

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arganova Multidose 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg argatroban-monohydraat.

Eén injectieflacon met 2,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 250 mg argatroban-monohydraat. De aanbevolen definitieve concentratie na verdunning is 1 mg/ml (zie rubriek 6.6).

Hulpstoffen: 1 ml oplossing bevat 400 mg watervrij ethanol (50% volume) en 300 mg sorbitol.

Voor een volledig overzicht van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot bleekgele oplossing.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Antistollingstherapie bij volwassen patiënten met door heparine geïnduceerde trombocytopenie type II bij wie parenterale antitrombotische therapie noodzakelijk is. Deze diagnose moet worden bevestigd met behulp van de HIPAA (heparin induced platelet activation assay) of een andere gelijkwaardige test. Voor het verkrijgen van deze bevestiging mag de aanvang van de behandeling echter niet worden vertraagd.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### *Pediatrische patiënten*

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5,2 maar er kan geen aanbeveling over een dosering worden gedaan.

##### *Initiële dosering*

Behandeling met Arganova Multidose dient te beginnen onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van stollingsstoornissen.

De initiële dosering bij volwassen patiënten zonder leverstoornis met door heparine geïnduceerde trombocytopenie type II is 2 microgram/kg/min, toegediend als

continue infusie (zie 'Wijze van toediening'). Voordat Arganova Multidose wordt toegediend moet de behandeling met heparine worden gestaakt en moet een uitgangswaarde voor de aPTT worden bepaald.

#### *Standaard aanbevelingen*

##### *Bewaking:*

Over het algemeen wordt behandeling met Arganova Multidose gecontroleerd met behulp van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT).

- Gewoonlijk worden bij tests naar de antistollingseffecten (inclusief aPTT) binnen 1-3 uur na aanvang van het gebruik van Arganova Multidose steady-state-waarden bereikt.
- Het doel is een steady-state aPTT te bereiken van 1,5 - 3,0 maal de initiële uitgangswaarde, maar deze mag niet hoger zijn dan 100 seconden.
- Voor het bereiken van de beoogde aPTT-waarde kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn (zie 'Doseringsaanpassingen').
- de aPTT moet twee uur na aanvang van de infusie worden bepaald om te bevestigen dat de aPTT binnen het gewenste therapeutische bereik ligt. Daarna moet de aPTT minimaal eens per dag worden bepaald.

##### *Doseringsaanpassingen:*

Na de initiële dosis Arganova Multidose kan de dosis op basis van het klinisch verloop worden aangepast totdat de steady-state aPTT binnen het gewenste therapeutisch bereik ligt (1,5 tot 3,0 maal de initiële uitgangswaarde, maar niet hoger dan 100 seconden). In geval van een verhoogde aPTT (hoger dan 3 maal de uitgangswaarde of 100 seconden) moet de infusie worden onderbroken totdat de aPTT weer is gedaald tot binnen het gewenste bereik van 1,5 tot 3 maal de uitgangswaarde (gewoonlijk is dit binnen 2 uur na het onderbreken van de infusie), waarna de infusie weer mag worden gestart waarbij de snelheid de helft is van de eerdere infusiesnelheid. Na 2 uur moet de aPTT weer worden gecontroleerd.

De aanbevolen maximale dosis bedraagt 10 microgram/kg/min. De aanbevolen maximale behandelingsduur is 14 dagen, hoewel er een beperkte klinische ervaring is met toediening gedurende langere tijd (zie rubriek 5.1).

Standaard doseerschema Initiële infusiesnelheid 2 mcg/kg/min.			Patiënten in kritieke toestand/met leverfunctiestoornissen Initiële infusiesnelheid 0,5 mcg/kg/min.	
aPTT (s)	Wijziging infusiesnelheid	Volgende PTT	Wijziging infusiesnelheid	Volgende aPTT
< 1,5 maal baseline	Toename met 0,5 mcg/kg/min.	2 uur	Toename met 0,1 mcg/kg/min.	4 uur
1,5-3,0 maal baseline (niet meer dan 100 s)	Geen wijziging	2 uur; na 2 opvolgende aPTT's binnen doelbereik. Controleer minimaal eenmaal per dag	Geen wijziging	4 uur; na 2 opvolgende aPTT's binnen doelbereik. Controleer minimaal eenmaal per dag
> 3,0 maal baseline of > 100 s	Stop infusie tot de aPTT is 1,5-3,0 maal baseline; Hervatten met de helft van de eerdere snelheid	2 uur	Stop infusie tot de aPTT is 1,5-3,0 maal baseline; Hervatten met de helft van de eerdere snelheid	4 uur

### *Wijze van toediening*

Arganova Multidose wordt geleverd als concentraat (250 mg/2,5 ml) dat voorafgaand aan infusie 100-voudig moet worden verdund naar een uiteindelijke concentratie van 1 mg/ml (zie rubriek 6.6).

