

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Novastan 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg argatrobanmonohydrat.

Ett hetteglass med 2,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 250 mg argatrobanmonohydrat. Sluttkonsentrasjon etter fortynning slik som anbefalt er 1 mg/ml (se pkt. 6.6).

Hjelpestoffer: 1 ml løsning inneholder 400 mg etanol (50 volumprosent) og 300 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar fargeløs til lys gul løsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Antikoagulering hos voksne pasienter med heparinindusert trombocytopeni type II (HIT type II) som behøver parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen bør bli bekreftet av heparinindusert blodplateaktiveringstest (HIPAA) eller en tilsvarende test. Imidlertid må en slik bekreftelse ikke forsinke starten av behandlingen.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Startdose

Behandling med Novastan bør igangsettes under veiledning av en lege med erfaring i koagulerings sykdommer.

Startdosen hos voksne pasienter uten nedsatt leverfunksjon mhp. HIT type II er 2 mikrogram/kg/min, administrert ved kontinuerlig infusjon (se under Administrasjonsmetode). Før Novastan blir administrert bør heparinbehandling stoppes og en baseline for aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)-verdier utarbeides.

### Standardanbefalinger

#### *Overvåkning:*

Generelt skal behandling med Novastan overvåkes ved å bruke aPTT.

Tester av antikoaguleringsseffektene (inkludert aPTT) oppnår steady state-nivåer typisk innen 1-3 timer etter start med Novastan.

Målområdet ved steady state for aPTT er 1,5-3,0 ganger baselineverdien ved start, men overskrider ikke 100 sekunder.

Justering av dosen kan være nødvendig for å oppnå målsetting for aPTT (se under Dosemodifikasjoner).

aPTT bør kontrolleres to timer etter påbegynt infusjon for å bekrefte at aPTT er innenfor det ønskede terapeutiske området. Deretter bør aPTT bli kontrollert minst en gang daglig.

#### *Dosemodifisering:*

Etter startdosen med Novastan kan dosen justeres basert på den kliniske utviklingen inntil steady state av aPTT er innenfor den ønskede terapeutiske området (1,5 til 3,0 ganger baselineverdien ved start, men ikke overskride 100 sekunder). I tilfelle en øket aPTT (større enn 3 ganger baseline eller 100 sekunder), bør infusjonen stoppes inntil aPTT er innenfor det ønskede området på 1,5-3,0 ganger baseline (typisk innen 2 timers opphold i infusjonen), og oppstart av infusjon med en halv gang av tidligere infusjonsmengde. aPTT bør kontrolleres igjen etter 2 timer.

Den maksimale anbefalte dose er 10 mikrogram/kg/min. Den maksimale anbefalte varighet av behandlingen er 14 dager selv om det er en begrenset klinisk erfaring for administrering i lengre perioder (se pkt. 5.1).

| Standard doseringsskjema                                |                                                                                                                           |                                                                                   | Kritisk syke / hepatisk svekkede pasienter                                                                                |                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Initiell infusjonshastighet 2 µg/kg/min.                |                                                                                                                           |                                                                                   | Initiell infusjonshastighet 0,5 µg/kg/min.                                                                                |                                                                                            |
| aPTT (s)                                                | Endring i infusjonshastighet                                                                                              | Neste aPTT                                                                        | Endring i infusjonshastighet                                                                                              | Neste aPTT                                                                                 |
| < 1,5 ganger baselineverdi                              | Øk med 0,5 µg/kg/min.                                                                                                     | 2 timer                                                                           | Øk med 0,1 µg/kg/min.                                                                                                     | 4 timer                                                                                    |
| 1,5–3,0 ganger baselineverdi (må ikke overskride 100 s) | Ingen endring                                                                                                             | 2 timer; etter 2 på aPTT-er innenfor målområdet, kontroller minst én gang per dag | Ingen endring                                                                                                             | 4 timer; etter 2 på følgende aPTT-er innenfor målområdet, kontroller minst én gang per dag |
| > 3,0 ganger baselineverdi eller > 100 s                | Stopp infusjonen inntil aPTT er 1,5–3,0 ganger baselineverdien. Start på nytt på halvparten av forrige infusjonshastighet | 2 timer                                                                           | Stopp infusjonen inntil aPTT er 1,5–3,0 ganger baselineverdien. Start på nytt på halvparten av forrige infusjonshastighet | 4 timer                                                                                    |

### Administrasjonsmåte

Novastan leveres som et konsentrat (250 mg/2,5 ml) som må fortynnes 100 ganger til en endelig konsentrasjon på 1 mg/ml før infusjon (se pkt. 6.6).

