Argatra® Multidose 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Argatrobanmonohydrat.
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 250 mg Argatrobanmonohydrat. Die Endkonzentration nach der empfohlenen Verdünnung beträgt 1 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6).
Sonstige Bestandteile: 1 ml Lösung enthält 400 mg Ethanol (50 Vol.-%) und 300 mg Sorbitol.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT-II), die einer parenteralen antithrombotischen Therapie bedürfen.
Die Diagnose sollte durch den HIPAA (heparin induced platelet activation assay, Test auf eine heparininduzierte Thrombozytenaktivierung) oder einen entsprechenden Test bestätigt werden. Eine solche Bestätigung darf jedoch nicht den Behandlungsbeginn verzögern.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Kinder und Jugendliche
Die derzeitig verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 dargelegt; es können jedoch keine Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung abgegeben werden.
Anfangsdosierung
Die Behandlung mit Argatra Multidose sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arztes erfolgen.
Als Anfangsdosierung für HIT-II bei lebergesunden, erwachsenen Patienten werden 2 Mikrogramm/kg/min, als Dauerinfusion gegeben (siehe Art der Anwendung). Vor der Gabe von Argatra Multidose ist die Behandlung mit Heparin abzusetzen und ein Ausgangswert der aPTT zu erheben.
Standard-Empfehlungen
Überwachung:
Die Behandlung mit Argatra Multidose wird im Allgemeinen anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) kontrolliert.

- Gerinnungstests (einschließlich aPTT) erreichen in der Regel innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach Erstanwendung von Argatra Multidose den Gleichgewichtszustand (Steady-state).
- Der Zielbereich für den aPTT-Wert im Steady-state beträgt das 1,5- bis 3,0-fache des anfänglichen Basiswerts, soll jedoch 100 Sekunden nicht übersteigen.
- Eine Dosisanpassung kann zur Erzielung der Ziel-aPTT erforderlich sein (siehe Dosisänderungen).
- Zwei Stunden nach Infusionsbeginn ist die aPTT zur Kontrolle, dass sie innerhalb des erwünschten therapeutischen Bereichs liegt, zu bestimmen. Danach sollte die aPTT mindestens einmal täglich bestimmt werden.

Dosisänderungen:
Nach der Initialdosis von Argatra Multidose kann eine Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf zur Erzielung eines steady-state-aPTT-Werts der innerhalb des erwünschten therapeutischen Bereichs (1,5- bis 3,0-fache des anfänglichen Basiswerts, jedoch nicht mehr als 100 Sekunden) liegt, erfolgen. Bei erhöhter aPTT (mehr als das 3,0 fache des anfänglichen Basiswerts bzw. 100 Sekunden) sollte die Infusion unterbrochen werden, bis die aPTT wieder im erwünschten Bereich des 1,5- bis 3,0-fachen des anfänglichen Basiswerts liegt (üblicherweise tritt dies innerhalb von 2 Stunden nach dem Abbruch der Infusion ein), und die Infusion sollte dann mit der Hälfte der vorherigen Infusionsgeschwindigkeit neu gestartet werden. Die aPTT ist nach 2 Stunden nochmals zu prüfen.
Die empfohlene Höchstdosis beträgt 10 Mikrogramm/kg/min. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt maximal 14 Tage, wenngleich begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung über längere Zeiträume vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Standard-Dosierungsschema Initiale Infusionsrate 2 Mikrogramm/kg/min			***Kritisch kranke Patienten/Patienten mit Leberfunktionsstörung Initiale Infusionsrate 0,5 Mikrogramm/kg/min***	
aPTT (s)	***Änderung der Infusionsrate***	***Nächste aPTT***	***Änderung der Infusionsrate***	***Nächste aPTT***
<1,5fache des Ausgangswertes	Anstieg um 0,5 Mikrogramm/kg/min	2 Stunden	Anstieg um 0,1 Mikrogramm/kg/min	4 Stunden
1,5-3,0 fache des	Keine Änderung	2 Stunden;	Keine Änderung	4 Stunden;

Ausgangswertes (100 Sekunden nicht überschreiten)		nach 2 konsekutiven aPTTs innerhalb des Zielbereiches; mindestens einmal täglich überprüfen		nach 2 konsekutiven aPTTs innerhalb des Zielbereiches; mindestens einmal täglich überprüfen
>3,0fache des Ausgangswertes oder >100 Sekunden	Infusion stoppen, bis aPTT das 1,5 – 3,0-fache des Ausgangswertes erreicht hat; mit halb so hoher Infusionsrate wie zuvor fortsetzen	2 Stunden	Infusion stoppen, bis aPTT das 1,5 – 3,0-fache des Ausgangswertes erreicht hat; mit halb so hoher Infusionsrate wie zuvor fortsetzen	4 Stunden

Art der Verabreichung

Argatra Multidose wird als Konzentrat (250 mg/2,5 ml) dargereicht, das vor der Infusion 100-fach auf eine Endkonzentration von 1 mg/ml verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 6.6).