De standaard infusiesnelheden voor de aanbevolen initiële dosering van 2 microgram/kg/min (met een uiteindelijke concentratie van 1 mg/ml) worden in de tabel hieronder gedetailleerd vermeld. Ook voor patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class B), voor patiënten die hartchirurgie hebben doorgemaakt en voor patiënten in kritieke toestand worden in de tabel hieronder de standaard infusiesnelheden met een startsnelheid van 0,5 microgram/kg/min weergegeven:

Lichaamsgewicht (kg)	Infusiesnelheid (ml/uur)	
	2 microgram/kg/min	0,5 microgram/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

Aanvullende informatie voor speciale populaties:

## Ouderen

De standaard initiële doseringsaanbevelingen voor gebruik bij volwassenen zijn ook op oudere patiënten van toepassing.

## Pediatrische patiënten

Uit een prospectief klinisch onderzoek bij 18 kinderen (neonaten tot 16 jaar oud) zijn beperkte gegevens en gepubliceerde gegevens beschikbaar. De veilige en effectieve dosis of het effectieve doelbereik voor een aPTT of geactiveerde stollingstijd (ACT) van Arganova Multidose is bij deze patiëntenpopulatie niet duidelijk vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2 maar er kan geen aanbeveling over een dosering worden gedaan.

## Nierfunctiestoornis

De standaard initiële doseringsaanbevelingen voor gebruik bij volwassenen zijn ook van toepassing op patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Over het gebruik van Arganova Multidose bij hemodialyse is beperkt informatie beschikbaar. Op basis van de beschikbare gegevens kan de therapie worden gestart met een initiële bolus (250 microgram/kg) gevolgd door een continue infusie van 2 microgram/kg/min. De infusie wordt 1 uur voor het einde van de procedure beëindigd. Het doelbereik voor ACT is 170-230 seconden (gemeten met behulp van het HemoTec-apparaat).

Bij patiënten die al met Arganova Multidose worden behandeld is geen bolusdosis noodzakelijk.

De klaring van Arganova Multidose via high-flux-membranen die tijdens hemodialyse worden gebruikt en continue venoveneuze hemofiltratie was klinisch niet significant.

## Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child Pugh Class B) wordt een initiële dosis van 0,5 microgram/kg/min aanbevolen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2). De aPTT moet nauwkeurig worden bewaakt en de dosering moet op grond van de klinische situatie worden aangepast. Arganova Multidose is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

## Patiënten met HIT Type II na hartchirurgie en patiënten in kritieke toestand

Over het gebruik van Arganova Multidose bij patiënten met HIT Type II na hartchirurgie en patiënten in kritieke toestand / patiënten op de afdeling Intensieve Zorg met falen van (meerdere) orgaansystemen zijn beperkte gegevens beschikbaar. Op basis van de gegevens kon de therapie worden gestart met een initiële infusiesnelheid van 0,5 microgram/kg/min (maximaal 10 microgram/kg/min) en aangepast aan het doelbereik voor aPTT van 1,5-3,0 maal de uitgangswaarde (niet meer dan 100 seconden).

Voor patiënten in kritieke toestand/patiënten op de afdeling Intensieve Zorg met ernstig falen van (meerdere) organen (beoordeeld met de SOFA II, APACHE II of vergelijkbare scores) wordt een lagere onderhoudsdosis aanbevolen.

Er moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt, met name met acute veranderingen in de leverfunctie, en de infusiesnelheid moet zorgvuldig worden aangepast om de aPTT in het gewenste bereik te handhaven.

Het verdient aanbeveling vaker te controleren om er zeker van te zijn dat de doelwaarden voor aPTT worden bereikt en gehandhaafd.

Patiënten met HIT type II die een percutane coronaire interventie ondergaan:

Er is beperkt informatie beschikbaar over het gebruik van Arganova Multidose bij patiënten met HIT Type II die percutane coronaire interventie ondergaan. Op basis van de beschikbare gegevens en als er geen alternatief is, kan de behandeling te worden gestart met een bolus van 350 microgram/kg gedurende 3 tot 5 minuten gevolgd door een infusiedosis van 25 microgram/kg/min. De geactiveerde stollingstijd (ACT) dient 5 tot 10 minuten na toediening van de bolus te worden gecontroleerd. De procedure kan worden voortgezet als de ACT langer is dan 300 seconden. Als de ACT korter dan 300 seconden is, dient een extra bolus van 150 microgram/kg te worden toegediend, de infusiesnelheid te worden verhoogd tot 30 microgram/kg/min en dienen de ACT-waarden 5 tot 10 minuten daarna te worden gecontroleerd. Als de ACT langer dan 450 seconden is, dient de infusiesnelheid te worden verlaagd tot 15 microgram/kg/min en de ACT 5 tot 10 minuten daarna te worden gecontroleerd. Nadat een therapeutische ACT tussen 300 en 450 seconden bereikt is, dient de infusiedosis voor de duur van de procedure te worden voortgezet. ACT-bepalingen werden geregistreerd waarbij zowel HemoTec- als Hemochrom-apparatuur werd gebruikt.

