Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

Argatra 1 mg/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Argatra 1 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 1 mg Argatroban 1 H_2O.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Infusionslösung enthält 50 mg Argatroban 1 H_2O.

Sonstige Bestandteile: 1 ml Infusionslösung enthält 4 mg Ethanol (0,5 Vol.-%), 3 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420i) und 9 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung
Der pH-Wert der Lösung liegt zwischen 5,0 – 8,0.

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 und Art 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 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 verabreichung). Vor der Gabe von Argatra ist die Behandlung mit Heparin abzusetzen und ein Ausgangswert der aPTT zu erheben.

Standard-Empfehlungen Überwachung:
Die Behandlung mit Argatra wird im Allgemeinen anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) kontrolliert.
Gerinnungstests (einschließlich aPTT) erreichen in der Regel innerhalb von 1 – 3 Stunden nach Beginn der Argatra-Anwendung den Gleichgewichtszustand (Steady-state).
Der Zielbereich für den aPTT-Wert im Steady-state beträgt das 1,5- bis 3,0fache des anfänglichen Basiswerts, soll jedoch 100 Sekunden nicht übersteigen.

Eine Dosisanpassung kann zur Erzielung der Ziel-aPTT erforderlich sein (siehe Dosisänderungen).

Standard-Dosierungsschema **Anfangsinfusionsrate 2 Mikrogramm/kg/min**			**Kritisch kranke Patienten/ Patienten mit Leberfunktionsstörung** **Anfangsinfusionsrate 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 – 3,0fache des Ausgangswertes (100 Sekunden nicht überschreiten)	Keine Änderung	2 Stunden; nach 2 konsekutiven aPTTs innerhalb des Zielbereiches; mindestens einmal täglich überprüfen	Keine Änderung	4 Stunden; 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 – 3,0fache des Ausgangswertes erreicht hat; mit halb so hoher Infusionsrate wie zuvor fortsetzen	2 Stunden	Infusion stoppen, bis aPTT das 1,5 – 3,0fache des Ausgangswertes erreicht hat; mit halb so hoher Infusionsrate wie zuvor fortsetzen	4 Stunden

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 kann eine Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf zur Erzielung eines Steady-state-aPTT-Werts, der innerhalb des erwünschten therapeutischen Bereichs (1,5- bis 3,0fache des anfänglichen Basiswerts, jedoch nicht mehr als 100 Sekunden) liegt, erfolgen. Bei erhöhter aPTT (mehr als das 3fache des anfänglichen Basiswerts bzw. 100 Sekunden) sollte die Infusion unterbrochen werden, bis die aPTT wieder im gewünschten 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).

Siehe Tabelle oben

Art der Verabreichung
Argatra wird als gebrauchsfertige Lösung (1 mg/ml) zur intravenösen Infusion bereitgestellt (50 mg/50 ml) (siehe Abschnitt 6.6). Es wird für die Anwendung mit einer Spritzenpumpe empfohlen, um die Verabreichungsgeschwindigkeit zu kontrollieren.

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 Patientenpopulationen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

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 wurden in dieser Patientenpopulation 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.

Körper-gewicht (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 (Mikro-gramm)	Infusions-dosis (Mikro-gramm/min)	Infusions-geschwindig-keit (ml/h)	Bolusdosis (Mikro-gramm)	Infusions-dosis (Mikro-gramm/min)	Infusions-geschwindig-keit (ml/h)	Infusions-dosis (Mikro-gramm/min)	Infusions-geschwindig-keit (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: 1 mg/ml = 1000 Mikrogramm (mcg)/ml
† Zusätzliche i. v. Bolusdosis von 150 Mikrogramm/kg sollte gegeben werden, wenn ACT < 300 Sekunden.

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 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 beendet. Der ACT-Zielbereich liegt bei 170 bis 230 Sekunden (mit dem HemoTec-Gerät gemessen).