Die Standardinfusionsraten für die empfohlene Anfangsdosierung von 2 Mikrogramm/kg/min (1 mg/ml Endkonzentration) sind in der nachstehenden Tabelle angegeben. Die Standardinfusionsraten für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B), nach Herzoperationen und für kritisch kranke Patienten mit einer Anfangsinfusionsrate von 0,5 Mikrogramm/kg/min sind ebenfalls in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Körpergewicht (kg)	***Infusionsrate (ml/h)***	
	2 Mikrogramm/ kg/min	***0,5 Mikrogramm/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

Weitere Angaben für spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Empfehlungen für die standardmäßige Anfangsdosierung bei Erwachsenen gelten auch für ältere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Datenlage aus einer prospektiven klinischen Studie an 18 Kindern (von Neugeborenen bis zum Alter von 16 Jahren) und aus veröffentlichten Daten ist beschränkt. Die sichere und wirksame Dosis oder der effektive Zielbereich für aPTT oder aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von Argatra Multidose wurde in dieser Patientengruppe nicht klar definiert. Die derzeitig verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 dargelegt; es können jedoch keine Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung abgegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Empfehlungen für die standardmäßige Anfangsdosierung bei Erwachsenen gelten auch für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Datenlage für die Verwendung von Argatra Multidose bei Hämodialysepatienten ist beschränkt. Auf der Grundlage der Daten könnte die Behandlung mit einer initialen Bolusgabe (250 Mikrogramm/kg), gefolgt von einer Dauerinfusion von 2 Mikrogramm/kg/min vorgenommen werden. Die Infusion wird 1 Stunde vor dem Ende des Verfahrens gestoppt. Der ACT-Zielbereich liegt bei 170 bis 230 Sekunden (mit dem HemoTec-Gerät gemessen).

Bei Patienten, die bereits mit Argatra Multidose behandelt werden, ist keine Bolusgabe erforderlich.

Die Argatra Multidose-Clearance durch bei der Hämodialyse eingesetzte Hochflussmembranen und kontinuierliche venovenöse Hämofiltration war klinisch unbedeutend.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klasse B) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,5 Mikrogramm/kg/min (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Die aPTT ist engmaschig zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend klinischer Notwendigkeit anzupassen. Argatra Multidose ist für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Patienten mit HIT II nach Herzoperation und kritisch kranke Patienten

Die Datenlage für die Verwendung von Argatra Multidose bei Patienten mit HIT II nach Herzoperation und kritisch kranken Patienten/Intensivpatienten mit (multiplem) Organversagen ist beschränkt. Auf der Grundlage der Daten könnte die Behandlung mit einer Infusionsrate zu Beginn von 0,5 Mikrogramm/kg/min (Maximum 10 Mikrogramm/kg/min) begonnen werden und auf einen aPTT-Zielbereich vom 1,5- bis 3,0-fachen des Ausgangswertes eingestellt werden (maximal 100 Sekunden).
Bei kritisch kranken Patienten/Intensivpatienten mit schwerem (multiplem) Organversagen (laut Beurteilung nach SOFA-II APACHE-II oder vergleichbaren Scores) wird eine reduzierte Erhaltungsdosis empfohlen.
Der klinische Status des Patienten, insbesondere akute Veränderungen der Leberfunktion, sollten berücksichtigt werden und die Infusionsrate sollte vorsichtig angepasst werden, so dass die aPTT im gewünschten Bereich bleibt.
Es wird empfohlen, die Häufigkeit der Überwachung zu erhöhen, um zu gewährleisten, dass die aPTT-Zielwerte erreicht und erhalten werden.
Patienten mit HIT-II unter perkutaner Koronarintervention (PCI):
Die Datenlage für die Verwendung von Argatra Multidose bei Patienten mit HIT II, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen, ist beschränkt. Auf der Grundlage der Daten, und wenn keine Alternative besteht, könnte die Behandlung mit einer Bolusdosis von 350 Mikrogramm/kg über 3 bis 5 Minuten begonnen werden, auf die eine Infusionsdosis von 25 Mikrogramm/kg/min folgt. Die Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) sollte 5 bis 10 Minuten nach vollständiger Gabe der Bolusdosis überprüft werden. Die Vorgehensweise kann fortgesetzt werden, wenn die ACT über 300 Sekunden liegt. Wenn die ACT unter 300 Sekunden liegt, sollte eine zusätzliche Bolusdosis von 150 Mikrogramm/kg gegeben werden, die Infusionsgeschwindigkeit auf 30 Mikrogramm/kg/min erhöht werden und die ACT 5 bis 10 Minuten später überprüft werden. Wenn die ACT über 450 Sekunden liegt, sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf 15 Mikrogramm/kg/min gesenkt werden und die ACT-Werte nach 5 bis 10 Minuten überprüft werden. Sobald eine therapeutische ACT zwischen 300 bis 450 Sekunden erreicht ist, sollte die Infusionsdosis für die Dauer der Behandlung beibehalten werden. Die ACT-Bestimmungen erfolgten mittels Haemotec- und Haemochrom-Geräten.
Die Wirksamkeit und Sicherheit der Verwendung von Argatra Multidose in Kombination mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren wurde nicht ermittelt.