De werkzaamheid en veiligheid van gebruik van Arganova Multidose in combinatie met GPIIb/IIIa-remmers is niet vastgesteld.

Lichaamsgewicht (kg)	Bij ACT 300-450 seconden Initiële dosering 25 mcg/kg/min			Bij ACT < 300 seconden Doseringsaanpassing† 30 mcg/kg/min			Bij ACT > 450 seconden Doseringsaanpassing 15 mcg/kg/min	
	Bolus (mcg)	Infusiedosis (mcg/min)	Infusiesnelheid (ml/u)	Bolus (mcg)	Infusiedosis (mcg/min)	Infusiesnelheid (ml/u)	Infusiedosis (mcg/min)	Infusiesnelheid (ml/u)
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

NB: Arganova Multidose-concentraat wordt voorafgaand aan gebruik verdund tot 1 mg/ml = 1000 microgram (mcg)/ml

† Er dient een extra i.v. bolus van 150 mcg/kg te worden toegediend als de ACT korter dan 300 seconden is.

Er is geen specifieke doseringsinformatie beschikbaar voor patiënten met een leverfunctiestoornis die PCI ondergaan. Daarom wordt het gebruik van Arganova Multidose niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met een leverfunctiestoornis die PCI moeten ondergaan.

Aanbevelingen voor gebruik bij patiënten bij wie overstappen op orale antistollingsmiddelen is gepland

Om met cumarine samenhangende microvasculaire trombose en veneus gangreen van de ledematen te voorkomen moet het gebruik van orale anticoagulantia (van het cumarinetype) worden uitgesteld totdat de trombocytopenie aanzienlijk is afgenomen (bijv. bloedplaatjes > 100 x 10<sup>9</sup>/l). De beoogde onderhoudsdosering moet zonder oplaaddosis worden gestart.

<b><i>PT-test volgens Quick</i></b>	<b><i>PT-test volgens Owren</i></b>
<p><i>Bij een PT-test volgens Quick moeten de volgende aanbevelingen worden opgevolgd:</i></p> <p><i>Gelijktijdige toediening van Arganova Multidose en orale anticoagulantia van het cumarinetype geeft een extra effect op de INR bij gebruik van de PT-test volgens Quick.</i></p> <p><i>De INR is zowel afhankelijk van de dosis Arganova Multidose als van de ISI (International Sensitivity Index) van de gebruikte tromboplastinereagens.</i></p> <p><i>Over het algemeen kan het gebruik van Arganova Multidose, met doses tot maximaal 2 microgram/kg/min, worden gestaakt zodra de INR bij gecombineerde therapie minimaal de 4 bereikt.</i></p>	<p><i>Bij gebruik van een PT-test volgens Owren worden de plasmamonsters voorafgaand aan analyse aanzienlijk verdund en moeten de volgende aanbevelingen worden opgevolgd:</i></p> <p><i>Uit in vitro-tests blijkt als gevolg van een dosis van ongeveer 2 microgram/kg/min geen klinisch significant effect van Arganova Multidose op de INR-waarde bij een normale plasmaconcentratie. Bij hogere concentraties Arganova Multidose kunnen de INR-waarden echter wel stijgen.</i></p> <p><i>De doelwaarde voor de INR bij gelijktijdige therapie moet dezelfde zijn als wordt aanbevolen voor alleen de orale anticoagulans, dat wil zeggen 2-3.</i></p>

Voor zowel de PT-test volgens Quick als die volgens Owren;

Gedurende minimaal 5 dagen wordt gelijktijdige behandeling met Arganova Multidose en orale anticoagulantia (van het cumarinetype) aanbevolen. Bij gelijktijdige toediening van Arganova Multidose en orale anticoagulantia moet de INR dagelijks worden bepaald. De doelwaarde voor de INR moet gedurende minimaal 2 dagen binnen het therapeutisch bereik voor gelijktijdige behandeling van het gebruikte type test liggen (zie hierboven) voordat het gebruik van Arganova Multidose wordt gestaakt.

De INR-meting moet 4-6 uur na het staken van de behandeling met Arganova Multidose worden herhaald. Als de herhaalde INR lager is dan het gewenste therapeutisch bereik, dan moet de infusie van Arganova Multidose worden hervat en moet de procedure dagelijks worden herhaald totdat het gewenste therapeutische bereik bij alleen orale anticoagulantia is bereikt.

