 2 mikrogram/kg/min (1 mg/ml slutkoncentration) er vist i nedenstående tabel. Den normale infusionshastighed for patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B), efter hjertekirurgi og kritisk syge patienter med en initial infusionshastighed på 0,5 mikrogram/kg/min er ligeledes angivet i nedenstående tabel:

Kropsvægt (kg)	Infusionshastighed (ml/t)	
	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

Yderligere oplysninger vedrørende specielle populationer:

Ældre

Standardrekommandationerne for initialdosis til voksne kan også anvendes til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Begrænsede data fra et prospektivt, klinisk forsøg med 18 børn (neonatale til 16 år gamle) og publicerede data er tilgængelige. Der er ikke klart fastsat en sikker og effektiv Novastan-dosis eller et effektivt målområde for aPTT eller ACT (activated clotting time) hos denne gruppe patienter. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat nyrefunktion

Standardrekommandationerne for initialdosis til voksne kan også anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede tilgængelige data vedrørende brugen af Novastan i forbindelse med hæmodialyse. Baseret på dataene kan behandlingen påbegyndes med en initial bolusdosis (250 mikrogram/kg) efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 2 mikrogram/kg/min. Infusionen afbrydes 1 time inden procedurens afslutningen. Det tilstræbte ACT-område er 170-230 sekunder (målt ved brug af en Haemotec anordning).

Det er ikke nødvendigt med en bolusdosis til patienter, der allerede er i behandling med Novastan.

Novastan-clearance i forbindelse med high-flux membraner anvendt under hæmodialyse og kontinuerlig veno-venøs hæmofiltrering var klinisk insignifikant.

Nedsat leverfunktion

Til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh class B) anbefales en initialdosis på 0,5 mikrogram/kg/min. (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). aPTT bør monitoreres nøje, og dosis bør justeres, hvis der er klinisk indikation derfor. Novastan er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Patienter med HIT type II efter hjertekirurgi samt kritisk syge patienter

Der er begrænsede tilgængelige data vedrørende brugen af Novastan hos patienter med HIT type II efter hjertekirurgi samt kritisk syge patienter / intensivpatienter med (multiple) organsvigt. Baseret på dataene bør behandlingen, når der ikke er noget alternativ, påbegyndes med en initial infusionshastighed på 0,5 mikrogram/kg/min (maksimalt 10 mikrogram/kg/min) og justeres til det tilstræbte aPTT-område på 1,5-3,0 x baselineværdien (ikke over 100 sekunder).

Til kritisk syge patienter / intensivpatienter med alvorlige (multiple) organsvigt (som vurderet ifølge SOFA-II, APACHE-II eller et sammenligneligt vurderingssystem) anbefales en reduceret vedligeholdelsesdosis.

Patientens kliniske status, især akutte ændringer i leverfunktionen, bør tages i betragtning, og infusionshastigheden bør justeres nøje for at opretholde aPTT i det ønskede område. Det anbefales at øge monitoreringshyppigheden for at sikre, at de tilstræbte aPTT-værdier opnås og opretholdes.

Patienter med HIT type II der gennemgår perkutan koronar intervention (percutaneous coronary intervention – PCI)

Der er begrænsede tilgængelige data vedrørende brugen af Novastan til patienter med HIT type II, der gennemgår perkutan koronar intervention. Baseret på dataene kan behandlingen, når der ikke er noget alternativ, initieres med en bolusdosis på 350 mikrogram/kg over 3 til 5 minutter efterfulgt af en infusionsdosis på 25 mikrogram/kg/min. ACT bør kontrolleres 5 til 10 minutter efter, at administrationen af bolusdosis er gennemført. Proceduren kan fortsætte, hvis ACT er over 300 sekunder. Hvis ACT er under 300 sekunder, bør der administreres endnu en bolusdosis på 150 mikrogram/kg, hvor infusionshastigheden øges til 30 mikrogram/kg/min, og ACT kontrolleres 5 til 10 minutter senere. Hvis ACT er over 450 sekunder, bør infusionshastigheden sættes ned til 15 mikrogram/kg/min, og ACT-værdierne kontrolleres 5 til 10 minutter senere. Så snart der er opnået en terapeutisk ACT på mellem 300 og 450 sekunder, bør administrationen af infusionsdosis fortsættes under hele proceduren. ACT-målingerne blev registreret ved brug af både Haemotec og Haemochrom anordninger.