Standard infusjonshastigheter for anbefalt startdose på 2 mikrogram/kg/min (1 mg/ml endelig konsentrasjon) er oppført i tabellen nedenfor. Standard infusjonshastigheter for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B), etter hjertekirurgi og kritisk syke pasienter med en innledende infusjonshastighet på 0,5 mikrogram/kg/min er også oppført i tabellen nedenfor:

| <b>Kroppsvekt (kg)</b> | <b>Infusjonshastighet (ml/t)</b> |                             |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
|                        | <b>2 mikrogram/kg/min</b>        | <b>0,5 mikrogram/kg/min</b> |
| 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                         |

### Informasjon om spesielle populasjoner:

#### Eldre

Anbefalinger for standard startdose for bruk hos voksne kan brukes for eldre pasienter.

#### Pediatrisk populasjon

Det finnes begrensede data fra en prospektiv klinisk studie med 18 barn (nyfødte til 16 år) og publiserte data. Sikker og effektiv dose eller det effektive målområdet for aPTT eller aktivert koagulasjonstid (ACT) for Novastan er ikke klart fastslått hos denne pasientpopulasjonen. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Anbefalinger for standard startdose for bruk hos voksne kan brukes for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Det finnes begrensede data fra bruk av Novastan ved hemodialyse. Basert på dataene kan behandling startes med en bolus (250 mikrogram/kg) etterfulgt av kontinuerlig infusjon på 2 mikrogram/kg/min. Infusjonen stanses 1 time før slutten på prosedyren. Målområdet for ACT er 170-230 sekunder (målt med Haemotec-enheten).

Hos pasienter som allerede blir behandlet med Novastan, er det ikke nødvendig med bolusdose.

Clearance av Novastan ved bruk av høye fluksmembraner under hemodialyse og kontinuerlig venovenøs hemofiltrering var ikke klinisk signifikant.

#### Nedsatt leverfunksjon

For pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Class B) er det anbefalt med en startdose på 0,5 mikrogram/kg/min (se pkt 4.4 og pkt 5.2). aPTT bør bli nøye kontrollert og dosen bør bli justert etter kliniske indikasjoner. Novastan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Pasienter med HIT type II etter hjertekirurgi og kritisk syke pasienter

Det finnes begrensede data fra bruk av Novastan hos pasienter med HIT type II etter hjertekirurgi og kritisk syke pasienter/pasienter på intensivavdelingen med (multippel) organsvikt. Basert på dataene, kan behandling startes med en infusjonshastighet på 0,5 mikrogram/kg/min (maksimalt 10 mikrogram/kg/min) og justeres til målområdet for aPTT på 1,5-3,0 ganger baselineverdi (må ikke overskride 100 sekunder).

Hos kritisk syke/pasienter på intensivavdelingen med alvorlig (multippel) organsvikt (vurdert ved hjelp av SOFA-II APACHE-II eller sammenlignbare målinger) anbefales en redusert vedlikeholdsdose.

Klinisk status for pasienten, særlig akutte endringer i leverfunksjonen, må tas med i beregningen, og infusjonshastigheten må justeres nøye for å holde aPTT i ønsket område.

Det anbefales å øke overvåkingsfrekvensen for å sikre at målverdier for aPTT nås og opprettholdes.

#### Pasienter med HIT type II som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI)

Det finnes begrensede data fra bruk av Novastan hos pasienter med HIT type II som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI). Basert på dataene, når det ikke finnes alternativer, kan behandling innledes med en bolusdose på 350 mikrogram/kg over 3 til 5 minutter etterfulgt av en infusjonsdose på 25 mikrogram/kg/min. ACT skal sjekkes 5 til 10 minutter etter at administreringen av bolusdosen er fullført. Prosedyren kan fortsette hvis ACT er over 300 sekunder. Hvis ACT er under 300 sekunder, bør en ekstra bolusdose på 150 mikrogram/kg administreres, infusjonshastigheten økes til 30 mikrogram/kg/min og ACT sjekkes 5 til 10 minutter senere. Hvis ACT er over 450 sekunder, skal infusjonshastigheten reduseres til 15 mikrogram/kg/min og ACT-verdier sjekkes 5 til 10 minutter senere. Når en terapeutisk ACT mellom 300 til 450 sekunder er oppnådd, skal infusjonsdosen gis til prosedyren er fullført. ACT-målingene ble registrert ved hjelp av både Haemotec- og Haemochrom-enheter.