Voor doses van meer dan 2 microgram/kg/min is de verhouding tussen de INR bij gebruik van uitsluitend orale anticoagulantia en de INR bij gebruik van orale anticoagulantia met daarbij Arganova Multidose minder voorspelbaar. Met dergelijke hogere doses moet de dosis Arganova Multidose tijdelijk worden verlaagd tot 2 microgram/kg/min zodat de INR bij gebruik van uitsluitend orale anticoagulantia beter kan worden voorspeld (zie boven). De INR moet bij gebruik van Arganova Multidose en orale anticoagulantia 4 tot 6 uur na verlaging van de dosis Arganova Multidose worden bepaald.

### **4.3 Contra-indicaties**

Arganova Multidose is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- ongecontroleerde bloeding
- overgevoeligheid voor argatroban of voor een van de hulpstoffen.
- ernstige leverfunctiestoornis.

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Arganova Multidose veroorzaakt over het algemeen een grotere bloedingsneiging. Als de hematocrietwaarde zonder aanleiding daalt, als de bloeddruk daalt of als zich een ander symptoom voordoet waar geen verklaring voor kan worden gevonden, dan moet worden overwogen of er sprake kan zijn van een bloeding.

In geval van ziekten en andere omstandigheden waarbij het risico van een bloeding verhoogd is, moet Arganova Multidose met uiterste zorg worden gebruikt. Hieronder vallen onder meer behandeling van ernstige hypertensie; diabetische retinopathie; direct na een lumbale punctie; spinale anesthesie; een grote operatie, met name van de hersenen, het ruggenmerg of de ogen; bij hematologische aandoeningen die samenhangen met een verhoogde bloedingsneiging, zoals congenitale of verworven stollingsstoornissen, en bij maag-darmlaesies zoals ulceraties.

*Parenterale anticoagulantia:* Vóór toediening van Arganova Multidose moet het gebruik van alle parenterale anticoagulantia worden gestaakt. Als met Arganova Multidose moet worden begonnen na staken van de heparinetherapie, dan moet er voldoende tussentijd zijn om het effect van heparine op de aPTT te laten dalen voordat met de behandeling met Arganova Multidose wordt gestart (ongeveer 1-2 uur).

*Leverstoornis:* Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Arganova Multidose aan patiënten met een leverziekte. Daarom moet met een lagere dosis worden gestart en moet zorgvuldig worden getitreerd totdat het gewenste antistollingsniveau is bereikt (zie rubriek 4.2). Na staken van de infusie met Arganova Multidose bij een patiënt met een leverfunctiestoornis kan een volledige omkering van het antistollingseffect langer dan 4 uur duren doordat de klaring van argatroban langzamer geschiedt.

*Laboratoriumtests:* Voor het bewaken van de infusie worden aPTT-bepalingen geadviseerd. Hoewel andere plasmastollingstests waaronder protrombinetijd (PT, bijvoorbeeld uitgedrukt als de INR (International Normalized Ratio)), de geactiveerde stollingstijd (ACT) en de trombinetijd (TT) door Arganova Multidose worden beïnvloed is het therapeutisch bereik van deze tests niet vastgesteld (met uitzondering van ACT). De concentraties argatroban in plasma correleren ook goed met de antistollingseffecten. Het gelijktijdig gebruik van Arganova Multidose en orale anticoagulantia van het coumarinetype kan resulteren in een verlenging van de PT (INR) die verder gaat dan bij gebruik van uitsluitend orale anticoagulantia. Raadpleeg rubriek 4.2 voor andere manieren om het gelijktijdig gebruik van Arganova Multidose en orale anticoagulantia te bewaken.

Dit geneesmiddel bevat ethanol. De maximale dagelijkse aanbevolen dosis (10 microgram/kg/min) van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 57,6 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 9,6 mg/100ml. Aangezien dit middel meestal over een periode van meerdere uur wordt toegediend, zal het effect van alcohol minder zijn.



Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Er is geen specifiek antidotum voor Arganova Multidose beschikbaar.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Door gelijktijdig gebruik met trombocytenuitstroomremmers, trombolitica en andere anticoagulantia kan het bloedingsrisico toenemen.

*Orale anticoagulantia:* Er is geen farmacokinetische geneesmiddeleninteractie aangetoond tussen Arganova Multidose en warfarine (enkelvoudige orale dosis van 7,5 mg). Echter, het gelijktijdig gebruik van Arganova Multidose en warfarine (een initiële dosis van 5-7,5 mg gevolgd door 2,5-6 mg/dag oraal gedurende 6-10 dagen) resulteert in een stijging van de INR (International Normalized Ratio). Raadpleeg rubriek 4.2 voor aanbevelingen voor het overstappen van Arganova Multidose op orale anticoagulantia.

*Trombolitica, trombocytenuitstroomremmers en andere middelen:* De veiligheid en werkzaamheid van Arganova Multidose in combinatie met deze middelen is niet vastgesteld.

Het risico van interactie met argatroban is niet beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig voor de eerste keer met andere geneesmiddelen wordt begonnen.