Körpergewicht (kg)	Bei ACT 300 – 450 Sekunden Anfangsdosierung* 25 Mikrogramm/kg/min			Wenn ACT <300 Sekunden Dosisanpassung† 30 Mikrogramm/kg/min			Wenn ACT >450 Sekunden Dosisanpassung 15 Mikrogramm/kg/min	
	Bolusdosis (Mikrogramm)	Infusionsdosis (Mikrogramm/min)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Bolusdosis (Mikrogramm)	Infusionsdosis (Mikrogramm/min)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Infusionsdosis (Mikrogramm/min)	Infusionsgeschwindigkeit (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

Bemerkung: Argatra Multidose-Konzentrat ist vor der Anwendung auf 1 mg/ml = 1000 Mikrogramm (mcg)/ml zu verdünnen.
† Zusätzliche i.v. Bolusdosis von 150 Mikrogramm/kg sollte gegeben werden, wenn ACT <300 Sekunden.
Es liegen keine spezifischen Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unter PCI vor. Daher ist die Anwendung von Argatra Multidose zur Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen, bei denen eine PCI erforderlich ist, nicht zu empfehlen.
Empfehlungen für die Anwendung bei Patienten bei geplanter Umstellung auf orale Antikoagulantien
Zur Vermeidung von Cumarin-bedingten mikrovaskulären Thrombosen und venöser Gliedmaßengangrän sollte mit der Anwendung von oralen Antikoagulantien (des Cumarintyps) gewartet werden, bis die Thrombozytopenie deutlich zurückgegangen ist (z.B. Thrombozyten >100 x 10^9/l). Die geplante Erhaltungsdosis sollte ohne Gabe einer Sättigungsdosis begonnen werden.

PT-Assay vom Quick-Typ	***PT-Assay vom Owren-Typ***
Bei einem PT-Assay vom Quick-Typ sollten die nachstehenden Empfehlungen berücksichtigt werden: Die gleichzeitige Gabe von Argatra Multidose und oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp bewirkt ei-	Wenn ein PT-Assay vom Owren-Typ verwendet wird, werden die Plasmaproben vor der Analyse erheblich verdünnt und die nachstehenden Empfehlungen sollten berücksichtigt werden:

nen additiven Effekt auf den INR-Wert, wenn der PT-Assay vom Quick-Typ verwendet wird. Der INR-Wert hängt sowohl von der Argatra Multidose-Dosis als auch vom International Sensitivity Index (ISI) des verwendeten Thromboplastinreagensz ab. Im Allgmeinen kann bei Argatra Multidose-Dosen bis zu 2 Mikrogramm/kg/ min Argatra Multidose abgesetzt werden, wenn der INR-Wert unter kombinierter Therapie mindestens einen Wert von 4 erreicht.	In-vitro-Tests zeigen, dass es keinen klinisch signifikanten Effekt von Argatra Multidose auf den INR-Wert in typischen Plasmakonzentrationen gibt, die aus Dosen von ca. 2 Mikrogramm/kg/min entstehen. Höhere Konzentrationen von Argatra Multidose können jedoch zu einer Erhöhung der INR-Werte führen. Es wird empfohlen, den Zielwert für INR in einer Begleitbehandlung so zu wählen wie für orale Antikoagulantien allein, also 2 – 3.