Effektiviteten og sikkerheten til Novastan brukt i kombinasjon med GPIIb/IIIa-hemmere er ikke fastslått.

| Kroppsvekt (kg) | For ACT 300-450 sekunder<br>Startdose<br>25 mikrogram/kg/min |                                |                   | Hvis ACT <300 sekunder<br>Dosejustering†<br>30 mikrogram/kg/min |                           |                   | Hvis ACT >450 sekunder<br>Dosejustering<br>15 mikrogram/kg/min |                   |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|
|                 | Bolus-dose (mikrogram)                                       | Infusjons-dose (mikrogram/min) | Inf.-hast. (ml/t) | Bolus-dose (mikrogram)                                          | Inf. dose (mikrogram/min) | Inf.-hast. (ml/t) | Inf. dose (mikrogram/min)                                      | Inf.-hast. (ml/t) |
| 50              | 17500                                                        | 1250                           | 75                | 7500                                                            | 1500                      | 90                | 750                                                            | 45                |
| 60              | 21000                                                        | 1500                           | 90                | 9000                                                            | 1800                      | 108               | 900                                                            | 54                |
| 70              | 24500                                                        | 1750                           | 105               | 10500                                                           | 2100                      | 126               | 1050                                                           | 63                |
| 80              | 28000                                                        | 2000                           | 120               | 12000                                                           | 2400                      | 144               | 1200                                                           | 72                |
| 90              | 31500                                                        | 2250                           | 135               | 13500                                                           | 2700                      | 162               | 1350                                                           | 81                |
| 100             | 35000                                                        | 2500                           | 150               | 15000                                                           | 3000                      | 180               | 1500                                                           | 90                |
| 110             | 38500                                                        | 2750                           | 165               | 16500                                                           | 3300                      | 198               | 1650                                                           | 99                |
| 120             | 42000                                                        | 3000                           | 180               | 18000                                                           | 3600                      | 216               | 1800                                                           | 108               |
| 130             | 45500                                                        | 3250                           | 195               | 19500                                                           | 3900                      | 234               | 1950                                                           | 117               |
| 140             | 49000                                                        | 3500                           | 210               | 21000                                                           | 4200                      | 252               | 2100                                                           | 126               |

MERK: Novastankonsentrat fortynnes før bruk til 1 mg/ml = 1000 mikrogram (mikrogram)/ml

† Ekstra IV bolusdose på 150 mikrogram/kg skal administreres hvis ACT < 300 sekunder.

Spesifikk doseringsinformasjon for pasienter med nedsatt leverfunksjon som gjennomgår PCI er ikke tilgjengelig. Bruk av Novastan til behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon som trenger PCI, er derfor ikke anbefalt.

Anbefalinger for bruk hos pasienter hvor det planlegges overgang til peroral antikoagulasjonsbehandling.

Bruk av perorale antikoagulantia (av kumarintype) bør utsettes inntil en vesentlig tilbakegang av trombocytopeni har inntrådt (f.eks. blodplater > 100 x 10<sup>9</sup>/l) for å unngå kumarinassosiert mikrovaskulær trombose og venøs koldbrann i ekstremiteter. Den tilsiktede vedlikeholdsdose bør startes uten ekstradose.

| Quick PT-test                                                                                                                                        | Owren PT-test                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ved bruk av Quick PT-test bør anbefalingene nedenfor vurderes:                                                                                       | Når det benyttes Owren PT-test så er plasmaprøvene svært fortynnet før analysen og anbefalingene nedenfor bør vurderes:                                                                                                                                                                      |
| Kombinert administrering av Novastan og perorale antikoagulantia av kumarintypen forårsaker en additiv effekt på INR når det benyttes Quick PT-test. | <i>In vitro</i> -tester indikerer at det ikke er noen klinisk signifikant effekt av Novastan på INR-verdien ved en typisk plasmakonsentrasjon som oppnås ved en dose på omtrent 2 mikrogram/kg/min. Høyere konsentrasjoner av Novastan kan imidlertid resultere i en økning av INR-verdiene. |
| INR avhenger både av dosen av Novastan og International Sensitivity Index (ISI) for tromboplastinreagentet som benyttes.                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Med doser av Novastan opp til 2 mikrogram/kg/min, så kan Novastan                                                                                    | Målverdien for INR ved kombinert                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                         |                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vanligvis avsluttes når INR kommer opp til 4 i en kombinert behandling. | behandling bør være den samme som er anbefalt når perorale antikoagulantia brukes alene, dvs. 2-3. |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

For både Quick og Owren PT-tester

Kombinert behandling med Novastan og perorale antikoagulantia (av kumarintype) er anbefalt i minimum 5 dager. INR bør måles daglig når Novastan og perorale antikoagulantia administreres samtidig. Ved kombinert behandling bør målverdien for INR være innenfor det terapeutiske området i henhold til type av test som benyttes (se ovenfor) i minst 2 dager før Novastan seponeres.