Omdat Arganova Multidose ethanol bevat kan een mogelijke interactie met disulfiram en metronidazol niet worden uitgesloten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Arganova Multidose bij zwangere vrouwen. Het effect van argatroban op de voortplanting is in dierexperimenteel onderzoek niet volledig onderzocht omdat om technische redenen slechts in beperkte mate systemische blootstelling heeft plaatsgevonden (zie rubriek 5.3 voor de resultaten van dierproeven). Door het verhoogde bloedingsrisico dat bij het gebruik van Arganova Multidose ontstaat, kan bij behandeling tijdens zwangerschap een risico ontstaan. Arganova Multidose bevat ethanol. Een patiënt met een gewicht van 70 kg die de maximale dagelijkse aanbevolen dosis krijgt (10µg/kg/min), ontvangt ongeveer 4 g ethanol per dag. Arganova Multidose dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

##### *Borstvoeding*

Het is onbekend of argatroban/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij dieronderzoek met behulp van radio-actief gemerkt argatroban is aangetoond dat de radioactiviteit in moedermelk hogere waarden bereikt dan in het maternale bloed. Een beslissing moet worden genomen over het al dan niet staken van de borstvoeding of het staken/niet gebruiken van behandeling met Novastan, rekening houdend met het profijt van borstvoeding voor het kind en het profijt van behandeling voor de vrouw.

### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van Novastan op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

In theorie kan de aanwezigheid van ethanol in de samenstelling (1 g per injectieflacon) de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Het is echter onwaarschijnlijk dat dit klinisch relevant is bij patiënten die Arganova Multidose ontvangen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De belangrijkste bijwerkingen zijn complicaties door bloedingen, wat gezien de farmacologische eigenschappen kan worden verwacht. In klinisch onderzoek bij patiënten met door heparine geïnduceerde trombocytopenie type II bij wie antistolling werd bereikt met behulp van Arganova Multidose was de incidentie van grote bloedingen 31/568 (5,5%) en van kleine bloedingen 221/568 (38,9%). De incidentie van grote bloedingen was bijna drie maal zo hoog bij die patiënten bij wie de aPTT-waarde meer dan drie maal zo hoog was als de uitgangswaarde dan bij degenen bij wie de aPTT binnen het therapeutisch bereik lag. De dosering Arganova Multidose moet worden aangepast zodat een doelwaarde voor aPTT wordt bereikt van 1,5-3,0 x uitgangswaarde en die niet hoger is dan 100 seconden (zie rubriek 4.2).

Hieronder is de incidentie van bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek weergegeven (568 patiënten met door heparine geïnduceerde trombocytopenie type II), waarbij ervan wordt uitgegaan dat er mogelijk een relatie bestaat met Arganova Multidose.

<b>Orgaanstelsel</b>	<b>Vaak (≥1/100, ≤1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1000, ≤1/100)</b>	<b>Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Infectie, urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Coagulopathie, trombocytopenie, leukopenie	Hersenbloeding
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia, hypoglykemie, hyponatriëmie	
Psychische stoornissen		Toestand van verwarring	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, syncope, cerebrovasculair accident, hypotonie, spraakstoornis	
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornis	
Evenwichtsorgaan en oor-aandoeningen		Doofheid	

<b>Orgaanstelsel</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>\leq 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1000</math>, <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Hartaandoeningen		Atriumfibrillatie, tachycardie, hartstilstand, myocardinfarct, supraventriculaire aritmie, pericardeffusie, ventriculaire tachycardie, hypertensie, hypotensie,	
Bloedvataandoeningen	Diepe veneuze trombose, hemorragie	trombose, flebitis, tromboflebitis, oppervlakkige tromboflebitis van het been, shock, perifere ischemie, perifere embolie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hypoxie, longembolie, dyspneu, longbloeding, pleura-effusie, de hik	
Maagdarmsstelselaandoe- ningen	Misselijkheid	Overgeven, constipatie, diarree, gastritis, maag- darmbloeding, melaena, dysfagie, tongaandoeningen	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie, hyperbilirubinemie, leverfalen, hepatomegalie, geelzucht	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Purpura	Uitslag, toegenomen transpiratie, dermatitis bullosa, alopecia, huidaandoening, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte, myalgie	
Nier- en urine-wegaandoeningen		Hematurie, nierinsufficiëntie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, pijn, vermoeidheid, reactie op de toedieningsplaats, reactie op de injectieplaats, perifeer oedeem	
Onderzoeken		Verlaagde protrombinecomplex spiegel, verlaagde stollingsfactor, verlengde stollingstijd, verhoogde	

<b>Orgaanstelsel</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>\leq 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1000</math>, <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
		aspartaataminotransferase, verhoogde alanine- aminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in bloed, verhoogde lactaatdehydrogenase in bloed	
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties		Wondafscheiding	

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

Een te sterke antistolling, met of zonder bloeding, kan door het staken van de toediening van Arganova Multidose of door het verlagen van de infusiesnelheid worden gereguleerd. Bij klinisch onderzoek keerden de antistollingsparameters gewoonlijk binnen 2 tot 4 uur na het staken van de toediening van Arganova Multidose terug naar de uitgangssituatie. De omkering van het antistollingseffect kan bij patiënten met een leverstoornis langer duren.

