

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novastan 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 100 mg argatrobaanimonohydraattia.

Yksi injektiopullo, jossa on 2,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 250 mg argatrobaanimonohydraattia. Lopullinen pitoisuus, kun lääke on laimennettu ohjeiden mukaan, on 1 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Apuaineet: 1 ml liuosta sisältää 400 mg etanolia (50 % (V/V)), ja 300 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaaleankeltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antikoagulaatio aikuisilla potilailla, joilla on hepariinin aiheuttama tyypin II trombosytopenia (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) ja jotka tarvitsevat parenteraalista antitromboottista hoitoa.

Diagnoosi on vahvistettava tekemällä HIPAA-testi (heparin induced platelet activation assay) tai vastaava. Diagnoosin vahvistaminen ei kuitenkaan saa viivästyttää hoidon aloitusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Pediatriset potilaat

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuositusta ei voida antaa.

Alkuannos

Novastan-hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hyytymishäiriöistä.

Aikuisilla tyypin II HIT-potilailla, jotka eivät sairasta maksan vajaatoimintaa, alkuannos on 2 mikrogrammaa/kg/min jatkuvana infuusiona (ks. Antotapa). Ennen Novastan-valmisteen antamista hepariinihoito on keskeytettävä ja on määritettävä aPTT-alkuarvo.

Yleiset suositukset

Seuranta:

Yleensä Novastan-hoitoa seurataan aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan (aPTT) perusteella.

Antikoagulanttivaikutuksia mittaavien testien (kuten aPTT) tulokset saavuttavat vakaan tilan yleensä 1–3 tunnin kuluessa Novastan-hoidon aloittamisesta.

Vakaan tilan aPTT-arvon tavoitealue on 1,5–3,0 kertaa alkuarvo mutta korkeintaan 100 sekuntia.

Annoksen sovittaminen voi olla tarpeen aPTT:n tavoitearvon saavuttamiseksi (ks. Annoksen sovittaminen).

aPTT on tarkistettava kahden tunnin kuluttua infuusion aloittamisesta, jotta pystyttäisiin varmistamaan, että se on halutulla hoitoalueella. Sen jälkeen aPTT-arvoja on seurattava vähintään kerran päivässä.

Annoksen sovittaminen:

Ensimmäisen Novastan-annoksen jälkeen annosta voidaan sovittaa kliinisen tilan mukaan, kunnes vakaan tilan aPTT on halutulla hoitoalueella (1,5–3,0 kertaa alkuarvo mutta korkeintaan 100 sekuntia). Jos aPTT on haluttua suurempi (yli 3 kertaa alkuarvo tai yli 100 sekuntia), infuusio on keskeytettävä, kunnes aPTT-arvo on halutulla alueella eli 1,5–3 kertaa alkuarvo (yleensä 2 tunnin kuluessa infuusion keskeyttämisestä), ja aloitettava uudelleen puolet pienemmällä nopeudella. aPTT-arvo on tarkistettava uudelleen 2 tunnin kuluttua.

Suurin suositeltu annos on 10 mikrogrammaa/kg/min. Hoitoa ei suositella jatkettavaksi kuin korkeintaan 14 vuorokautta, joskin pidempiaikaisesta annostelusta on jonkin verran kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1).

Normaaliannostus			Kriittisesti sairaat /maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat	
Infuusion aloitusnopeus 2 mikrog/kg/min			Infuusion aloitusnopeus 0,5 mikrog/kg/min.	
aPTT (s)	Infuusionopeuden muutos	Seuraava aPTT	Infuusionopeuden muutos	Seuraava aPTT
< 1,5 kertaa lähtöarvo	Suurena 0,5 mikrog/kg/min.	2 tuntia	Suurena 0,1 mikrog/kg/min.	4 tuntia
1,5–3,0 kertaa lähtöarvo (ei yli 100 s)	Ei muutosta	2 tuntia; sen jälkeen kun 2 peräkkäistä aPTT-arvoa on kohdealueella; tarkista vähintään kerran vuorokaudessa	Ei muutosta	4 tuntia; sen jälkeen kun 2 peräkkäistä aPTT-arvoa on kohdealueella; tarkista vähintään kerran vuorokaudessa
> 3,0 kertaa lähtöarvo tai > 100 s	Keskeytä infuusio, kunnes aPTT on 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo; aloita uudelleen infuusionopeudella, joka on puolet edellisestä	2 tuntia	Keskeytä infuusio, kunnes aPTT on 1,5–3,0 kertaa lähtöarvo; aloita uudelleen infuusionopeudella, joka on puolet edellisestä	4 tuntia