Effekten og sikkerheden af brugen af Novastan i kombination med GPIIb/IIIa-hæmmere er ikke blevet påvist.

Legems- vægt (kg)	For ACT 300-450 sekunder Initial dosering 25 µg/kg/min			Hvis ACT <300 sekunder Doseringsjustering † 30 µg/kg/min			Hvis ACT >450 sekunder Doseringsjustering 15 µg/kg/min	
	Bolus- dosis (µg)	Infusions- dosis (µg/min)	Infusions- hastighed (ml/t)	Bolus- dosis (µg)	Infusions- dosis (µg/min)	Infusions- hastighed (ml/t)	Infusions- dosis (µg/min)	Infusions- hastighed (ml/t)
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

BEMÆRK: Novastan-koncentratet fortyndes inden brug til 1 mg/ml = 1000 mikrogram (µg)/ml

† Yderligere i.v. bolusdosis på 150 µg/kg bør administreres, hvis ACT <300 sekunder.

Der er ingen specifik information tilgængelig vedrørende dosering til patienter med nedsat leverfunktion, som gennemgår PCI. Derfor bør Novastan ikke anvendes til behandling af patienter med nedsat leverfunktion, der kræver PCI.

Anbefalinger vedrørende brug til patienter, som skal skifte til peroral antikoagulation

Brugen af perorale antikoagulantia (af coumarin-typen) bør udskydes, indtil et væsentligt ophør af trombocytopeni (f.eks. trombocytal > 100 x 10⁹/l) er opnået for at undgå coumarin-associeret mikrovaskulær trombose og venøst gangræn i ekstremiteterne. Den påtænkte vedligeholdelsesdosis bør startes uden begyndelsesdosis.

Quick PT måling	Owren PT måling
<p>I en Quick PT måling bør nedenstående anbefalinger overvejes:</p> <p>Samtidig behandling med Novastan og perorale antikoagulantia af coumarin-typen giver en additiv virkning på INR, når målingsmetoden Quick PT anvendes.</p> <p>INR afhænger af såvel Novastan-dosis som ISI (International Sensitivity Index) for den anvendte tromboplastinreagens.</p> <p>Generelt kan Novastan ved Novastan-doser på op til 2 mikrogram/kg/min seponeres, når INR når op på 4 ved kombinationsbehandling.</p>	<p>Når Owren PT målingen anvendes, fortyndes plasmaprøverne betydeligt inden analysen, og nedenstående anbefalinger bør overvejes:</p> <p>In vitro tests indikerer, at Novastan ikke har klinisk signifikant virkning på INR-værdien ved en typisk plasmakoncentration fra en dosis på cirka 2 µg/kg/min.</p> <p>Dog kan højere Novastan-koncentrationer resultere i en stigning i INR-værdier.</p> <p>Den ønskede INR-værdi i forbindelse med kombinationsbehandling bør være den samme som den, der anbefales for perorale antikoagulantia alene dvs. 2-3.</p>

For både Quick og Owren PT målinger:

Samtidig administration af Novastan og perorale antikoagulantia (af coumarin-typen) anbefales i mindst 5 dage. INR bør måles dagligt ved samtidig administration af Novastan og perorale antikoagulantia. Ved kombinationsbehandling bør den ønskede INR-værdi ligge inden for det terapeutiske område ifølge den anvendte målingsmetode (se ovenfor) i mindst 2 dage, før Novastan seponeres.

INR-målingen bør gentages 4-6 timer efter seponering af Novastan. Hvis den nye INR-værdi er under det ønskede terapeutiske område, bør infusion af Novastan genoptages, og proceduren gentages dagligt, indtil det ønskede terapeutiske område nås på perorale antikoagulantia alene.

Ved doser på over 2 mikrogram/kg/min er forholdet mellem INR ved perorale antikoagulantia alene eller INR ved perorale antikoagulantia plus Novastan vanskeligere at forudsige. Ved sådanne højere doser bør Novastan-dosis midlertidig reduceres til 2 mikrogram/kg/min for at sikre en bedre forudsigelse af INR ved perorale antikoagulantia alene (se ovenfor). INR ved Novastan og perorale antikoagulantia bør måles 4-6 timer efter reduktion af Novastan-dosis.