Er is geen specifiek antidotum voor Arganova Multidose beschikbaar. Bij het optreden van een levensbedreigende bloeding en wanneer excessieve plasmawaarden van argatroban worden vermoed, dan moet het gebruik van Arganova Multidose onmiddellijk worden gestaakt en moeten een aPTT en andere stollingstests worden verricht. De patiënt moet met symptomatische en ondersteunende therapie worden behandeld.

De letale enkelvoudige intraveneuze doses argatroban voor muizen, ratten, konijnen en honden waren respectievelijk 200, 124, 150 en 200 mg/kg. De symptomen van acute toxiciteit waren verlies van de oprichtreflex, tremoren, klonische trekkingen, verlamming van de achterste ledematen en coma.

Elke injectieflacon bevat 1 g ethanol.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotica, directe trombineremmers.

ATC-code: B01AE03.

Argatroban, een synthetisch L-argininederivaat, is een directe trombineremmer (het moleculair gewicht van argatroban-monohydraat is 526,65) die zich reversibel aan trombine bindt. Argatroban oefent zijn antistollende werking onafhankelijk van antitrombine III uit en remt de fibrinevorming, de activatie van stollingsfactoren V, VIII en XIII, de activatie van proteïne C en de bloedplaatjesaggregatie.

Argatroban is zeer selectief voor trombine, de waarden van de inhibitieconstante ( $K_i$ ) varieerden in *in vitro*-onderzoek met synthetische tripeptiden van 5 tot 39 nM.

Argatroban is in staat tot het remmen van de werking van zowel vrije als stolselgebonden trombine. Er vindt geen interactie plaats met door heparine geïnduceerde antistoffen. Er waren geen aanwijzingen voor de vorming van antistoffen tegen argatroban bij patiënten die meerdere doses argatroban ontvingen.

De bewijzen voor de werkzaamheid van argatroban bij heparine-geïnduceerde trombocytopenie type II zijn afgeleid van gegevens uit twee onderzoeken waarbij in totaal 568 volwassen patiënten met argatroban werden behandeld. De gemiddelde behandelingsduur was in deze klinische onderzoeken 6 dagen met een maximum van 14 dagen. In de eerste prospectieve trial werd een verbetering in het samengestelde resultaat na 37 dagen (minder overlijden, amputatie, nieuwe trombose) waargenomen in de argatroban-groep ten opzichte van de historische controlegroepen ( $n=46$ ). De reductie van de incidentie van het primaire eindpunt was consistent in de subgroepen patiënten met door heparine geïnduceerde trombocytopenie type II zonder trombo-embolische complicaties (25,6% vs. 38,8%,  $p=0,014$  volgens categorische analyse;  $p=0,007$  volgens tijd-tot-voorval-analyse) en met patiënten met door heparine geïnduceerde trombocytopenie type II met trombo-embolische complicaties (43,8% vs. 56,5%,  $p=0,131$  volgens categorische analyse;  $p=0,018$  volgens tijd-tot-voorval-analyse).

De onderzoeken waren niet statistisch onderbouwd voor individuele eindpunten. Echter, in het eerste prospectieve onderzoek was de reductie van de incidentie van individuele eindpunten voor patiënten met HIT Type II met en zonder trombo-embolische complicaties respectievelijk als volgt: mortaliteit (16,9 vs. 21,8 %, *n.s.*) en (18,1 vs. 28,3 %, *n.s.*), amputatie (1,9 vs. 2,0 %, *n.s.*) en (11,1 vs. 8,7 %, *n.s.*), nieuwe trombosen (6,9 vs. 15,0 %,  $p=0,027$ ) en (14,6 vs. 19,6 %, *n.s.*).

In het tweede follow-up-onderzoek werden vergelijkbare resultaten waargenomen.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Arganova Multidose is bij patiënten jonger dan 18 jaar niet vastgesteld. Er zijn echter beperkte resultaten beschikbaar uit een prospectief klinisch onderzoek dat in de VS werd verricht bij 18 ernstig zieke

kinderen met (verdenking op) HIT Type II waarvoor een alternatief voor heparine als anticoagulans beschikbaar is.

Het leeftijdsbereik van de patiënten die aan dit onderzoek deelnamen was: jonger dan zes maanden (8 patiënten), zes maanden tot minder dan 8 jaar (6 patiënten) en 8 tot 16 jaar (4 patiënten). Alle patiënten hadden een ernstige onderliggende aandoening en gebruikten tegelijkertijd meerdere andere geneesmiddelen.