Antotapa

Novastan on konsentraattia (250 mg / 2,5 ml), joka täytyy laimentaa 100-kertaiseksi ennen kuin se annetaan infuusiona, jonka lopullinen pitoisuus on 1 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Seuraavassa taulukossa on tavalliset infuusionopeudet käytettäessä hoidon alkuun suositeltua annosta 2 mikrogrammaa/kg/min (lopullinen pitoisuus 1 mg/ml). Taulukossa on myös ilmoitettu tavalliset infuusionopeudet kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B), sydänleikkauksen jälkeen ja kriittisesti sairailta potilailla, jolloin infuusion aloitusnopeus on 0,5 mikrogrammaa/kg/min.

Paino (kg)	Infuusionopeus (ml/h)	
	2 mikrog/kg/min	0,5 mikrog/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

Lisätietoa erityisryhmistä:

Iäkkäät potilaat

Tavallisesti aikuisille suositellut alkuannokset sopivat myös iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Saatavana on vähän tietoa prospektiivisesta kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 18 lasta (vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin) sekä julkaistuja tietoja. Novastan-valmisteele ei ole tässä potilasryhmässä selvästi vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta eikä tehokasta aPTT-arvojen eikä aktivoidun hyttymisajan. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuositusta ei voida antaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tavalliset suositellut alkuannokset sopivat myös munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohta 5.2).

Novastan-valmisteen käytöstä hemodialyysipotilailla on vähän tietoa. Sen perusteella hoito voidaan aloittaa antamalla ensin bolusannos (250 mikrogrammaa/kg) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min. Infuusio lopetetaan tunti ennen toimenpiteen päättymistä. ACT-arvojen tavoitealue on 170–230 sekuntia (Haemotec-laitteella mitattuna).

Jos potilas saa jo ennestään Novastan-hoitoa, bolusannosta ei tarvita.

Hemodialyysiin ja jatkuvaan laskimo-laskimohemofiltratioon käytettävien high flux -kalvojen aiheuttama Novastan-annoksen puhdistuma oli kliinisesti merkityksetön.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville suositellaan aloitusannokseksi 0,5 mikrogrammaa/kg/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). aPTT-arvoja on seurattava tarkasti, ja annos on sovitettava kliinisen tarpeen mukaan. Novastan on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Tyypin II HIT-potilaat sydänleikkauksen jälkeen ja kriittisesti sairaat potilaat

Novastan-valmisteen käytöstä tyypin II HIT-potilailla sydänleikkauksen jälkeen ja kriittisesti sairailta potilailla / teho-osastolla hoidettavilla potilailla, joilla on (monen) elinjärjestelmän häiriö, on saatavana vähän tietoa. Sen perusteella hoito voidaan aloittaa infuusionopeudella 0,5 mikrogrammaa/kg/min (enintään 10 mikrogrammaa/kg/min) ja sovitaa tavoitteena olevan aPTT-alueen mukaan, joka on 1,5–3,0 kertaa alkuarvo (enintään 100 sekuntia).

Kriittisesti sairaille ja teho-osaston potilaille, joilla on (monen) elinjärjestelmän häiriö (SOFA-II- tai APACHE-II-pistemäärän tai muun vastaavan pistemäärän perusteella), suositellaan tavallista pienempää ylläpitoannosta.

Potilaan kliininen tila ja erityisesti maksan toiminnan akuutit muutokset on otettava huomioon, ja infuusionopeus on säädettävä huolellisesti niin, että aPTT-arvot säilyvät halutulla alueella.

Seurantatiheyttä suositellaan lisättäväksi, jotta aPTT-arvot saataisiin varmasti tavoitealueelle ja ne pysyisivät siellä.