INR-målinger bør gjentas 4-6 timer etter stopp av Novastan. Dersom den gjentatte INR er under det ønskede terapeutiske området, så må infusjon av Novastan startes opp igjen og prosedyren gjentas daglig inntil det ønskede terapeutiske området med orale koagulantia alene oppnås.

For doser større enn 2 mikrogram/kg/min er sammenhengen mellom INR med perorale antikoagulantia alene eller INR med perorale antikoagulantia pluss Novastan mindre forutsigbar. Med slike høyere doser bør dosen av Novastan bli midlertidig redusert til 2 mikrogram/kg/min for å forbedre forutsigbarheten av INR med perorale antikoagulantia alene (se ovenfor). INR med Novastan og perorale antikoagulantia bør bli målt 4 til 6 timer etter reduksjon av Novastandosen.

#### 4.3 Kontraindikasjoner

Novastan er kontraindisert ved:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ukontrollert blødning.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Novastan forårsaker en generell økning i blødningstendens. Et uforklarlig fall i hematokrit, fall i blodtrykk eller ethvert annet uforklarlig symptom bør sette søkelys på muligheten for tilfeller av blødning.

Novastan bør brukes med ekstrem forsiktighet ved sykdomstilfeller og andre omstendigheter der det er en økt fare for blødninger. Dette inkluderer behandling mot alvorlig hypertensjon; diabetisk retinopati; umiddelbart etter lumbalpunktur; spinalanestesi; større operasjoner, spesielt der hjernen, ryggmarg eller øyne er involvert; hematologiske tilstander i forbindelse med økte blødningstendenser slik som medfødt eller ervervet blødningssykdommer og gastrointestinale skader slik som magesår.

*Parenterale antikoagulantia:* Alle parenterale antikoagulantia bør bli avsluttet før administrering av Novastan. Når Novastan skal påbegynnes etter opphold av heparinbehandling, bør tilstrekkelig tid bli avsatt til at effekten av heparin på aPTT nedsettes før starten på Novastanbehandling (1-2 timer).

*Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises når Novastan administreres til pasienter med leversykdom ved å starte med en lavere dose og med forsiktig titrering inntil det ønskede nivå av antikoagulant er oppnådd (se pkt. 4.2). Også, ved opphør av Novastaninfusjon hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, vil full reversering av antikoagulanteffekten kunne kreve lenger tid enn 4 timer på grunn av nedsatt utskilling av argatroban.

*Laboratorietester:* Målinger av aPTT er anbefalt for å kontrollere infusjonen. Selv om andre plasmakoagulerings tester inkluderer protrombintid (PT), uttrykt for eksempel som den internasjonale normaliserte ratio (INR), aktivert levrings tid (ACT) og trombintid (TT), blir påvirket av Novastan, er ikke de terapeutiske intervallene for disse testene blitt bestemt med unntak av ACT. Argatrobankonsentrasjoner i plasma korrelerer også godt med antikoagulerings effekten.

Samtidig bruk av Novastan og perorale antikoagulantia av typen kumarin kan resultere i en forlengelse av PT (INR) utover det som er forårsaket av perorale antikoagulantia alene. Se pkt. 4.2 for alternative tilnærmelser for å måle samtidig Novastan og peroral antikoagulantbehandling.

Dette legemidlet inneholder etanol. Den maksimale anbefalte daglige dosen (10 mikrogram/kg/min) av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 57,6 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 9,6 mg/100 ml. Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over flere timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Dette medisinske produktet inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelig problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

Det finnes ikke noe spesifikt antidot for Novastan.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av blodplatehemmere, trombolytiske stoffer og andre antikoagulantia kan øke risikoen for blødning.

*Perorale antikoagulantia:* Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner mellom Novastan og warfarin (7,5 mg peroral enkeltdose) er ikke blitt påvist. Imidlertid så vil en samtidig bruk av Novastan og warfarin (5-7,5 mg startdose etterfulgt av 2,5-6 mg/dag peroralt i 6-10 dager) resultere i en økning av INR. Se pkt. 4.2 for anbefalinger for fremgangsmåte ved overgang fra Novastan til perorale antikoagulantia.

*Trombolytiske legemidler, blodplatehemmere og andre legemidler:* Sikkerheten og effektiviteten av Novastan med trombolytiske legemidler er ikke blitt bestemt.

Risiko for interaksjoner med argatroban er ikke blitt vurdert. Forsiktighet er nødvendig når det begynnes med samtidig bruk med andre legemidler.