Dertien patiënten ontvingen uitsluitend argatroban als continue infusie (geen bolusdosis). Bij de meerderheid van deze 13 patiënten werd de dosering geïnitieerd met 1 microgram/kg/min voor het bereiken van een aPTT van 1,5 tot 3,0 maal de uitgangswaarde (niet meer dan 100 seconden). Bij de meeste patiënten waren meerdere dosisaanpassingen noodzakelijk om de antistollingsparameters binnen het gewenste bereik te houden.

Tijdens de 30 dagen durende onderzoeksperiode traden bij twee patiënten tijdens toediening van argatroban trombotische voorvallen op en bij drie andere patiënten na staken van argatroban. Bij twee patiënten traden grote bloedingen op; één patiënt maakte na 4 dagen therapie met argatroban een intracraniale bloeding door bij sepsis en trombocytopenie. Een andere patiënt voltooide 14 dagen behandeling, maar maakte tijdens gebruik van argatroban een intracraniale bloeding door na het voltooien van de behandelingsperiode van het onderzoek.

Omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt een initiële continue infusiesnelheid van 0,75 microgram/kg/min voorgesteld bij ernstig zieke kinderen met een normale leverfunctie. Bij ernstig zieke kinderen met een leverfunctiestoornis wordt een gereduceerde aanvangsdosis van 0,2 microgram/kg/min voorgesteld (zie rubriek 5.2). De dosis moet worden aangepast voor het bereiken van een doelwaarde voor aPTT van 1,5 tot 3 maal de uitgangswaarde, maar mag niet meer zijn dan 100 seconden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

Steady-state-waarden van zowel argatroban als het antistollingseffect worden gewoonlijk binnen 1-3 uur bereikt en worden gehandhaafd totdat de infusie wordt stopgezet of de dosis wordt aangepast. De steady-state plasmaconcentraties van argatroban stijgen proportioneel met de dosis (bij infusiedoses tot maximaal 40 microgram/kg/min bij gezonde proefpersonen) en zijn goed gecorreleerd met de steady-state antistollingseffecten. Bij gezonde vrijwilligers en hartpatiënten veroorzaakt argatroban, op een dosisafhankelijke wijze, bij infusiedoses tot maximaal 40 microgram/kg/min een stijging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), de geactiveerde stollingstijd (ACT), de INR (International Normalized Ratio) en de trombinetijd (TT).

### **Distributie**

Argatroban verspreidt zich voornamelijk in het extracellulaire vocht. Het distributievolume ( $V_d\beta$ ) was  $391 \pm 155$  ml/kg (mean  $\pm$  SD). Argatroban wordt voor 54% aan humaan serumewit gebonden, waarbij de binding aan albumine en  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne respectievelijk 20% en 34% is.

**Biotransformatie** Het metabolisme van argatroban is nog niet volledig bekend. De geïdentificeerde metaboliëten (M-1, M-2 en M-3) worden door hydroxylatie en aromatisatie van de 3-methyltetrahydroquinoline-ring in de lever gevormd. De vorming van de metaboliëten wordt in vitro gekatalyseerd door cytochroom P450-enzymen CYP3A4/5, maar dit is niet de belangrijkste route voor de in vivo-eliminatie. De primaire metaboliët (M1) oefent een 40 maal zwakker antitrombine-effect uit dan argatroban. De metaboliëten M-1, M-2 en M-3 werden in urine aangetroffen, en M-1 werd in plasma en feces aangetroffen.

Er vindt geen interconversie van de 21-(R) en 21-(S) diastereo-isomeren plaats. The ratio diastereo-isomeren wordt niet door het metabolisme of door een leverstoornis gewijzigd, en blijft constant op 65:35 ( $\pm 2\%$ ).

**Eliminatie** Bij beëindiging van de infusie neemt de concentratie argatroban snel af. De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd (gemiddelde  $\pm$  SD) is  $52 \pm 16$  min. De klaring (gemiddelde  $\pm$  SD) was  $5,2 \pm 1,3$  ml/kg/min.

Argatroban wordt voornamelijk via feces uitgescheiden, vermoedelijk door galsecretie. Na intraveneuze infusie van  $^{14}\text{C}$ -radio-actief gemerkt argatroban werd  $21,8 \pm 5,8\%$  van de dosis uitgescheiden in urine en  $65,4 \pm 7,1\%$  in feces.

### **Bijzondere populaties**

*Ouderen:* de klaring is ongeveer 15% lager dan bij jongere mensen. Er is geen leeftijdsgerelateerde dosisaanpassing noodzakelijk.

*Nierfunctiestoornis:* in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 80$  ml/min) met een terminale halfwaardetijd van  $47 \pm 22$  min werd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring  $\leq 29$  ml/min) slechts een geringe verlenging van deze waarde waargenomen ( $65 \pm 35$  min). Er is met betrekking tot de nierfunctie geen aanpassing van de initiële dosering noodzakelijk.