4.3 Kontraindikationer

Novastan er kontraindiceret til patienter med ukontrolleret blødning, ved overfølsomhed over for argatroban eller over for et eller flere af hjælpestofferne og ved svært nedsat leverfunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Novastan forårsager en generelt forhøjet blødningstendens. Et uforklarligt fald i hæmatokritværdien, blodtryksfald eller andet uforklarligt symptom bør medføre overvejelser, om der er opstået en blødning.

Novastan bør anvendes med største forsigtighed ved sygdomstilstande og andre omstændigheder, hvor der er en forhøjet risiko for blødninger. Disse omfatter behandling ved svær hypertension, diabetisk retinopati, umiddelbart efter lumbalpunktur, spinal anæstesi, større operationer særligt omfattende hjernen, rygmarven eller øjnene, hæmatologiske tilstande, der er associeret med forhøjet blødningstendens såsom medfødte eller erhvervede blødningsforstyrrelser samt gastrointestinale læsioner såsom ulcerationer.

Parenterale antikoagulantia

Alle parenterale antikoagulantia bør seponeres før administration af Novastan. Når Novastan skal startes efter heparinbehandling, bør der gives tilstrækkelig lang tid til, at virkningen af heparin på aPTT kan falde, før Novastan-behandlingen iværksættes (ca. 1-2 timer).

Nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Novastan til patienter med leversygdom. Start med en lavere dosis og titrer nøje dosis, indtil det ønskede antikoagulationsniveau er opnået (se pkt. 4.2). Desuden kan en fuldstændig ophævelse af den antikoagulerende virkning ved seponering af Novastan-infusionen hos patienter med nedsat leverfunktion kræve længere tid end fire timer på grund af argatrobans reducerede clearance.

Laboratorieprøver

Det anbefales at måle aPTT for at monitorere infusionen. Selvom andre plasmakoagulationsprøver, herunder også protrombintid (PT, f.eks. udtrykt som International Normalized Ratio (INR)), aktiveret koagulationstid (ACT) samt trombintid (TT), påvirkes af Novastan, er de terapeutiske områder for disse prøver ikke defineret (med undtagelse af ACT). Plasmakoncentrationerne af argatroban korrelerer også godt med de antikoagulerende virkninger. Samtidig brug af Novastan og perorale antikoagulantia af typen coumarin kan medføre en forlængelse af PT (INR) ud over den, der opnås med perorale antikoagulantia alene. Læs om alternative måder til monitorering af samtidig behandling med Novastan og perorale antikoagulantia i pkt. 4.2.

Ethanol

Novastan indeholder ethanol. En patient på 70 kg, som får den maksimalt anbefalede daglige dosis (10 mikrogram/kg/min.), ville få en dosis ethanol på ca. 4 g daglig.

Dette lægemiddel indeholder sorbitol. Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerance bør ikke anvende dette lægemiddel.

Der er ingen specifik antidot til Novastan.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med trombocytfunctions hæmmer, trombolytika og andre antikoagulantia kan forøge blødningsrisikoen.

Perorale antikoagulantia

Der er ikke påvist farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem Novastan og warfarin (7,5 mg enkelt peroral dosis). Samtidig brug af Novastan og warfarin (5-7,5 mg peroral initialdosis efterfulgt af 2,5-6 mg peroralt daglig i 6-10 dage) medfører dog en forhøjelse af INR (International Normalized Ratio). Læs om rekommandationer vedrørende styring af overgangen fra Novastan til perorale antikoagulantia i pkt. 4.2.

Trombolytika, trombocytfunctions hæmmere og andre midler

Sikkerhed og virkning ved Novastan sammen med trombolytika er ikke fastsat.

Risiciene for interaktion med argatroban er ikke vurderet. Der bør udvises forsigtighed ved iværksættelse af samtidig administration af andre lægemidler.