Für Quick- und Owren-Typ-PT-Assays:
Die gleichzeitige Behandlung mit Argatra Multidose und oralen Antikoagulantien (vom Cumarintyp) wird für mindestens 5 Tage empfohlen. Während der gleichzeitigen Gabe von Argatra Multidose und oralen Antikoagulantien sollte der INR-Wert täglich gemessen werden. Bei der Co-Therapie sollte der Zielwert für INR mindestens 2 Tage innerhalb des therapeutischen Bereichs des verwendeten Assaytyps liegen (siehe oben), bevor Argatra Multidose abgesetzt wird.
Die INR-Messung sollte 4 bis 6 Stunden nach Absetzen von Argatra Multidose wiederholt werden. Liegt dieser INR-Wert unter dem erwünschten therapeutischen Bereich, ist die Infusion von Argatra Multidose wiederaufzunehmen und diese Vorgehensweise täglich zu wiederholen, bis der erwünschte therapeutische Bereich mit oralen Antikoagulantien allein erreicht wird.
Bei Dosen über 2 Mikrogramm/kg/min lässt sich die Beziehung zwischen INR nach alleiniger Gabe von oralen Antikoagulantien bzw. INR nach Gabe oraler Antikoagulantien gemeinsam mit Argatra Multidose schwerer abschätzen. Bei derart hohen Dosen ist die Argatra Multidose-Dosis vorübergehend auf 2 Mikrogramm/kg/min herabzusetzen, um den voraussichtlichen INR-Wert nach alleiniger Gabe von oralen Antikoagulantien leichter abschätzen zu können (siehe oben). Die Messung der INR für Argatra Multidose und orale Antikoagulantien sollte 4 bis 6 Stunden nach Reduzierung der Argatra Multidose-Dosis erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen
Argatra Multidose ist bei Patienten mit unkontrollierbaren Blutungen, Überempfindlichkeit gegenüber Argatroban oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile und bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Argatra Multidose erhöht allgemein die Blutungsneigung. Bei Eintreten eines unklaren Abfalls des Hämatokrits oder des Blutdruckes oder bei anderen unklaren Symptomen ist das Vorliegen eines Blutungsereignisses in Betracht zu ziehen.
Äußerste Vorsicht ist bei der Anwendung von Argatra Multidose bei Krankheitszuständen oder anderen Situationen, die mit erhöhter Blutungsgefahr einhergehen, geboten. Dazu gehören die Behandlung von schwerer Hypertonie; diabetische Retinopathie; unmittelbar vorausgegangene Lumbalpunktion; Spinalanästhesie; größere operative Eingriffe insbesondere am Gehirn, Rückenmark oder Auge; hämatologische Krankheitsbilder, die mit einer erhöhten Blutungsneigung verbunden sind, wie beispielsweise angeborene oder erworbene Blutungsstörungen oder gastrointestinale Läsionen wie Ulzera.
Parenterale Antikoagulantien: Alle parenterale Antikoagulantien sind vor der Anwendung von Argatra Multidose abzusetzen. Ist der Einsatz von Argatra Multidose nach Beendigung einer Heparintherapie vorgesehen, muss vor Beginn der Argatra-Multidose-Behandlung ein für das Abklingen der Wirkung des Heparins auf die aPTT ausreichend langer Zeitraum verstreichen (etwa 1 bis 2 Stunden).
Leberfunktionsstörung: Bei der Gabe von Argatra Multidose an Patienten mit Lebererkrankung ist Vorsicht geboten und zu Beginn eine niedrigere Dosis anzuwenden, die bis zum Erreichen des erwünschten Antikoagulationsniveau sorgfältig titriert wird (siehe Abschnitt 4.2). Gleichfalls kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die vollständige Aufhebung des Antikoagulationseffekts nach Beendigung der Argatra-Multidose-Infusion aufgrund der herabgesetzten Argatroban-Clearance länger als 4 Stunden dauern.
Laboruntersuchungen: Zur Kontrolle der Infusion wird die Durchführung von aPTT-Bestimmungen empfohlen. Obwohl andere Plasmagerinnungstests wie Prothrombinzeit (PT, z.B. ausgedrückt als INR (International Normalized Ratio)), aktivierte Gerinnungszeit (ATC) und Thrombinzeit (TT) von Argatra Multidose beeinflusst werden, wurden die therapeutischen Bereiche dieser Tests mit Ausnahme der aktivierten Gerinnungszeit (ATC) nicht definiert. Die Argatrobankonzentrationen im Plasma korrelieren ebenfalls gut mit der Antikoagulationswirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Argatra Multidose und oralen Antikoagulantien vom Coumarintyp kann zu einer erhöhten Verlängerung der PT (INR) im Vergleich zur alleinigen Gabe von oralen Antikoagulantien führen. Alternative Ansätze für die Kontrolle einer gleichzeitigen Therapie mit Argatra Multidose und oralen Antikoagulantien finden sich in Abschnitt 4.2.
Ethanol: Argatra Multidose enthält Ethanol. Ein 70 kg schwerer Patient, der die maximal empfohlene Tagesdosis (10 Mikrogramm/kg/min) erhält, würde eine Dosis von ungefähr 4 g Ethanol pro Tag erhalten.
Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Bei Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Argatra Multidose.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Thrombozytenaggregationshemmern, Thrombolytika oder anderen Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen.

Orale Antikoagulantien: Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Argatra Multidose und Warfarin (orale Einzeldosis von 7,5 mg) haben sich nicht gezeigt. Allerdings führt die gleichzeitige Gabe von Argatra Multidose und Warfarin (orale Anfangsdosis von 5 – 7,5 mg gefolgt von 2,5 – 6 mg/Tag oral über 6 bis 10 Tage) zu einer Erhöhung der INR. Empfehlungen für die Vorgehensweise bei der Umstellung von Argatra Multidose auf orale Antikoagulantien finden sich in Abschnitt 4.2.