Fordi Novastan inneholder etanol (alkohol), kan ikke interaksjon med metronidazol eller disulfiram utelukkes.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data fra bruk av Novastan hos gravide kvinner. Effekten av argatroban på reproduksjon er bare ufullstendig studert i dyreforsøk da tekniske forhold har begrenset systemisk eksponering (se pkt. 5.3 for resultater fra dyrestudier). Den økte blødningsrisikoen Novastan gir, kan utgjøre en risiko ved behandling under graviditet. Novastan inneholder etanol. En 70 kg pasient som får maksimal anbefalt daglig dose (10 mikrogram/kg/min) vil få en dose på omtrent 4 gram etanol per dag. Novastan bør kun bli brukt under graviditet dersom det er klart nødvendig.

##### Amming

Informasjon om utskilling av argatroban i morsmelk hos mennesker er ikke tilgjengelig. Dyrestudier som benytter radioaktivt merket argastroban har vist at radioaktiviteten oppnår høyere nivåer i brystmelk enn i blodet hos morydret. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Novastan skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data om potensielle virkninger Novastan måtte ha med hensyn til fertiliteten.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

I teorien så kan tilstedeværelse av etanol i formuleringen (1 g per hetteglass) nedsette pasientens evne til å kjøre og behandle maskiner. Imidlertid så er det lite sannsynlig at dette vil ha klinisk relevans hos pasienter som får Novastan.

#### **4.8 Bivirkninger**

Blødningskomplikasjoner, som er forventet ut ifra de farmakologiske egenskapene, vil utgjøre den viktigste bivirkningen. I kliniske forsøk med pasienter med HIT type II antikoagulert med Novastan var hyppigheten av større blødninger 31/568 (5,5 %) og mindre blødninger 221/568 (38,9 %). Hyppigheten av større blødninger var nesten tre ganger høyere hos de pasientene der aPTT-nivået overskred mer enn tre ganger baselineverdien enn hos dem som hadde aPTT innen det terapeutiske området. Det er mottatt rapporter om hjerneblødning i forbindelse med bruk av argatroban. Frekvensen av disse er ikke fastslått. Dosering av Novastan bør justeres slik at sluttnivået av aPTT er 1,5-3,0 ganger baseline, men ikke over 100 sekunder (se pkt. 4.2).

Hyppigheten av bivirkninger i kliniske forsøk (568 pasienter med HIT type II) som er vurdert til å ha en mulig forbindelse med Novastan er vist nedenfor:

| <b>Organsystem</b>                                     | <b>Vanlig<br/>(<math>\geq 1/100, \leq 1/10</math>)</b> | <b>Uvanlig<br/>(<math>\geq 1/1000, \leq 1/100</math>)</b>                                                                                             | <b>Ikke kjent<br/>(frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                    |                                                        | Infeksjon, urinveisinfeksjon                                                                                                                          |                                                                             |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | Anemi                                                  | Koagulopati, trombocytopeni, leukopeni                                                                                                                | Hjerneblødning                                                              |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           |                                                        | Anoreksi, hypoglykemi, hyponatremi                                                                                                                    |                                                                             |
| Psykiatriske lidelser                                  |                                                        | Forvirring                                                                                                                                            |                                                                             |
| Nevrologiske sykdommer                                 |                                                        | Svimmelhet, hodepine, synkope, cerebrovaskulære uhell, talevansker                                                                                    |                                                                             |
| Øyesykdommer                                           |                                                        | Synsforstyrrelser                                                                                                                                     |                                                                             |
| Sykdommer i øre og labyrint                            |                                                        | Døvhets                                                                                                                                               |                                                                             |
| Hjertesykdommer                                        |                                                        | Hjerteflimmer, takykardia, hjertestans, myokardinfarkt, supraventrikulær arytmi, perikard effusjon, ventrikulær takykardia, hypertensjon, hypotensjon |                                                                             |
| Karsykdommer                                           | Dyp venetrombose, blødninger                           | Trombose, flebitt, tromboflebitt, overflatisk tromboflebitt i ben, sjokk, perifer ischemi, perifer emboli                                             |                                                                             |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum |                                                        | Hypoksi, lungeemboli, dyspnoe, lungeblødninger, pleuraeffusjon, hikke                                                                                 |                                                                             |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Kvalme                                                 | Oppkast, forstoppelse, diaré, gastritt, gastrointestinale blødninger, melena, dysfagi, tungsykdommer                                                  |                                                                             |
| Sykdommer i lever og galleveier                        |                                                        | Unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi, leversvikt, hepatomegali, gulsott                                                                           |                                                                             |