Tyypin II HIT-potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (percutaneous coronary intervention, PCI)

Novastan-valmisteen käytöstä tyypin II HIT-potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on vähän tietoa. Sen perusteella, jos muuta vaihtoehtoa ei ole, hoito voidaan aloittaa antamalla ensin bolusannoksena 350 mikrogrammaa/kg 3–5 minuutin kuluessa ja sen jälkeen infuusiona 25 mikrogrammaa/kg/min. ACT-arvo on tarkistettava 5–10 minuutin kuluttua boluksen annostelun päättymisestä. Toimenpidettä voidaan jatkaa, jos ACT-arvo on yli 300 sekuntia. Jos ACT-arvo on alle 300 sekuntia, on annettava lisäksi boluksena 150 mikrogrammaa/kg, infuusionopeutta on lisättävä 30 mikrogrammaan/kg/min ja ACT-arvo on tarkistettava 5–10 minuuttia myöhemmin. Jos ACT-arvo on yli 450 sekuntia, infuusionopeutta on vähennettävä 15 mikrogrammaan/kg/min ja ACT-arvo on tarkistettava 5–10 minuuttia myöhemmin. Kun ACT-arvo on saatu hoitoalueelle, 300–450 sekuntiin, on jatkettava samaa infuusioannosta käyttäen toimenpiteen loppuun saakka. ACT-arvoja mitattiin sekä Haemotec- että Haemochrom-laitteella.

Novastan-valmisteen ja GPIIb/IIIa-estäjien yhdistelmän tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole vahvistettu.

Paino (kg)	Jos ACT 300 - 450 sekuntia, aloitusannos 25 µg/kg/min			Jos ACT < 300 sekuntia, annoksen sovitus † 30 µg/kg/min			Jos ACT > 450 sekuntia, annoksen sovitus 15 µg/kg/min	
	Bolus-annos (µg)	Infuusio-annos (µg/min)	Infuusio-nopeus (ml/h)	Bolus-annos (µg)	Infuusio-annos (µg/min)	Infuusio-nopeus (ml/h)	Infuusio-annos (µg/min)	Infuusio-nopeus (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

HUOM.: Novastan-konsentraatti laimennetaan ennen käyttöä pitoisuuteen 1 mg/ml = 1000 mikrogrammaa (mikrog)/ml

† Jos ACT < 300 sekuntia, on annettava lisäksi laskimoon boluksena 150 mikrog/kg.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joille tehdään PCI, ei ole saatavana erityisiä annostusohjeita. Siksi Novastan-valmistetta ei suositella PCI-toimenpidettä tarvitsevien maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon.

Suosituksset valmisteen käyttöön, kun potilaan hoidossa on tarkoitus siirtyä oraalisiin antikoagulantteihin

Kumariinin käyttöön liittyvän mikrovaskulaarisen tromboosin ja laskimoperäisen raajakuolion välttämiseksi oraalisiin (kumariinin tyypisiin) antikoagulantteihin on syytä siirtyä vasta, kun trombositopenia on selvästi korjautunut (esim. trombosyyttiarvo > 100 x 10⁹/l). Suunniteltu ylläpitoannostus on aloitettava ilman latausannosta.

Protrombiiniajan määrittäminen Quick-menetelmällä	Protrombiiniajan määrittäminen Owren-menetelmällä
<p>Quick-tyyppisessä protrombiiniajan (PT) määrittämisessä on otettava huomioon seuraavat suositukset:</p> <p>Novastan-valmisteella ja sen kanssa samaan aikaan käytettävillä kumariinityypisillä oraalilla antikoagulanteilla on additiivinen vaikutus Quick-tyyppisessä PT-määrittämisessä saataviin INR-arvoihin.</p> <p>INR riippuu sekä Novastan-annoksesta että käytettävän tromboplastiiniagenssin kansainvälisestä herkkyysindeksistä (International Sensitivity Index, ISI).</p> <p>Yleensä käytettäessä enintään 2 mikrogramman/kg/min annoksia Novastan-hoito voidaan keskeyttää, kun INR nousee yhdistelmähoidossa vähintään neljään.</p>	<p>Käytettäessä Owren-tyyppistä PT-määrittäystä plasmanäytteitä laimennetaan huomattavasti ennen analysointia ja on otettava huomioon seuraavat suositukset:</p> <p><i>In vitro</i> -testien mukaan Novastan ei vaikuta kliinisesti merkittävästi INR-arvoon silloin kun plasmapitoisuus on sillä tasolla, jolla se tyypillisesti on, kun käytettävä annos on noin 2 mikrogrammaa/kg/min. Suuremmat Novastan-pitoisuudet saattavat kuitenkin suurentaa INR-arvoja.</p> <p>Yhdistelmähoidossa INR:n tavoitearvo on sama kuin käytettäessä pelkkää oraalista antikoagulanttihoitoa eli 2–3.</p>