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

Die Argatra-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 der klinischen Notwendigkeit anzupassen. Argatra ist für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Patienten mit HIT II nach Herzoperation und kritisch kranke Patienten
Die Datenlage für die Verwendung von Argatra 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 von 0,5 Mikrogramm/kg/min (Maximum 10 Mikrogramm/kg/min) begonnen und auf einen aPTT-Zielbereich vom 1,5- bis 3,0-fachen des Ausgangswerts eingestellt werden (maximal 100 Sekunden).

Bei kritisch kranken Patienten/Intensivpatienten mit (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, um die aPTT im gewünschten Bereich zu halten.

Es wird empfohlen, die Häufigkeit der Überwachung zu erhöhen, um zu gewährleisten, dass die aPTT-Zielwerte erreicht und gehalten werden.

Patienten mit HIT II unter perkutaner Koronarintervention (PCI):
Die Datenlage für die Verwendung von Argatra 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, gefolgt von einer Infusionsdosis von 25 Mikrogramm/kg/min. Die ACT sollte 5 bis 10 Minuten nach vollständiger Gabe der Bolusdosis überprüft werden. Die Intervention 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, die Infusionsgeschwindigkeit auf 30 Mikrogramm/kg/min erhöht 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 und die ACT 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 HemoTec- und Hemochron-Geräten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Verwendung von Argatra in Kombination mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren wurde nicht ermittelt.

Siehe Tabelle oben

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unter PCI vor. Daher ist die Anwendung von Argatra 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 (vom Cumarintyp) gewartet werden, bis die Thrombozytopenie deutlich zurückgegangen ist (z. B. Thrombozyten > 100 × 10^9/l). Die geplante Erhaltungsdosis sollte ohne Gabe einer Initialdosis begonnen werden.

Für Quick- und Owren-Typ-PT-Assays:
Die gleichzeitige Behandlung mit Argatra und oralen Antikoagulantien (vom Cumarintyp) wird für mindestens 5 Tage empfohlen. Während der gleichzeitigen Gabe von Argatra und oralen Antikoagulantien sollte der INR-Wert täglich gemessen werden. Bei der Co-Therapie sollte der Zielwert der INR mindestens 2 Tage innerhalb des therapeutischen Bereichs des verwendeten Assaytyps liegen (siehe Tabelle auf Seite 3), bevor Argatra abgesetzt wird.

Die INR-Messung sollte 4–6 Stunden nach Absetzen von Argatra wiederholt werden. Liegt dieser INR-Wert unter dem erwünschten therapeutischen Bereich, ist die Infusion von Argatra 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

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 und oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp bewirkt einen additiven Effekt auf den INR-Wert, wenn der PT-Assay vom Quick-Typ verwendet wird. Der INR-Wert hängt sowohl von der Argatra-Dosis als auch vom International Sensitivity Index (ISI) des verwendeten Thromboplastinreagens ab. Im Allgmeinen kann bei Argatra-Dosen bis zu 2 Mikrogramm/kg/min Argatra abgesetzt werden, wenn der INR-Wert unter kombinierter Therapie mindestens einen Wert von 4 erreicht.	Wenn ein PT-Assay vom Owren-Typ verwendet wird, werden die Plasmaproben vor der Analyse erheblich verdünnt und die nachstehenden Empfehlungen sollten berücksichtigt werden: *In-vitro*-Tests zeigen, dass es keinen klinisch signifikanten Effekt von Argatra auf den INR-Wert in typischen Plasmakonzentrationen gibt, die aus Dosen von ca. 2 Mikrogramm/kg/min entstehen. Höhere Konzentrationen von Argatra 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.

gemeinsam mit Argatra schwerer abschätzen. Bei derart hohen Dosen ist die Argatra-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 und orale Antikoagulantien sollte 4 bis 6 Stunden nach Reduzierung der Argatra-Dosis erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Argatra ist bei Patienten mit unkontrollierbaren Blutungen kontraindiziert.
Überempfindlichkeit gegen Argatroban oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Schwere Leberfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Argatra erhöht allgemein die Blutungsneigung. Bei Auftreten 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 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 parenteralen Antikoagulantien sind vor der Anwendung von Argatra abzusetzen. Ist der Einsatz von Argatra nach Beendigung einer Heparintherapie vorgesehen, muss vor Beginn der Argatra-Behandlung ein für das Abklingen der Wirkung des Heparins auf die aPTT ausreichend langer Zeitraum verstreichen (etwa 1–2 Stunden).