Thrombolytika, Thrombozytenaggregationshemmer und andere Arzneimittel: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Argatra Multidose in Kombination mit Thrombolytika wurden nicht belegt.

Die Risiken für Wechselwirkung mit Argatroban wurden nicht evaluiert. Vorsicht ist bei der Erstanwendung von Begleitmedikationen geboten.

Da Argatra Multidose Ethanol enthält können Wechselwirkungen mit Metronidazol und Disulfiram nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Argatra Multidose bei Schwangeren liegen keine hinreichenden Daten vor. Die Wirkung von Argatroban auf die Fortpflanzung wurde in Tierexperimenten unvollständig untersucht, da die systemische Exposition aufgrund technischer Gegebenheiten begrenzt war (siehe Abschnitt 5.3 zu den Ergebnissen der Tierexperimente). Ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Argatra Multidose kann bei einer Behandlung während der Schwangerschaft ein Risiko darstellen. Argatra Multidose enthält Ethanol. Ein 70 kg schwerer Patient, dem die maximal empfohlene Tagesdosis (10 Mikrogramm/kg/min) verabreicht wird, würde eine Dosis von ungefähr 4 g Ethanol pro Tag erhalten. Argatra Multidose ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn die Behandlung eindeutig notwendig ist.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über den Übergang von Argatroban in die Muttermilch vor. Tierstudien mit radioaktiv markiertem Argatroban haben gezeigt, dass sich die Radioaktivität in der Muttermilch stärker als im Blut der Mutter anreichert.

Unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter ist zu entscheiden, ob das Stillen fortgesetzt oder Argatra Multidose abgesetzt bzw. nicht eingesetzt wird,

Fertilität

Es liegen keine Daten über die potenzielle Wirkung von Argatra auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Theoretisch könnte durch das Vorhandensein von Ethanol (1 g pro Durchstechflasche) in der Zusammensetzung die Verkehrstüchtigkeit des Patienten oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies ist bei Patienten, die Argatra Multidose erhalten, jedoch wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften stellen Blutungskomplikationen, erwartungsgemäß die Hauptnebenwirkung dar. Im Rahmen klinischer Studien bei mit Argatra Multidose antikoagulierten Patienten mit HIT-II lag die Häufigkeit schwerer Blutungen bei 31/568 (5,5%) und leichter Blutungen bei 221/568 (38,9%). Schwere Blutungen traten bei Patienten mit aPTT-Werten über dem 3,0-fachen des Basiswerts beinahe dreimal häufiger auf als bei Patienten mit aPTT-Werten innerhalb des therapeutischen Bereichs. Die Dosierung von Argatra Multidose ist so anzupassen, dass ein Wert zwischen dem 1,5 bis 3,0-fachen des Basiswerts der aPTT, jedoch nicht ein Wert über 100 Sekunden erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Die Häufigkeit von in klinischen Studien (568 Patienten mit HIT-II) beobachteten Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Argatra Multidose in Zusammenhang stehen, ist nachstehend aufgeführt.

Organsystem	***Häufig (≥1/100, ≤1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1000, ≤1/100)***	***Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion, Harnwegsinfekt	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Koagulopathie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Intrazerebrale Blutung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust, Hypoglykämie, Hyponaträmie	
Psychiatrische		Verwirrungszustand	

Erkrankungen			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Schlaganfall, Muskelhypotonie Sprachstörungen	
Augenerkrankungen		Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzstillstand, Myokardinfarkt, supraventrikuläre Arrhythmie, Perikarderguss, ventrikuläre Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie	
Gefässerkrankungen	tiefe Venenthrombose, Blutung	Thrombose, Phlebitis, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis des Beins, Schock, periphere Ischämie, periphere Embolie	
Erkrankungen der Atem-wege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie, Lungenembolie, Dyspnoe, Lungenblutung, Pleuraerguss, Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Teerstuhl, Dysphagie, Zungenfunktionsstörungen	
Leber- und Gallen-erkrankungen		anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, Leberversagen, Hepatomegalie, Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Purpura	Ausschlag, verstärktes Schwitzen, bullöse Dermatitis, Alopecia, Hauterkrankungen, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche, Muskelschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Niereninsuffizienz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Schmerzen, Müdigkeit, Reaktionen an der Anwendungs-	