| <b>Organsystem</b>                                                | <b>Vanlig<br/>(<math>\geq 1/100</math>, <math>\leq 1/10</math>)</b> | <b>Uvanlig<br/>(<math>\geq 1/1000</math>, <math>\leq 1/100</math>)</b>                                                                                                                                      | <b>Ikke kjent<br/>(frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Hud- og underhudssykdommer                                        | Purpura                                                             | Kløe, økt svetting, dermatitt, blæredannelse, alopeci, hudlidelser, urticaria.                                                                                                                              |                                                                             |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         |                                                                     | Muskelsvakhet, myalgi                                                                                                                                                                                       |                                                                             |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                     |                                                                     | Hematuri, nyresvikt                                                                                                                                                                                         |                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet.        |                                                                     | Feber, smerte, utmattelse, reaksjoner på applikasjonsstedet, reaksjoner på injiseringsstedet, ødem                                                                                                          |                                                                             |
| Undersøkelser                                                     |                                                                     | Nedsatt protrombinkompleksnivå, nedsatt koaguleringsfaktor, forlenget koagulerings tid, økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase, økt blod alkalisk fosfatase, økt blod laktatdehydrogenase |                                                                             |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |                                                                     | Sårsekresjon                                                                                                                                                                                                |                                                                             |

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til [Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Usedvanlig stor antikoagulering, med eller uten blødning, kan bli kontrollert ved å avslutte Novastan eller ved å nedsette infusjonsraten. I kliniske studier returnerer antikoagulasjonsparametere til baseline generelt innen 2 til 4 timer etter avsluttet Novastan. Reversering av antikoagulasjonseffekten kan ta lengre tid hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det finnes ikke noen tilgjengelig antidot til Novastan. Dersom livstruende blødning inntreffer og en mistenker at det er unormalt høye plasmanivåer av argatroban, bør Novastan avsluttes umiddelbart og det bør foretas aPTT og andre koagulasjonstester. Symptomatisk og støttende behandling bør bli gitt til pasienten.

Letale intravenøse enkeltdoser av argatroban hos mus, rotter, kaniner og hunder var hhv. 200, 124, 150 og 200 mg/kg. Symptomer på akutt forgiftning var tap av stabiliseringsrefleks, skjelvinger, kloniske kramper, lammelse av bakben og koma.

Hvert hetteglass inneholder 1 g etanol.

## **5. Farmakologiske egenskaper**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte trombinhemmere, ATC kode: B01A E03.

Argatroban, et syntetisk L-argininderivat, er en direkte trombinhemmer (argatrobanmonohydrat molekylvekt 526,65) som binder seg reversibelt til trombin. Argatroban har en antikoagulanteffekt uavhengig av antitrombin III og hemmer fibrindannelse; aktivering av koaguleringsfaktorene V, VIII og XIII; aktivering av protein C; og plateaggregasjon.

Argatroban er svært selektiv for trombin; inhibitor-konstant- $(K_i)$ -verdier i studier *in vitro* med syntetiske tripeptider varierte fra 5 til 39 nM.

Argatroban er i stand til å hemme virkningen av både fri og koagelbundet trombin. Det innvirker ikke på heparininduserte antistoffer. Det var ingen beviser for dannelselse av antistoffer mot argatroban hos pasienter som mottar multiple doser av argatroban.

Bevis for effektiviteten av Novastan ved HIT type II kommer fra data fra to studier der totalt 568 voksne pasienter ble behandlet med Novastan. Den gjennomsnittlige behandlingstiden brukt i disse kliniske studiene var 6 dager med et maksimum på 14 dager. I det første foreløpige forsøk ble det observert en forbedring i samlet resultat etter 37 dager (død, amputering, ny trombose) i Novastangruppen i forhold til den historiske kontrollgruppen ( $n = 46$ ). Reduksjonen i hyppighet av primære endepunkter var ensartet i undergruppen av pasienter som hadde HIT type II uten tromboemboliske komplikasjoner (25,6 % mot 38,8 %,  $p = 0,014$  ved kategorisk analyse;  $p = 0,007$  ved tid til hendelsesanalyse) og HIT type II med tromboemboliske komplikasjoner (43,8 % mot 56,5 %,  $p = 0,131$  ved kategorisk analyse;  $p = 0,018$  ved tid til hendelsesanalyse).

Studiene hadde ikke grunnlag for statistisk signifikans for individuelle endepunkter. I den første prospektive studien var imidlertid reduksjonen i forekomsten av individuelle endepunkt for pasienter med HIT type II uten og med tromboemboliske komplikasjoner henholdsvis som følger: dødelighet (16,9 kontra 21,8 %, *n.s*) og (18,1 kontra 28,3 %, *n.s*), amputasjon (1,9 kontra 2,0 %, *n.s*) og (11,1 kontra 8,7 %, *n.s*), nye tromboser (6,9 kontra 15 %,  $p = 0,027$ ) og (14,6 kontra 19,6 %, *n.s*).