Novastan indeholder ethanol (alkohol), og derfor kan en interaktion med metronidazol eller disulfiram ikke udelukkes.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data om anvendelse af Novastan til gravide. Argatrobans virkning i forbindelse med reproduktion er ikke tilstrækkeligt undersøgt i dyreforsøg, fordi tekniske forhold har begrænset den systemiske eksponering (se resultaterne af dyreforsøg i pkt. 5.3).

Den forhøjede blødningsrisiko med Novastan kan udgøre en risiko ved behandling under graviditet. Novastan indeholder ethanol. En patient på 70 kg, som får den maksimalt anbefalede daglige dosis (10 mikrogram/kg/min.), ville få en dosis ethanol på ca. 4 g daglig.

Novastan bør kun bruges under graviditet, hvis behandlingen anses for klart nødvendig.

Amning

Der foreligger ingen oplysninger om udskillelsen af argatroban i modermælk. Dyreforsøg med radioaktivt argatroban har vist, at radioaktivitet når et højere niveau i modermælk end i moderens blod. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Novastan seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende potentielle virkninger af på fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

I teorien kan forekomsten af ethanol i formuleringen (1 g pr. hætteglas) påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette har dog sandsynligvis ingen klinisk relevans for patienter, som får Novastan.

4.8 Bivirkninger

Som forventet i betragtning af de farmakologiske egenskaber udgør blødningskomplikationer de vigtigste bivirkninger. I kliniske forsøg med patienter med HIT type II, der antikoaguleredes med Novastan, var forekomsten af større blødninger 31/568 (5,5 %) og mindre blødninger 221/568 (38,9 %). Forekomsten af større blødninger var næsten tre gange større hos patienter, hvis aPTT-niveau var mere end tre gange større end baseline-værdien, end hos dem, hvis aPTT-niveau lå inden for det terapeutiske område. Der er modtaget indberetninger om hjerneblødninger i forbindelse med anvendelse af argatroban. Deres forekomst er ikke kendt. Novastan-dosis bør justeres for at opnå et mål-aPTT-niveau på 1,5-3,0 x baseline, men ikke over 100 sekunder (se pkt. 4.2).

Forekomsten af bivirkninger i kliniske forsøg (568 patienter med HIT type II), der muligvis hænger sammen med Novastan, er anført herunder:

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til < $1/100$)	Ukendt (hyppigheden kan ikke vurderes på baggrund af de tilgængelige data)
Infektioner og parasitære sygdomme		Infektion, urinvejsinfektion	
Blod og lymfesystem	Anæmi	Koagulationsdefekt, trombocytopeni, leukopeni	Hjerneblødning
Metabolisme og ernæring		Anoreksi, hypoglykæmi, hyponatriæmi	
Psykkiske forstyrrelser		Konfusionstilstand	
Nervesystemet		Svimmelhed, hovedpine, synkope, slagtilfælde, hypotoni, taleforstyrrelser	
Øjne		Synsforstyrrelser	
Øre og labyrint		Døvhed	

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ukendt (hyppigheden kan ikke vurderes på baggrund af de tilgængelige data)
Hjerte		Atrieflimren, takykardi, hjertestop, myokardieinfarkt, supraventrikulær arytmi, perikardieekssudat, ventrikulær takykardi, hypertension, hypotension	
Vaskulære sygdomme	Dyb venetrombose, blødning	Trombose, flebit, tromboflebit, overfladisk tromboflebit i ekstremitet, shock, perifer iskæmi, perifer embolisme	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hypoksi, lungeemboli, dyspnø, pulmonalblødning, pleuræekssudat, hikke	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Opkastning, forstoppelse, diarré, gastritis, gastrointestinal blødning, melaena, dysfagi, tungelidelse	
Lever og galdeveje		Abnorm leverfunktion, hyperbilirubinæmi, leversvigt, hepatomegali, icterus	
Hud og subkutane væv	Purpura	Udslæt, øget perspiration, bulløs dermatitis, alopeci, hudlidelse, urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelsvaghed, myalgi	
Nyrer og urinveje		Hæmaturi, nyreinsufficiens	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, smerter, træthed, reaktion ved applikationssted, reaktion ved injektionssted, perifert ødem	
Undersøgelser		Nedsat protrombinkompleksniveau, nedsat koagulationsfaktor, forlænget koagulationstid, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase,	

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til < $1/100$)	Ukendt (hyppigheden kan ikke vurderes på baggrund af de tilgængelige data)
		forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet laktathydrogenase i blod	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Sårsekretion	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Overdreven antikoagulation, med eller uden blødning, kan kontrolleres ved at seponere Novastan eller ved at reducere infusionshastigheden. I kliniske forsøg vender antikoagulationparametrene normalt tilbage til baseline i løbet af 2-4 timer efter seponering af Novastan. Ophævelse af den antikoagulerende virkning kan vare længere hos patienter med nedsat leverfunktion.