		stelle, Reaktionen an der Einstichstelle, peripheres Ödem	
Untersuchungen		Senkung des Prothrombinkomplexspiegels, Senkung der Gerinnungsfaktoren, Verlängerung der Koagulationszeit, erhöhte Werte für Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut und Lactatdehydrogenase im Blut	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Wundsekretion	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dasnationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Übermäßige Antikoagulation mit oder ohne Blutung kann durch Absetzen von Argatra Multidose oder durch Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit beherrscht werden. Antikoagulationsparameter gingen in klinischen Studien üblicherweise innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach Absetzen von Argatra Multidose auf den Basis-Wert zurück. Die Aufhebung des Antikoagulationseffekts kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen länger dauern.
Ein spezifisches Antidot für Argatra Multidose steht nicht zur Verfügung. Bei einer lebensbedrohlichen Blutung und Verdacht auf überhöhte Argatrobanspiegel im Plasma, ist Argatra Multidose sofort abzusetzen und die aPTT zu bestimmen bzw. andere Gerinnungstests durchzuführen. Die Behandlung des Patienten sollte symptomatisch und unter Einleitung unterstützender Maßnahmen erfolgen.
Intravenös verabreichte Einzeldosen von 200, 124, 150, und 200 mg/kg Argatroban führten bei Mäusen, Ratten, Kaninchen bzw. Hunden zum Tod. Akute Vergiftungserscheinungen umfassten Verlust des Stellreflexes, Tremor, klonische Krämpfe, Lähmung der Hinterläufe und Koma.
Jede Durchstechflasche enthält 1 g Ethanol.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Thrombininhibitoren.
ATC-Code: B01AE03.
Argatroban, ein synthetisches L-Arginin-Derivat, ist ein direkter Thrombininhibitor (Molekulargewicht Argatrobanmonohydrat 526,65), der reversibel an Thrombin bindet. Argatroban entfaltet seinen Antikoagulationseffekt unabhängig von Antithrombin III und hemmt die Bildung von Fibrin, die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII, die Aktivierung von Protein C und die Aktivierung der Thrombozytenaggregation.
Argatroban ist hochselektiv gegenüber Thrombin; im Rahmen von in-vitro-Studien lag die Hemmkonstante (Ki) bei synthetischen Tripeptiden zwischen 5 und 39 nM.
Argatroban ist in der Lage, die Wirkung sowohl von frei zirkulierendem als auch an Fibrin gebundenem Thrombin zu hemmen. Es interagiert nicht mit heparininduzierten Antikörpern. Es bestehen keine Hinweise darauf, dass Patienten nach mehrfacher Argatroban-Gabe Antikörper gegen Argatroban bilden.
Die Wirksamkeit von Argatroban bei HIT II wird anhand von Daten aus zwei Studien, in denen insgesamt 568 erwachsene Patienten mit Argatroban behandelt wurden, belegt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in diesen klinischen Studien betrug 6 Tage, die Maximaldauer 14 Tage. In der ersten prospektiven Studie wies der kombinierte Endpunkt (Tod, Amputation, Auftreten weiterer Thrombosen) am Tag 37 in der Argatroban-Gruppe im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe eine Verbesserung auf (n=46). Die verminderte Inzidenz des primären Endpunkts war sowohl in der Patienten-Untergruppe mit HIT II ohne thromboembolische Komplikationen (25,6% gegenüber 38,8% p=0,014 für die kategorische Analyse; p=0,007 für die