*Leverfunctiestoornis:* bij patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-score 7 tot 11) was de klaring 26% van die van gezonde vrijwilligers. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis is een initiële dosisaanpassing nodig. Arganova Multidose is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

*Pediatriëche patiënten:* de klaring van argatroban is bij ernstig zieke kinderen verminderd. Op basis van farmacokinetische modellering van de populatie was de klaring bij kinderen ( $0,17$  l/uur/kg) 50% lager in vergelijking bij die van gezonde volwassenen ( $0,31$  l/u/kg). De farmacokinetische gegevens van de populatie duiden er ook op dat de infusiesnelheid moet worden aangepast aan het lichaamsgewicht.

*Andere bijzondere populaties:* Op basis van de farmacokinetische modellering van de populatie hadden patiënten met een verhoogde bilirubinewaarde (secundair aan cardiale complicaties of leverfunctiestoornis), gemiddeld een 80% lagere klaring ( $0,03$  l/u/kg) in vergelijking met kinderen met normale bilirubinewarden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit. Tijdens toxiciteitsonderzoek met continue intraveneuze infusie en reproductietoxiciteitsonderzoek met behulp van dagelijkse intraveneuze bolusinjecties werd slechts een beperkte systemische blootstelling aan argatroban bereikt (2 maal de blootstelling die bij mensen wordt waargenomen). Hoewel uit deze onderzoeken geen speciaal risico voor de mens naar voren komt, is de waarde ervan beperkt doordat slechts een lage systemische blootstelling kon worden gerealiseerd.

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E 420i)

watervrij ethanol

water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve die welke in rubriek 6.6 zijn vermeld.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende infectieflacon

4 jaar (zie rubriek 6.4)

#### Na openen en voor verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is gedurende 28 dagen zowel bij +25 °C als bij 2 tot 8 °C aangetoond nadat de flacon meerdere malen met een naald is ingestoken waarbij er wat van het product is opgetrokken.

#### Na verdunning

Verdunde oplossing: de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 14 dagen bij 25 °C en bij 2 tot 8 °C in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie, glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie of natriumlactaat voor intraveneuze infusie is aangetoond (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de duur van bewaren en de bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning (enz.) in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.



## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

### *Injectieflacon vóór opening*

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking om te beschermen tegen licht. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

### *Injectieflacon na de eerste opening*

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking om te beschermen tegen licht.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren

### *Na verdunning*

Verdunde oplossingen mogen niet aan direct zonlicht worden blootgesteld.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Helder glazen 5 ml-injectieflacon type I afgesloten met een met fluoropolymeer gecoate chloorbutylrubberen stop en een aluminium dop met een polypropyleen “flip-off” kapje. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

De injectieflacons worden geleverd in kartonnen dozen van 1 en 6 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies

Arganova Multidose moet in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie, glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie of natriumlactaat voor intraveneuze infusie worden verdund tot een uiteindelijke concentratie van 1 mg/ml. Als de oplossing troebel is, of als er een onoplosbaar precipitaat wordt waargenomen, dan moet de injectieflacon worden weggegooid.

Nadat meerdere malen een naald is ingestoken en product is opgetrokken behouden de injectieflacons bij een temperatuur van 25 °C en bij 2 tot 8 °C tot aan maximaal 28 dagen microbiologische, chemische en fysieke stabiliteit. Andere bewaartijden en -voorwaarden zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Het 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet 100 maal worden verdund door het te mengen met oplosmiddel. Gebruik voor een startinfuussnelheid van 0,5 microgram/kg/min, 50 mg (0,5 ml) concentraat voor oplossing voor infusie per 50 ml oplosmiddel.

De samengestelde oplossing moet worden vermengd door gedurende 1 minuut de zak of fles herhaaldelijk om te keren. De verdunde oplossing moet helder en zo goed als vrij van zichtbare deeltjes zijn. Bij de bereiding kan de oplossing gedurende korte tijd nevelig zijn door de vorming van microprecipitaten die bij het vermengen snel oplossen. De pH van de volgens de aanbevelingen bereide intraveneuze oplossing is 3,2 - 7,5.

Meermalig gebruik van Arganova Multidose is van toepassing op het 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in de originele verpakking. De verdunde

vloeistof moet onmiddellijk worden gebruikt. Niet gebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Lichtafwerende maatregelen zoals bescherming met folie voor infusielijnen zijn niet noodzakelijk. Na de gesimuleerde levering van de oplossing door een infusielijn is geen significante daling in de potentie waargenomen.

Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal moet overeenkomstig de lokale voorschriften worden verwijderd.

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Schiessstraße 47, 40549 Düsseldorf, Duitsland.

**8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 107000

**9 DATUM VAN GOEDKEURING /VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2011

Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.3: 19 juli 2023