I den andre oppfølgingsstudien ble det observert tilsvarende utfall.

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av Novastan hos pasienter under 18 år er ikke fastslått. Det finnes imidlertid begrensede resultater fra en prospektiv klinisk studie som ble utført i USA med 18 alvorlig syke barn med (mistenkt) HIT type II som trengte et alternativ til heparin for antikoagulasjon.

Aldersområdene for pasientene som deltok i denne studien var under seks måneder (8 pasienter), seks måneder til under 8 år (6 pasienter) og 8 til 16 år (4 pasienter). Alle pasienter hadde alvorlig underliggende tilstander og fikk flere legemidler samtidig.

13 pasienter fikk Novastan kun som kontinuerlig infusjon (ingen bolusdose). Hos majoriteten av disse 13 pasientene var startdosen 1 mikrogram/kg/min for å oppnå en aPTT på 1,5 til 3 ganger baselineverdien (ikke over 100 sekunder). De fleste pasientene trengte flere dosejusteringer for å opprettholde antikoagulasjonsparametre innenfor ønsket område.

I løpet av den 30-dagers studieperioden forekom trombotiske hendelser ved administrasjon av Novastan hos to pasienter og etter seponering av Novastan hos tre pasienter til. Stor blødning forekom hos to pasienter; en pasient fikk intrakranial blødning etter 4 dager med Novastanbehandling i sammenheng med sepsis og trombocytopeni. En annen pasient fullførte 14-dagers behandling, men fikk intrakranial blødning etter å ha fått Novastan etter fullført behandling i studieperioden.

Siden det bare finnes begrensede data, anbefales en innledende kontinuerlig infusjonshastighet på 0,75 mikrogram/kg/min hos alvorlig syke barn med normal leverfunksjon. En redusert startdose på 0,2 mikrogram/kg/min anbefales for alvorlig syke barn med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Dosen justeres for å oppnå målverdien for aPTT 1,5 -3 ganger baselineverdien, ikke over 100 sekunder.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### *Absorpsjon*

Steady state-nivåer av både argatroban og antikoagulerings-effekt oppnås vanligvis innen 1-3 timer og er opprettholdt inntil infusjonen er avsluttet eller dosen justert. Plasmakonsentrasjonen steady state av argatroban øker proporsjonalt med dosen (for infusjonsdoser opp til 40 mikrogram/kg/min hos friske personer) og korrelerer godt med antikoagulanteffekter ved steady state. Ved infusjonsdoser opptil 40 mikrogram/kg/min øker argatroban doseavhengig aPTT, ACT, INR og TT hos friske frivillige og hjertepasienter.

#### *Distribusjon*

Argatroban fordeles hovedsaklig i den ekstracellulære væsken. Distribusjonsvolum ( $V_d\beta$ ) var  $391 \pm 155$  ml/kg (median  $\pm$  SD). Argatroban er 54 % bundet til humane serumproteiner med binding til henholdsvis albumin og  $\alpha_1$ -syre glykoprotein på 20 % og 34 %.

#### *Biotransformasjon*

Metabolismen for argatroban er ikke fullt ut karakterisert ennå. Metabolittene som er identifisert (M1, M2 og M3) er dannet ved hydroksylering og aromatisering av 3-metyltetrahydrokinolinringen i leveren. Dannelsen av metabolitter er katalysert *in vitro* av cytokrom P450-enzym CYP3A4/5, men dette er ikke den viktigste utskillingsvei *in vivo*. Den viktigste metabolitt (M1) utviser 40 ganger svakere antitrombineffekt enn argatroban. Metabolittene M-1, M-2 og M-3 ble påvist i urinen og M-1 ble påvist i plasma og feces.

Det er ingen omdannelse av 21-(R) og 21-(S) diastereoisomere. Ratio av diastereoisomere er uforandret av metabolisme eller nedsatt leverfunksjon og forblir konstant på 65:35 ( $\pm 2\%$ ).

#### *Eliminasjon*

Etter avsluttet infusjon vil konsentrasjonen av argatroban avta raskt. Den tilsynelatende endelige halveringstiden (median  $\pm$  SD) ved eliminasjon er  $52 \pm 16$  min. Clearance (median  $\pm$  SD) var  $5,2 \pm 1,3$  ml/kg/min.