Leberfunktionsstörung: Bei der Gabe von Argatra an Patienten mit Lebererkrankung ist Vorsicht geboten und zu Beginn eine niedrigere Dosis anzuwenden, die bis zum Erreichen des erwünschten Antikoagulationsniveaus sorgfältig titriert wird (siehe Abschnitt 4.2). Gleichfalls kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die vollständige Aufhebung des Antikoagulationseffekts nach Beendigung der Argatra-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 (ACT) und Thrombinzeit (TT) von Argatra beeinflusst werden, wurden die therapeutischen Bereiche dieser Tests nicht definiert. Die Argatrobankonzentrationen im Plasma korrelieren ebenfalls gut mit der Antikoagulationswirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Argatra und oralen Antikoagulantien 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 und oralen Antikoagulantien finden sich in Abschnitt 4.2.

Dieses Arzneimittel enthält Ethanol. Die empfohlene maximale Tagesdosis (10 µg/kg/min) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 57,6 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 9,6 mg/100 ml führen kann. Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über mehrere Stunden gegeben wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg Natrium pro Durchstechflasche (50 ml), entsprechend 9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Argatra.

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

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

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

Da Argatra Ethanol enthält, kann eine Wechselwirkung mit Metronidazol oder Disulfiram nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkohol in diesem Arzneimittel verändert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Argatra bei Schwangeren liegen nur unzureichende 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 kann bei einer Behandlung während der Schwangerschaft ein Risiko darstellen.

Argatra enthält Ethanol. Ein 70 kg schwerer Patient, der die maximal empfohlene Tagesdosis (10 µg/kg/min) erhält, würde eine Dosis von ungefähr 4 g Ethanol pro Tag erhalten.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Argatra während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn es unumgänglich ist.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über den Übergang von Argatroban/dessen Metaboliten 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. Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen abgebrochen oder die Therapie mit Argatra abgesetzt/nicht aufgenommen wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau gegeneinander abgewogen werden müssen.

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 (200 mg pro Durchstechflasche) in der Zusammensetzung die Verkehrstüchtigkeit des Patienten oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden. Dies ist bei Patienten, die Argatra 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 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 Dreifachen des Basiswerts beinahe dreimal häufiger auf als bei Patienten mit aPTT-Werten innerhalb des therapeutischen Bereichs. Die Dosierung von Argatra ist so anzupassen, dass ein Wert zwischen dem 1,5- bis 3,0fachen 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 in Zusammenhang stehen, ist nachstehend aufgeführt.

Siehe Tabelle

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Übermäßige Antikoagulation mit oder ohne Blutung kann durch Absetzen von Argatra oder durch Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit beherrscht werden. Antikoagulationsparameter gingen in klinischen Studien innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach Absetzen von Argatra auf den Basiswert zurück. Die Aufhebung des Antikoagulati-

Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100, ≤ 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, ≤ 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, Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrungszustand	
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 Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie, Lungenembolie, Dyspnoe, Lungenblutung, Pleuraerguss, Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Teerstuhl, Dysphagie, Zungenfunktionsstörungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, Leberversagen, Hepatomegalie, Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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 Anwendungsstelle, Reaktionen an der Einstichstelle, peripheres Ödem	
Untersuchungen		Senkung des Prothrombinkomplexspiegels, Senkung der Gerinnungsfaktoren, Verlängerung der Koagulationszeit, erhöhte Werte für Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut und erhöhte Lactatdehydrogenase im Blut	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Wundsekretion	

onseffekts kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen länger dauern.