Der findes ingen specifik antidot til Novastan. I tilfælde af livstruende blødning og ved mistanke om for høje plasmaniveauer af argatroban bør Novastan straks seponeres, og der bør udføres aPTT og andre koagulationsprøver. Patienten skal have symptomatisk og understøttende behandling.

Dødelige enkelte intravenøse doser argatroban til mus, rotter, kaniner og hunde var henholdsvis 200, 124, 150 og 200 mg/kg. Symptomerne på akut toksicitet var tab af stabilitetsrefleks, tremor, kloniske kramper, lammede baglemmer samt koma.

Hvert hætteglas indeholder 1 g ethanol.

4.10 Udlevering

BEGR (kun til sygehuse)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 01 AE 03. Antitrombotika, direkte trombinhæmmere.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Argatroban, et syntetisk derivat af L-arginin, er en direkte trombinhæmmer (argatroban-monohydrat molekylvægt 526,65), der reversibelt binder sig til trombin. Argatroban udøver sin antikoagulerende virkning uafhængigt af antitrombin III og hæmmer fibrindannelse, aktivering af koagulationsfaktorerne V, VIII og XIII, aktivering af protein-C samt trombocytphobning.

Argatroban er udtalt selektiv for trombin. Ki-værdierne (hæmningskonstant) i *in vitro*-studier med syntetiske tripeptider lå mellem 5 og 39 nM.

Argatroban kan hæmme virkningen af fri såvel som koagel-associeret trombin. Det interagerer ikke med heparininducerede antistoffer. Der var ingen tegn på dannelse af antistoffer mod argatroban hos patienter, som fik flere doser argatroban.

Tegn på virkningen af Novastan på HIT type II stammer fra data fra to studier, hvor i alt 568 voksne patienter blev behandlet med Novastan. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i disse kliniske studier var 6 dage og den maksimale varighed 14 dage. I det første prospektive forsøg blev der observeret en forbedring i det sammensatte resultat efter 37 dage (dødsfald, amputation, ny trombose) i Novastan-gruppen i forhold til de historiske kontroller ($n=46$). Reduktionen i forekomsten af det primære endepunkt var konsistent i de patientundergrupper, der havde HIT type II uden tromboemboliske komplikationer (hhv. 25,6 % og 38,8 %, $p=0,014$ ved den kategoriske analyse; $p=0,007$ ved tid til hændelse-analysen) og HIT type II med tromboemboliske komplikationer (hhv. 43,8 % og 56,5 %, $p=0,131$ ved den kategoriske analyse; $p=0,018$ ved tid til hændelse-analysen).

Forsøgene havde ikke statistisk styrke for de individuelle endpoints. I det første prospektive forsøg var reduktionen af forekomsten af individuelle endpoints for patienter med HIT Type II uden og med tromboemboliske komplikationer dog hhv. som følger: mortalitet (16,9 vs. 21,8 %, *n.s*) og (18,1 vs. 28,3 %, *n.s*), amputation (1,9 vs. 2,0 %, *n.s*) og (11,1 vs. 8,7 %, *n.s*), nye tromboser (6,9 vs. 15,0 %, $p=0,027$) og (14,6 vs. 19,6 %, *n.s*).

I det andet opfølgingsstudie blev der observeret tilsvarende resultater.

Pædiatrisk population

Effekten og sikkerheden i forbindelse med brugen af Novastan hos patienter under 18 år er ikke blevet påvist. Imidlertid er der tilgængelige begrænsede resultater fra et prospektivt, klinisk forsøg, udført i USA med 18 alvorligt syge pædiatriske patienter med (mistænkt) HIT type II, der krævede et alternativ til antikoagulationsbehandling med heparin.