Argatroban blir utskilt hovedsaklig i feces, antakelig via gallesekresjon. Etter intravenøs infusjon av C-14 radiomerket argatroban ble  $21,8 \pm 5,8\%$  av dosen utskilt i urinen og  $65,4 \pm 7,1\%$  i feces.

#### *Spesielle grupper*

*Eldre:* Clearance er omtrent 15 % lavere enn hos yngre personer. Det er ikke nødvendig med noen aldersrelatert dosejustering.

*Nedsatt nyrefunksjon:* sammenliknet med pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance  $\mu$  80ml/min) som hadde en terminal halveringstid på  $47 \pm 22$  min., pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq 29$  ml/min) hadde bare en liten forlengelse av denne verdien ( $65 \pm 35$  min). Det er ikke nødvendig med noen justering av startdose på grunn av nyrefunksjonen.

*Nedsatt leverfunksjon:* Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 7-11) var clearance 26 % av det en fant hos friske frivillige. Reduksjon av startdosen er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Novastan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

*Barn:* clearance av argatroban reduseres hos alvorlig syke barn. Basert på farmakokinetisk modellering av populasjonen var clearance hos barn (0,17 l/t/kg) 50 % lavere enn hos friske voksne (0,31 l/t/kg). Farmakokinetiske data for populasjonen indikerer også at infusjonshastigheten bør justeres i forhold til kroppsvekten.

Basert på farmakokinetisk modellering av populasjonen, hadde pasienter med forhøyet bilirubin (sekundært til hjertekomplikasjoner eller nedsatt leverfunksjon) gjennomsnittlig 80 % lavere clearance (0,03 l/t/kg) enn barn med normale bilirubinnivåer.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og genotoksisitet. Toksisitetsstudier med kontinuerlige intravenøse infusjoner og reproduksjonstoksisitetsstudier der det brukes daglige intravenøse bolusinjeksjoner ble det oppnådd bare begrensede systemisk eksponering til argatroban (2 ganger eksponeringen som sees hos mennesker). Selv om disse studiene ikke gir noen indikasjon om spesiell risiko for mennesker så er verdien av studiene begrenset på grunn av den lave systemiske eksponeringen som ble oppnådd.

## 6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol (E 420i)  
Vannfri etanol  
Vann til injeksjoner

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

*Ampull før den åpnes*  
4 år (se pkt. 6.4).

*Etter fortykning*

Fortynnet løsning: kjemisk og fysisk stabilitet for bruksløsning er vist å være opptil 14 dager ved 25 °C og 2 til 8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning eller natriumlaktatforbindelse for intravenøs infusjon (se pkt. 6.6).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart blir bruker ansvarlig for lagringstiden og betingelser før bruk, og vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C med mindre det er foretatt rekonstitusjon/fortynning under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

*Ampull før den åpnes*  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.  
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

*Etter fortykning*

Fortynnete løsninger bør ikke utsettes for direkte sollys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klar type I glass 5 ml hetteglass forseglet med teflonbelagt klorobutylgummipropp og en aluminium krympeforsegling med en avtagbar polypropylenhette. Hvert hetteglass inneholder 2,5 ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning.

Novastan er levert i pappkartong med 1 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Novastan skal fortynnes i en natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) for infusjon, glukose 50 mg/ml (5 %) løsning for infusjon eller natriumlaktat intravenøs infusjonsblanding i en sluttkonsentrasjon på 1 mg/ml. Dersom løsningen er blakket eller dersom det oppdages uløselig utfelling, skal hetteglass kastes.

Hvert 2,5 ml hetteglass skal fortynnes 100 ganger ved å blande med 250 ml fortynningssmiddel. Hetteglass er for kun til en gangsbruk. Bruk 250 mg (2,5 ml) per 250 ml fortynningssmiddel eller 500 mg (5 ml) per 500 ml fortynningssmiddel. Den ferdige løsning må blandes ved gjentatt snuing oppned av blandingsposen eller flasken i ett minutt. Den fortynnede løsningen skal være klar og praktisk talt fri for synlige partikler. Ved tillagning kan løsningen vise svak, men kortvarig blakking på grunn av dannelse av mikroutfelling som raskt vil løse seg opp ved risting. pH-verdien for den intravenøse løsningen som er tilberedt som anbefalt er 3,2-7,5.

Det er ikke nødvendig å beskytte intravenøse slanger mot lys med for eksempel foliebeskyttelse. Det er ikke påvist noen signifikant tap av effekt ved simulert tilførsel av oppløsningen gjennom intravenøse slanger.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

05-3354

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.01.2006  
Dato for siste fornyelse: 14.02.2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

1.03.2025