Überlebenszeitanalyse) als auch in der Patienten-Untergruppe mit HIT-II mit thromboembolischen Komplikationen (43,8% gegenüber 56,5%, p=0,131 für die kategorische Analyse; p=0,018 für die Überlebenszeitanalyse) evident.
Die statistische Power (Teststärke) für die einzelnen Endpunkte war zu klein. In der ersten prospektiven Studie wies die Verminderung der Inzidenz individueller Endpunkte für Patienten mit HIT Type II mit und ohne thromboembolische Komplikationen jedoch jeweils folgende Werte auf: Mortalität (16,9% gegenüber 21,8%, n.s.) und (18,1% gegenüber 28,3%, n.s.), Amputation (1,9% gegenüber 2,0%, n.s.) und (11,1% gegenüber 8,7%, n.s.), neue Thrombosen (6,9% gegenüber 15%, p=0,027) und (14,6% gegenüber 19,6%, n.s.).
In der zweiten als Nachfolgestudie durchgeführten Studie zeigten sich ähnliche Ergebnisse.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Argatra Multidose bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht ermittelt. Jedoch liegen beschränkte Daten aus einer prospektiven in den USA durchgeführten klinischen Studie an 18 schwer kranken pädiatrischen Patienten mit (Verdacht auf) HIT Typ II vor, die eine Alternative zur Antikoagulation mit Heparin benötigten.
Der Altersbereich der an dieser Studie teilnehmenden Patienten war unter 6 Monaten (8 Patienten), sechs Monate bis unter 8 Jahre (6 Patienten) und 8 bis 16 Jahre (4 Patienten). Alle Patienten hatte schwerwiegende Grunderkrankungen und erhielten verschiedene Begleitmedikationen.
13 Patienten erhielten Argatroban nur als kontinuierliche Infusion(keine Bolusgabe). Bei der Mehrzahl dieser 13 Patienten wurde die Gabe mit 1 Mikrogramm/kg/min eingeleitet, um eine aPTT vom 1,5- bis 3-fachen des Ausgangswertes zu erhalten (Maximum 100 Sekunden). Die meisten Patienten benötigten mehrere Dosisanpassungen, um die Gerinnungsparameter im gewünschten Bereich zu halten.
Während der 30-tägigen Studienphase traten während der Gabe von Argatroban bei zwei Patienten thrombotische Ereignisse auf und nach Absetzen von Argatroban bei drei weiteren Patienten. Bei zwei Patienten kam es zu schwerwiegenden Blutungsereignissen; ein Patient hatte eine intrakraniale Blutung nach 4 Tagen Argatroban-Behandlung im Zusammenhang mit Sepsis und Thromobozytopenie. Ein weiterer Patient schloss die 14-tägige Behandlung ab, aber erlebte eine intrakraniale Blutung, als er Argatroban nach Abschluss der Studienbehandlungsphase erhielt.
Da nur beschränkte Daten zur Verfügung stehen, wurde bei kritisch kranken pädiatrischen Patienten mit normaler Leberfunktion eine initiale Dauerinfusionsrate von 0,75 Mikrogramm/kg/min vorgeschlagen. Bei kritisch kranken pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine reduzierte Anfangsdosis von 0,2 Mikrogramm/kg/min vorgeschlagen (siehe Abschnitt 5.2). Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine Ziel-aPTT vom 1,5- bis 3,0-fachen des Ausgangswertes erreicht wird, Maximum 100 Sekunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Steady-state-Spiegel sowohl hinsichtlich der Argatroban konzentration als auch des Antikoagulationseffekts werden in der Regel innerhalb von 1 bis 3 Stunden erreicht und bis zur Beendigung der Infusion bzw. einer Dosierungsanpassung aufrechterhalten. Die Plasmakonzentrationen von Argatroban im Steady-state steigen proportional zur Dosis (bei Infusionsdosen von bis zu 40 Mikrogramm/kg/min bei Gesunden) und korrelieren gut mit den Antikoagulationseffekten im Steady-state. Bei Infusionsdosen von bis zu 40 Mikrogramm/kg/min führt Argatroban bei gesunden Probanden und Herzpatienten dosisabhängig zu einer Erhöhung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der aktivierten Gerinnungszeit (ACT), der INR und der Thrombinzeit (TT).

Verteilung

Argatroban verteilt sich hauptsächlich in der extrazellulären Flüssigkeit. Das Verteilungsvolumen (Vdβ) betrug 391 ± 155 ml/kg (Mittelwert ± SD). Argatroban wird zu 54% an Humanserumproteine gebunden, wobei die Bindung an Albumin und α_1-saures Glycoprotein 20% bzw. 34% beträgt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Argatroban ist bisher nicht vollständig charakterisiert worden. Die identifizierten Metaboliten (M-1, M-2 und M-3) werden in der Leber durch Hydroxylierung und Aromatisierung des 3-Methyltetrahydrochinolinrings gebildet. Die Bildung der Metaboliten wird in vitro durch Cytochrom-P450-Enzyme CYP3A4/5 katalysiert, in vivo ist dies jedoch nicht der Haupteliminationspfad. Der Antithrombineffekt des primären Metaboliten (M1) ist 40-mal schwächer als der von Argatroban. Die Metaboliten M-1, M-2 und M-3 wurden im Urin, und M-1 auch in Plasma und Fäzes nachgewiesen.
Eine gegenseitige Umwandlung zwischen 21-(R)- und 21-(S)-Diastereoisomeren findet nicht statt. Das Verhältnis der Diastereoisomeren verändert sich nicht durch Metabolismus oder Leberfunktionsstörungen und liegt konstant bei 65:35 (±2%).