Ein spezifisches Antidot für Argatra steht nicht zur Verfügung. Bei einer lebensbedrohlichen Blutung und Verdacht auf überhöhte Argatrobanspiegel im Plasma ist Argatra 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 200 mg Ethanol.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Thrombininhibitoren.
ATC-Code: B01AE03.

Wirkmechanismus

Argatroban, ein synthetisches L-Arginin-Derivat, ist ein direkter Thrombininhibitor (Molekulargewicht Argatroban 1 H_2O 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Argatra bei HIT II wird anhand von Daten aus zwei Studien, in denen insgesamt 568 erwachsene Patienten mit Argatra 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 Argatra-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 Zeitanalyse bis zum Auftreten eines Ereignisses) 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 Zeitanalyse) bis zum Auftreten eines Ereignisses gleichermaßen gegeben.

Die Studien waren nicht für eine statistische Power (Teststärke) einzelner Endpunkte ausgelegt. In der ersten prospektiven Studie wies die Verminderung der Inzidenz individueller Endpunkte für Patienten mit HIT II mit und ohne thromboembolische Komplikationen jedoch jeweils folgende Werte auf: Tod (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 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 II vor, die eine Alternative zur Antikoagulation mit Heparin benötigten.

Das Alter der an dieser Studie teilnehmenden Patienten reichte von unter 6 Monaten (8 Patienten), sechs Monate bis unter 8 Jahre (6 Patienten) bis zu 8 bis 16 Jahre (4 Patienten). Alle Patienten hatten schwerwiegende Grunderkrankungen und erhielten verschiedene Begleitmedikationen.

13 Patienten erhielten Argatra 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 Ausgangswerts 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 Argatra bei zwei Patienten thrombotische Ereignisse auf und nach Absetzen von Argatra bei drei weiteren Patienten. Bei zwei Patienten kam es zu schwerwiegenden Blutungsereignissen; ein Patient hatte eine intrakraniale Blutung nach 4 Tagen Argatra-Behandlung im Zusammenhang mit Sepsis und Thromobozytopenie. Ein weiterer Patient schloss die 14-tägige Behandlung ab, aber erlitt eine intrakraniale Blutung, als er Argatra 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 gestörter Leberfunktion wurde eine 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-fachen des Ausgangswerts erreicht wird, Maximum 100 Sekunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Steady-state-Spiegel sowohl hinsichtlich der Argatrobankonzentration als auch des Antikoagulationseffekts werden in der Regel innerhalb von 1 – 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 dem Antikoagulationseffekt 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 (M-1) ist 40mal 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 Personen: 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 Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7 bis 11) beträgt die Clearance 26 % jener von gesunden Probanden. Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung bedürfen von Beginn an einer Dosisreduzierung. Argatra ist für Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung 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 besondere Personengruppe: 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 Zweifache 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 (Ph.Eur.) (E 420i)
Natriumchlorid
Ethanol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit bei handelsüblicher Verpackung: 48 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: Die Lösung sollte nach dem Öffnen sofort verbraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Lösung während der Anwendung keinem direkten Sonnenlicht aussetzen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Durchstechflasche aus klarem Glas verschlossen mit einem Ethylen-Tetrafluorethylen (ETFE)-beschichteten Chlorbutylkautschukstopfen und Aluminiumbördelverschluss mit einem Polypropylen-Flip-off-Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 50 ml Infusionslösung.

Die Durchstechflaschen werden in Pappkartons zu 4 oder 12 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 1 mg/ml Infusionslösung ist gebrauchsfertig und muss vor der Anwendung nicht verdünnt werden.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Die Lösung sollte nach dem Öffnen sofort verbraucht werden. Nicht verbrauchte Lösung muss verworfen werden.

Die Lösung vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterziehen. Die Lösung nur anwenden, wenn sie klar und frei von sichtbaren Partikeln ist.

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 verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Schiessstraße 47
40549 Düsseldorf
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

94283.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.06.2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.12.2020

10. STAND DER INFORMATION

19.07.2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt