

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Argatroban Accord 1 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Infusionslösung enthält 0,966 mg Argatroban, entsprechend 1 mg Argatrobanmonohydrat.

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Infusionslösung enthält 48,30 mg Argatroban, entsprechend 50 mg Argatrobanmonohydrat.

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Infusionslösung enthält 3,54 mg Natrium und 3 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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 muss durch den HIPA-Test (Heparin induced platelet activation) oder einen entsprechenden Test bestätigt werden. Eine solche Bestätigung darf jedoch nicht den Behandlungsbeginn verzögern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Anfangsdosierung

Die Behandlung mit Argatroban Accord muss 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 Argatroban Accord ist die Behandlung mit Heparin abzusetzen und ein Ausgangswert der aPTT zu erheben.

Standardempfehlungen

Überwachung:

Die Behandlung mit Argatroban Accord wird im Allgemeinen anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) kontrolliert.

Gerinnungstests (einschließlich aPTT) erreichen in der Regel innerhalb von 1-3 Stunden nach Erstanwendung von Argatroban Accord den Gleichgewichtszustand (Steady State).

Der Zielbereich für den aPTT-Wert im Steady State beträgt das 1,5- bis 3,0-Fache des anfänglichen Basis-Werts, darf 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 muss die aPTT mindestens einmal täglich bestimmt werden.

Dosisänderungen:

Nach der Initialdosis von Argatroban Accord 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-Faches des anfänglichen Basis-Werts, jedoch nicht mehr als 100 Sekunden) liegt, erfolgen. Bei erhöhter aPTT (mehr als das 3-Fache des anfänglichen Basis-Werts bzw. 100 Sekunden) muss die Infusion unterbrochen werden, bis die aPTT wieder im erwünschten Bereich des 1,5- bis 3,0-Fachen des anfänglichen Basis-Werts liegt (üblicherweise tritt dies innerhalb von 2 Stunden nach dem Abbruch der Infusion ein). Die Infusion muss 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, wengleich begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung über längere Zeiträume vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Standard-Dosierungsschema Initiale Infusionsgeschwindigkeit 2 µg/kg/min.			Kritisch kranke Patienten / Patienten mit Leberfunktionsstörung Initiale Infusionsgeschwindigkeit 0,5 µg/kg/min.	
aPTT	Anpassung der Dosierung	Nächste aPTT	Anpassung der Dosierung	Nächste aPTT
<1,5-Fache des Aus- gangswertes	Steigerung um 0,5 µg/kg/min	nach 2 Stunden	Steigerung um 0,1 µg/kg/min	nach 4 Stunden
1,5-3,0-Fache des Aus- gangswertes (maximal 100 Sekunden)	Keine Anpassung	nach 2 Stun- den; nach 2 konsekutiven aPTTs innerhalb des Zielbereichs mindestens einmal täglich überprüfen	Keine Anpassung	nach 4 Stun- den; nach 2 konsekutiven aPTTs innerhalb des Zielbereiches; mindestens einmal täglich überprüfen
>3,0-Fache des Aus- gangswertes oder >100 s	Infusion stoppen, bis aPTT das 1,5-3,0-Fache des Ausgangswertes erreicht hat; anschließend Wieder- aufnahme mit der Hälfte der vorherigen Infusi- onsgeschwindig- keit.	nach 2 Stunden	Infusion stoppen, bis aPTT das 1,5-3,0-Fache des Ausgangswertes erreicht hat; anschließend Wiederaufnahme mit der Hälfte der vorherigen Infusionsgeschwindigkeit.	nach 4 Stunden

Art der Anwendung

Argatroban Accord 1 mg/ml Infusionslösung ist als gebrauchsfertige Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml (50 mg/50 ml) erhältlich und muss vor der Anwendung nicht verdünnt werden.

Die standardmäßigen Infusionsgeschwindigkeiten für die empfohlene Anfangsdosierung von 2 Mikrogramm/kg/min (Endkonzentration 1 mg/ml) sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B), nach Herzoperationen und bei kritisch kranken Patienten wird eine initiale Dosierung von 0,5 µg/kg/min angewandt. Die standardmäßigen Infusionsgeschwindigkeiten sind ebenfalls in nachstehender Tabelle aufgeführt.

Körpergewicht (kg)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	
	2 µg/kg/min	0,5 µg/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

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 Argatroban wurde in dieser Patientenpopulation nicht klar definiert. Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; es kann jedoch keine Empfehlung 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 zur Verwendung von Argatroban bei Patienten unter Hämodialyse ist beschränkt. Auf der Grundlage der Daten wird eine Behandlung mit einer initialen Bolusgabe (250 µg/kg), gefolgt von einer Dauerinfusion von 2 µg/kg/min empfohlen. Die Infusion wird 1 Stunde vor dem Ende des Verfahrens gestoppt. Der ACT-Zielbereich liegt bei 170-230 Sekunden (mit dem HemoTec-Gerät gemessen).

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

Die Clearance von Argatroban Accord 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 µg/kg/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die aPTT ist engmaschig zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend der klinischen Notwendigkeit anzupassen. Argatroban Accord ist für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Patienten mit HIT-II nach Herzoperation und kritisch kranke Patienten

Die Datenlage für die Verwendung von Argatroban Accord bei Patienten mit HIT-II nach Herzoperation und kritisch kranken Patienten/Intensivpatienten mit (multiplem) Organversagen ist beschränkt. Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer initialen Dosierung von 0,5 µg/kg/min (Maximum 10 µg/kg/min) zu beginnen und auf einen aPTT-Zielbereich vom 1,5- bis 3,0-Fachen des Ausgangswerts einzustellen (maximal 100 Sekunden).

Bei kritisch kranken/Intensivpatienten mit schwerem (multiplem) Organversagen (beurteilt nach SOFA-II APACHE-II oder vergleichbaren Scores) wird eine reduzierte Erhaltungsdosis empfohlen.

Der klinische Status des Patienten, insbesondere akute Veränderungen der Leberfunktion, müssen berücksichtigt werden und die Infusionsgeschwindigkeit muss vorsichtig angepasst werden, um die aPTT im gewünschten Bereich zu halten.

Es wird ein intensiviertes Monitoring empfohlen, um sicherzustellen, dass der aPTT-Zielbereich erreicht und beibehalten wird.

Patienten mit HIT-II unter perkutaner Koronarintervention (PCI):

Die Datenlage für die Verwendung von Argatroban Accord bei Patienten mit HIT-II, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen, ist beschränkt. Falls keine Alternative besteht, wird empfohlen, die Behandlung mit einer initialen Bolusdosis von 350 µg/kg über 3 bis 5 Minuten und anschließender Infusion mit einer Dosis von 25 µg/kg/min durchzuführen. Der ACT-Wert muss 5 bis 10 Minuten nach Beendigung der Bolusgabe kontrolliert werden. Falls der ACT-Wert über 300 Sekunden liegt, kann das Verfahren fortgesetzt werden. Falls der ACT-Wert unter 300 Sekunden liegt, wird eine zusätzliche Bolusdosis von 150 µg/kg und eine Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit auf 30 µg/kg/min empfohlen. Nach 5 bis 10 Minuten muss der ACT-Wert erneut kontrolliert werden. Falls der ACT-Wert über 450 Sekunden liegt, muss die Infusionsgeschwindigkeit auf 15 µg/kg/min gesenkt und die ACT-Werte nach 5 bis 10 Minuten kontrolliert werden. Sobald eine therapeutische ACT zwischen 300 bis 450 Sekunden erreicht ist, muss die Infusionsdosis für die Dauer der Behandlung beibehalten werden. Die Messung der ACT-Werte erfolgte mit HemoTech oder Hemochron-Geräten.

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

Körpergewicht (kg)	ACT 300-450 Sekunden, Initialdosis 25 µg/kg/min			ACT <300 Sekunden Dosisanpassung † µg/kg/min			ACT >450 Sekunden, Dosisanpassung 15 µg/kg/min	
	Bolusdosis (µg)	Infusionsdosis (µg/min)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Bolusdosis (µg)	Infusionsdosis (µg/min)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	Infusionsdosis (µg/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

HINWEIS: 1 mg/ml = 1000 Mikrogramm (µg)/ml

† Bei einem ACT-Wert <300 Sekunden muss ein zusätzlicher i.v. Bolus von 150 µg/kg verabreicht werden.

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unter PCI vor. Daher ist die Anwendung von Argatroban 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 Antikoagulanzen

Zur Vermeidung von Cumarin-bedingten mikrovaskulären Thrombosen und venöser Gliedmaßenangrän muss mit der Anwendung von oralen Antikoagulanzen (des Cumarintyps) gewartet werden, bis die Thrombozytopenie deutlich zurückgegangen ist (z. B. Thrombozyten >100 x 10⁹/l). Die geplante Erhaltungsdosis ist ohne Gabe einer Initialdosis zu beginnen.

PT-Assay vom Quick-Typ	PT-Assay vom Owren-Typ
<p>Bei einem PT-Assay vom Quick-Typ müssen die nachstehenden Empfehlungen berücksichtigt werden:</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Argatroban Accord und oralen Antikoagulanzen vom Cumarintyp bewirkt einen additiven Effekt auf den INR-Wert, wenn der PT-Assay vom Quick-Typ verwendet wird.</p> <p>Der INR-Wert hängt sowohl von der Dosis Argatroban Accord als auch vom International Sensitivity Index (ISI) des verwendeten Thromboplastinreagens ab.</p> <p>Im Allgemeinen kann bei Dosen bis zu 2 Mikrogramm/kg/min Argatroban Accord abgesetzt werden, wenn der INR-Wert unter kombinierter Therapie mindestens einen Wert von 4 erreicht.</p>	<p>Wenn ein PT-Assay vom Owren-Typ verwendet wird, werden die Plasmaproben vor der Analyse erheblich verdünnt und die nachstehenden Empfehlungen müssen berücksichtigt werden:</p> <p><i>In-vitro</i> zeigt Argatroban Accord bei Dosen bis 2 µg/kg/min und der damit verbundenen typischen Plasmakonzentration keine klinisch relevante Interaktion mit dem INR-Wert. Höhere Dosen von Argatroban Accord können jedoch zu einer Erhöhung der INR-Werte führen.</p> <p>Bei Dosierungen bis 2 µg/kg/min bleibt der Ziel-INR-Wert unter kombinierter Therapie unverändert 2-3.</p>

PT-Assay vom Quick- und vom Owren-Typ:

Die gleichzeitige Behandlung mit Argatroban Accord und oralen Antikoagulanzen (vom Cumarintyp) wird für mindestens 5 Tage empfohlen. Während der gleichzeitigen Gabe von Argatroban Accord und oralen Antikoagulanzen muss der INR-Wert täglich gemessen werden. Bei der Co-Therapie muss der Zielwert für INR mindestens 2 Tage innerhalb des therapeutischen Bereichs des verwendeten Assaytyps liegen (siehe oben), bevor Argatroban Accord abgesetzt wird.

Die INR-Messung ist 4-6 Stunden nach Absetzen von Argatroban Accord zu wiederholen. Liegt dieser INR-Wert unter dem erwünschten therapeutischen Bereich, ist die Infusion von Argatroban Accord wiederaufzunehmen und diese Vorgehensweise täglich zu wiederholen, bis der erwünschte therapeutische Bereich mit oralen Antikoagulanzen allein erreicht wird.

Bei Dosen über 2 µg/kg/min lässt sich die Beziehung zwischen INR nach alleiniger Gabe von oralen Antikoagulanzen bzw. INR nach Gabe oraler Antikoagulanzen gemeinsam mit Argatroban Accord nicht abschätzen. Bei derart hohen Dosen ist die Argatroban-Accord-Dosis vorübergehend auf 2 Mikrogramm/kg/min herabzusetzen, um den voraussichtlichen INR-Wert nach alleiniger Gabe von oralen Antikoagulanzen leichter abschätzen zu können (siehe oben). Die Messung der INR für Argatroban Accord und orale Antikoagulanzen muss 4 bis 6 Stunden nach Reduzierung der Argatroban-Accord-Dosis erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Argatroban Accord ist kontraindiziert bei Patienten mit unkontrollierbaren Blutungen, Überempfindlichkeit gegen Argatroban oder einen der sonstigen Bestandteile, schweren Leberfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Argatroban Accord 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 Argatroban Accord bei Krankheitszuständen oder anderen Situationen geboten, die mit erhöhter Blutungsgefahr einhergehen. 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 Antikoagulanzen: Alle parenterale Antikoagulanzen sind vor der Anwendung von Argatroban Accord abzusetzen. Ist der Einsatz von Argatroban Accord nach Beendigung einer Heparintherapie vorgesehen, muss vor Beginn der Behandlung mit Argatroban Accord ein ausreichend langer Zeitraum (ca. 1 bis 2 Stunden) verstreichen, damit die Wirkung des Heparins auf die aPTT abklingen kann.

Leberfunktionsstörung: Bei der Gabe von Argatroban Accord 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.). Auch kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die vollständige Aufhebung des Antikoagulationseffekts nach Beendigung der Argatroban-Accord-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 (TZ) von Argatroban Accord beeinflusst werden, wurden die therapeutischen Bereiche dieser Tests nicht definiert. Die Argatroban-Konzentrationen im Plasma korrelieren mit der Antikoagulationswirkung.

Die gleichzeitige Anwendung von Argatroban Accord und oralen Antikoagulanzen führt zu einer erhöhten Verlängerung der PT (INR) als bei alleiniger Gabe von oralen Antikoagulanzen. Alternative Ansätze für die Kontrolle einer gleichzeitigen Therapie mit Argatroban Accord und oralen Antikoagulanzen finden sich in Abschnitt 4.2.

Für Argatroban Accord gibt es kein spezifisches Antidot.

Warnhinweise zu den sonstigen Bestandteilen:

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Sorbitol pro Durchstechflasche (50 ml), entsprechend 3 mg/ml. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Orale Antikoagulanzen: Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Argatroban Accord und Warfarin (orale Einzeldosis von 7,5 mg) haben sich nicht gezeigt. Allerdings führt die gleichzeitige Gabe von Argatroban Accord 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 Argatroban Accord auf orale Antikoagulanzen finden sich in Abschnitt 4.2.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Über die Anwendung von Argatroban Accord bei Schwangeren liegen nur unzureichende Daten vor. Die Auswirkungen von Argatroban auf die Reproduktion wurden in Tierversuchen nicht ausreichend untersucht, da die systemische Exposition aufgrund technischer Gegebenheiten begrenzt war (siehe Abschnitt 5.3 zu den Ergebnissen der Tierstudien). Ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Argatroban Accord kann bei einer Behandlung während der Schwangerschaft ein Risiko darstellen. Argatroban Accord 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. Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen

abgebrochen oder die Therapie mit Argatroban 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 Argatroban auf die Fertilität vor.

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

Die Auswirkungen von Argatroban Accord auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften stellen Blutungskomplikationen erwartungsgemäß die Hauptnebenwirkung dar. Im Rahmen klinischer Studien bei mit Argatroban Accord 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 Basis-Werts beinahe dreimal häufiger auf als bei Patienten mit aPTT-Werten innerhalb des therapeutischen Bereichs. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Argatroban wurde über zerebrale Blutungen berichtet. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt. Die Dosierung von Argatroban Accord ist so anzupassen, dass ein Wert zwischen dem 1,5-3,0-Fachen des Basis-Werts 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 Argatroban Accord in Zusammenhang stehen, ist nachstehend aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufig (≥1/100, ≤1/10)	Gelegentlich (≥1/1000, ≤1/100)	Nicht bekannt (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 Erkrankungen		Verwirrungszustand	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Schlaganfall, Muskelhypotonie, Sprachstörungen	
Augenerkrankungen		Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	
Herzkrankungen		Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzstillstand, Myokardinfarkt, supraventrikuläre Arrhythmie, Perikarderguss,	

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		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		Abnorme Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, Leberversagen, Hepatomegalie, Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Purpura	Ausschlag, verstärktes Schwitzen, bullöse Dermatitis, Alopezie, Hauterkrankungen, Urtikaria	
Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen		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	

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 das nationale 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 Argatroban Accord oder durch Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit beherrscht werden. Antikoagulationsparameter gingen in klinischen Studien innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach Absetzen von Argatroban Accord auf den Basis-Wert zurück. Die Aufhebung des Antikoagulationseffekts kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen länger dauern.

Ein spezifisches Antidot für Argatroban Accord steht nicht zur Verfügung. Bei einer lebensbedrohlichen Blutung und Verdacht auf überhöhte Argatroban-Spiegel im Plasma ist Argatroban Accord sofort abzusetzen und die aPTT zu bestimmen bzw. andere Gerinnungstests durchzuführen. Die Behandlung des Patienten muss 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.

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 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 (K_i) 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 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 Studien waren statistisch nicht auf einzelne 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 Argatroban 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.

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 hatten 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 schweren Blutungen; ein Patient hatte eine intrakranielle Blutung nach 4 Tagen Argatroban-Behandlung im Zusammenhang mit Sepsis und Thrombozytopenie. Ein weiterer Patient schloss die 14-tägige Behandlung ab, erlitt aber eine intrakranielle 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 Dauerinfusionsgeschwindigkeit 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 muss so angepasst werden, dass eine Ziel-aPTT vom 1,5- bis 3-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 1-3 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 (Vd) betrug 391 ± 155 ml/kg (Mittelwert \pm SD). Argatroban wird zu 54 % an Humanserumproteine gebunden, wobei die Bindung an Albumin und α_1 -saureres 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 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 Argatroban-Konzentration rasch ab. Die apparente Eliminationshalbwertszeit (Mittelwert \pm SD) beträgt 52 ± 16 min, die Clearance (Mittelwert \pm SD) $5,2 \pm 1,3$ ml/kg/min.

Argatroban wird hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden, vermutlich über die biliäre Sekretion. Nach intravenöser Infusion von ^{14}C -markiertem Argatroban wurden $21,8 \pm 5,8$ % der Dosis im Urin und $65,4 \pm 7,1$ % 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 dieses Wertes (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 von Beginn an einer Dosisreduzierung. Argatroban Accord 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 Infusionsgeschwindigkeit nach dem Körpergewicht angepasst werden muss.

Sonstige spezielle 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 Argatroban-Exposition (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
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre.

Das Arzneimittel ist unmittelbar nach Anbruch zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (50 ml) aus klarem Glas mit Gummistopfen und einem Aluminiumbördelverschluss mit Flip-off-Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 50 ml Infusionslösung.

Die Durchstechflaschen sind in Faltschachteln mit 1,5 oder 6 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Argatroban Accord 1 mg/ml Infusionslösung ist als gebrauchsfertige Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml (50 mg/50 ml) erhältlich und muss vor der Anwendung nicht verdünnt werden.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Der pH-Wert der Lösung zur intravenösen Infusion beträgt 3,2-7,5.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137725

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.06.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.05.2022

10. STAND DER INFORMATION

03.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.