Aldersområdet hos patienterne i dette forsøg var under end 6 måneder (8 patienter), 6 måneder til under 8 år (6 patienter) og 8 – 16 år (4 patienter). Alle patienter havde alvorlige underliggende tilstande og fik flere samtidige lægemidler.

Tretten (13) patienter fik udelukkende Novastan som en kontinuerlig infusion (ingen bolusdosis). Hos størstedelen af disse 13 patienter blev doseringen initieret ved 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for at opnå et aPTT på 1,5 til 3 x baselineværdien (ikke over 100 sekunder). De fleste patienter krævede flere dosisjusteringer for at opretholde antikoagulationsparametrene inden for det ønskede område.

I løbet af forsøgsperioden på 30 dage optrådte der trombotiske hændelser under administrationen med Novastan hos to patienter og efter seponeringen af Novastan hos tre andre patienter. Større blødning optrådte hos to patienter; én patient fik en intrakranial blødning efter fire dage i Novastan-behandling i form af sepsis og trombocytopeni. En anden patient fuldførte 14 dages behandling, men oplevede en intrakranial blødning under behandlingen med Novastan efter fuldførelse af forsøgsperioden.

Da der kun er begrænsede tilgængelige data, foreslås en initial kontinuerlig infusionshastighed på 0,75 µg/kg/min til alvorligt syge pædiatriske patienter med normal leverfunktion. En reduceret startdosis på 0,2 µg/kg/min foreslås til alvorligt syge pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2), og dosis bør justeres, så der opnås et tilstræbt aPTT på 1,5 – 3 x baselineværdien – ikke over 100 sekunder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Steady state-niveauer af både argatroban og den antikoagulerende virkning opnås typisk i løbet af 1-3 timer og opretholdes, indtil infusionen seponeres, eller dosis justeres. Steady state-koncentrationen af argatroban i plasma stiger proportionalt med dosis (ved infusionsdoser op til 40 mikrogram/kg/min. hos sunde forsøgspersoner) og passer godt med de antikoagulerende virkninger ved steady state. Ved infusionsdoser op til 40 mikrogram/kg/min. øger argatroban dosisafhængigt den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT), den aktiverede koagulationstid (ACT), den aktiverede International Normalized Ratio (INR)) samt trombintiden (TT) hos raske frivillige og hos hjertepatienter.

Fordeling

Argatroban fordeles hovedsageligt i den ekstracellulære væske. Fordelingsvolumen (Vd β) var 391 ± 155 ml/kg (middel ± SD). Argatroban er 54 % bundet til humane serumproteiner, hvor bindingen til albumin og surt α_1 glykoprotein er hhv. 20 % og 34 %.

Biotransformation

Argatrobans metabolisme er endnu ikke fuldt ud beskrevet. De identificerede metabolitter (M-1, M-2 og M-3) er dannet ved hydroxylering og aromatisering af 3-metyltetrahydrokinolin-ringen i leveren. Dannelsen af metabolitterne katalyseres *in vitro* af cytokrom P450-enzymene CYP3A4/5, men dette er ikke en væsentlig eliminationsvej *in vivo*. Den primære metabolit (M1) udøver en antitrombinvirkning, der er 40 gange svagere end argatroban. Metabolitterne M-1, M-2 og M-3 blev påvist i urin, og M-1 blev påvist i plasma og fæces.

Der forekommer ingen interkonvertering af diastereoisomererne 21-(R) og 21-(S). Diastereoisomerforholdet ændres ikke af metabolismen eller ved nedsat leverfunktion og forbliver konstant ved 65:35 (± 2 %).

Elimination

Ved infusionens afslutning faldt argatrobankoncentrationen hurtigt. Den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid (middel ± SD) er 52 ± 16 min. Clearance (middel ± SD) var 5,2 ± 1,3 ml/kg/min.

Argatroban udskilles hovedsageligt i fæces, antageligvis via galdeseekretion. Efter en intravenøs infusion af ¹⁴C-radioaktivt argatroban blev 21,8 ± 5,8 % af dosis udskilt i urin og 65,4 ± 7,1 % i fæces.

Særlige populationer

Ældre

Clearance er ca. 15 % lavere end hos yngre personer. Det er ikke nødvendigt at foretage aldersbetingede dosisjusteringer.