Elimination

Nach Infusionsende nimmt die Argatrobankonzentration rasch ab. Die apparente Eliminationshalbwertszeit (Mittelwert ± SD) beträgt 52 ± 16 min, die Clearance (Mittelwert ± SD) 5,2 ± 1,3 ml/kg/min.
Argatroban wird hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden, vermutlich über biliäre Sekretion. Nach intravenöser Infusion von ^{14}C-markiertem Argatroban wurden 21,8 ± 5,8% der Dosis im Urin und 65,4 ± 7,1% in den Fäzes ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten: Die Clearance ist etwa 15% geringer als bei jungen Personen. Eine dem Alter entsprechende Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Nierenfunktionsstörung: Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥80 ml/min), die eine terminale Halbwertszeit von 47 ± 22 min aufweisen, zeigte sich bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≤29 ml/min) nur eine geringe Verlängerung dieser Werte (65 ± 35 min). Zu Beginn ist eine Anpassung des Dosierungsschemas aufgrund der Nierenfunktion nicht erforderlich.
Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Child Pugh-Score 7 bis 11) beträgt die Clearance 26% jener von gesunden Probanden. Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen bedürfen zu Beginn einer Dosisreduzierung. Argatra Multidose ist für Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.
Pädiatrische Patienten: Die Argatroban-Clearance ist bei schwer kranken pädiatrischen Patienten vermindert. Gemäß Populationspharmakokinetik-Modell war die Clearance bei pädiatrischen Patienten (0,17 l/h/kg) 50% niedriger als bei gesunden Erwachsenen (0,31 l/h/kg). Populationspharmakokinetische Daten deuten außerdem darauf hin, dass die Infusionsrate nach dem Körpergewicht angepasst werden sollte.
Sonstige spezielle Patientengruppen: Gemäß Populationspharmakokinetik-Modell hatten Patienten mit erhöhtem Bilirubin (aufgrund von kardialen Komplikationen oder Leberfunktionsstörungen) im Durchschnitt eine um 80% niedrigere Clearance (0,03 l/h/kg) als pädiatrische Patienten mit normalen Bilirubinspiegeln.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Präklinische Daten liefern keinen Hinweis auf eine spezielle Gefährdung für Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität. In Toxizitätsstudien unter Anwendung intravenöser Dauerinfusionen und Studien zur Reproduktionstoxizität unter Anwendung täglicher intravenöser Bolusinjektionen wurde nur eine begrenzte systemische Argatrobanexposition (das 2-fache der beim Menschen beobachteten Exposition) erzielt. Wenngleich diese Studien kein spezielles Risiko für Menschen erkennen lassen, ist ihre Aussagekraft aufgrund der geringen erzielten systemischen Exposition begrenzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Sorbitol (E 420i)
wasserfreies Ethanol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten
Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Ungeöffnete Durchstechflaschen
3 Jahre (siehe Abschnitt 6.4)
Nach dem Öffnen vor der Verdünnung
Die chemische und physikalische Stabilität wurde nach Anbruch nach mehrfachen Nadeleinführungen und Produktentnahmen über 28 Tage bei 25° C und bei 2 – 8° C nachgewiesen.
Nach Verdünnung
Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bis zu 14 Tage bei 25°C und bei 2 bis 8°C in 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung, 50 mg/ml (5%iger) Glucose-Infusionslösung oder Natriumlactat-Lösung zur intravenösen Infusion (siehe Abschnitt 6.6) nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Vial vor dem Öffnen
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.
Vial nach dem ersten Öffnen
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.
Nach der Verdünnung
Verdünnte Lösungen sind vor direktem Sonnenlicht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Durchstechflasche (5 ml) aus klarem Glas Typ-I, Verschluss: fluoropolymerbeschichteter Chlorobutylgummi-

stopfen und Aluminiumbördelverschluss mit Polypropylen-Flip-off-Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Die Durchstechflaschen werden in Kartons zu 1 und 6 Durchstechflaschen bereitgestellt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Argatra Multidose ist mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung, 50 mg/ml (5%iger) Glucose-Infusionslösung oder Natriumlactat-Lösung zur intravenösen Infusion auf eine Endkonzentration von 1 mg/ml zu verdünnen. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn die Lösung trübe ist oder unlösliche Ausflockungen enthält.
Nach mehrfachen Nadeleinführungen und Produktentnahmen behalten die Durchstechflaschen bis zu 28 Tage lang ihre mikrobielle, chemische und physikalische Stabilität bei 25°C und bei 2 bis 8°C. Abweichende Aufbewahrungszeiten und bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.
Das 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte durch Mischen mit einem Verdünnungsmittel um das 100-fache verdünnt werden. Um eine Anfangsinfusionsrate von 0,5 Mikrogramm/kg/min herzustellen, verwenden Sie 50 mg (0,5 ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung pro 50 ml Verdünnungsmittel.
Das Durchmischen der hergestellten Lösung erfolgt durch einminütiges wiederholtes Umwenden des Lösungsmittelbeutels bzw. der -flasche. Die verdünnte Lösung sollte klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein. Nach der Zubereitung kann die Lösung vorübergehend in Folge der Bildung von Mikropräzipitaten ein wenig trüb erscheinen, die sich rasch im Verlauf des Durchmischens auflösen. Der pH-Wert der wie empfohlen zubereiteten intravenösen Lösung beträgt 3,2-7,5.
Mehrfachnutzung von Argatra Multidose bezieht sich auf das 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in seinem Originalbehältnis. Die verdünnte Lösung sofort verwenden. Unverwendete Lösung beseitigen.
Lichtschutzmaßnahmen wie Abdecken der intravenösen Schläuche mit Folie sind nicht erforderlich. Es traten keine signifikanten Aktivitätsverluste durch intravenöse Schläuche bei simulierten Infusionen der Lösung auf.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd
Dashwood House
69 Old Broad Street
London, EC2M 1QS
Vereinigtes Königreich.

8. Zulassungsnummer

1–29763

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. Oktober 2010 / 18. September 2014

10. Stand der Information

Juli 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.