Nedsat nyrefunktion

I forhold til patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 80 ml/min.), som havde en terminal halveringstid på 47 ± 22 min., havde patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance ≤ 29 ml/min.) kun en lille forlængelse af denne værdi (65 ± 35 min.). Det er ikke nødvendigt at justere initialdosis i forbindelse med nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion (Child Pugh-score på 7-11) var clearance 26 % af clearance hos raske frivillige. Det er nødvendigt at reducere initialdosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Novastan er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Pædiatriske patienter

argatroban-clearance er nedsat hos alvorligt syge pædiatriske patienter. Baseret på populationsfarmakokinetiske data var clearance hos pædiatriske patienter (0,17 l/t/kg) 50 % lavere sammenlignet med raske voksne (0,31 l/t/kg). Populationsfarmakokinetiske data indikerer ligeledes, at infusionshastigheden bør justeres i forhold til legemsvægten. Baseret på populationsfarmakokinetiske data havde patienter med forhøjet bilirubin (sekundært til hjertekomplikationer eller nedsat leverfunktion) i gennemsnit 80 % lavere clearance (0,03 l/t/kg) sammenlignet med pædiatriske patienter med normale bilirubinniveauer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data afslører ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier vedrørende sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet. Toksicitetsstudier med kontinuerlige intravenøse infusioner og studier af reproduktionstoksicitet med daglige intravenøse bolusinjektioner opnåede kun en begrænset systemisk eksponering for argatroban (to gange den eksponering, der ses hos mennesker). Selvom disse studier ikke tyder på nogen særlig risiko for mennesker, er deres værdi begrænset på grund af den lave systemiske eksponering, der blev opnået.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sorbitol (E 420i)

Vandfri ethanol

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Novastan må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas før åbning

3 år (se pkt. 6.4).

Efter fortynding

Det er påvist, at produktet under anvendelse er kemisk og fysisk stabilt i op til 14 dage ved 25 °C og 2-8 °C i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning til infusion, 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning til infusion eller natriumlaktat intravenøs infusionsforbindelse (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre opløsning/fortynding (osv.) har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglas før åbning

Hætteglasset opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Efter fortynding

Fortyndet opløsning må ikke udsættes for direkte sollys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Klar 5 ml type I hætteglas, lukket med en teflonbehandlet klorobutylgummiprop og en krympetæt aluminiumkapsel med en aftagelig polypropylenhætte.
Hvert hætteglas indeholder 2,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 1 og 6 hætteglas, i karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Novastan bør opløses i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning til infusion, 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning til infusion eller natriumlaktat intravenøs infusionsforbindelse til en slutkoncentration på 1 mg/ml. Hvis opløsningen er grumset, eller hvis der dannes en uopløselig udfældning, skal hætteglasset kasseres.

Hvert 2,5 ml hætteglas skal fortyndes 100 gange ved at blande det med 250 ml fortyndermiddel.

Hætteglasset er kun til engangsbrug.

Brug 250 mg (2,5 ml) pr. 250 ml fortyndermiddel eller 500 mg (5 ml) pr. 500 ml fortyndermiddel.

Den fortyndede opløsning skal blandes ved at vende op og ned på fortynderposen eller -flasken i ét minut.

Den fortyndede opløsning skal være klar og praktisk talt fri for synlige partikler. Under fremstillingen kan opløsningen være en smule uklar i kort tid, fordi der dannes mikroudfældninger, der hurtigt opløses under blanding.

pH-værdien for den intravenøse opløsning, der er fremstillet efter anvisningerne, er 3,2-7,5.

Det er ikke nødvendigt at beskytte intravenøse slanger mod lys f.eks. ved anvendelse af folie.

Der er ikke observeret væsentlige fald i opløsningens koncentration efter simuleret administration af opløsningen gennem dropslanger.

Emballage og eventuelt ikke anvendt lægemiddel tilbageleveres til apotek/leverandør eller kommunal modtageordning i henhold til gældende regler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Willstätterstraße 30
40549 Düsseldorf
Tyskland

Repræsentant

FrostPharma
Berga Backe 2
182 53 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

37824

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

3. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. januar 2020