Koskee sekä Quick- että Owren-tyyppistä PT-määrittäystä;

Yhdistelmähoitoa Novastan-valmisteella ja oraalilla (kumariinityypisillä) antikoagulanteilla suositellaan jatkettavaksi vähintään 5 vuorokautta. Yhdistelmähoidon aikana INR-arvo on mitattava päivittäin. INR-arvon on oltava käytettävän määrittäksen mukaisella yhdistelmähoidon hoitoalueella (ks. edellä) vähintään 2 päivää ennen kuin Novastan-hoito lopetetaan.

INR-määrittäminen on toistettava 4–6 tunnin kuluttua Novastan -hoidon lopettamisesta. Jos toistetuissa mittauksissa saadut INR-arvot ovat halutun hoitoalueen alapuolella, Novastan-hoito on aloitettava uudelleen, ja tämä on toistettava päivittäin, kunnes arvo saadaan pelkillä oraalilla antikoagulanteilla halutulle hoitoalueelle.

Jos annos on yli 2 mikrogrammaa/kg/min, INR-arvojen suhdetta pelkkiä oraalista antikoagulantteja ja oraalisten antikoagulanttien ja Novastan-valmisteen yhdistelmää käytettäessä on vaikeampi ennakoita. Näin suuria annoksia käytettäessä Novastan-annosta on tilapäisesti vähennettävää 2 mikrogrammaan/kg/min, jotta pystyttäisiin paremmin ennakoimaan INR-arvoa pelkkiä oraalista antikoagulantteja käytettäessä (ks. edellä). Novastan-valmistetta ja oraalista antikoagulantteja käytettäessä INR on mitattava 4–6 tunnin kuluttua Novastan-annoksen pienentämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Novastan on vasta-aiheinen,

- jos potilaalla on hallitsematon verenvuoto
- jos potilas on yliherkkä argatrobaanille tai apuaineille
- jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Novastan lisää yleistä verenvuototaipumusta. Jos hematokriittiarvo laskee selittämättömästi, verenpaine laskee tai tulee muita selittämättömiä oireita, on pohdittava, voisiko kyseessä olla verenvuoto.

Novastan-valmistetta on käytettävä erittäin varovasti, jos potilaalla on sellainen sairaus tai tilanne on muuten sellainen, että verenvuodon vaara on tavallista suurempi. Tällaisia ovat vaikean verenpainetaudin hoito, diabeettinen retinopatia, vasta tehty lannepisto, spinaalipuudutus, erityisesti aivojen, selkäytimen ja silmän suuret leikkaukset, hematologiset tilat, joihin liittyy tavallista suurempi vuototaipumus, kuten synnynnäiset ja hankinnaiset verenvuototaudit ja maha-suolikanavan leesiot, kuten haavaumat.

Parenteraaliset antikoagulantit: Kaikkien parenteraalisten antikoagulanttien käyttö on keskeyttävä ennen Novastan-valmisteen antamista. Jos Novastan-hoito aloitetaan sen jälkeen kun hepariinihoito on keskeytetty, ennen Novastan-hoidon aloittamista on odotettava riittävän pitkään (noin 1–2 tuntia), että hepariinin vaikutus aPTT-arvoon vähenee.

Maksan vajaatoiminta: Novastan-valmisteen annostelussa potilaille, joilla on jokin maksasairaus, on noudatettava varovaisuutta, annostelu on aloitettava tavallista pienemmin annoksina ja annosta on titrattava varovasti, kunnes antikoagulaatiovaikutus on halutulla tasolla (ks. kohta 4.2). Kun maksan vajaatoimintaa sairastavan Novastan-infuusio lopetetaan, antikoagulanttivaikutusten täydelliseen kumoutumiseen voi argatrobaanin tavallista pienemmän puhdistuman vuoksi kulua yli 4 tuntia.

Laboratoriotutkimukset: aPTT-määrittäjiä suositellaan infuusion seurantaan. Vaikka Novastan vaikuttaa muihin plasman hyytymistesteihin, kuten protrombiiniajan (PT, ilmaistaan esimerkiksi INR-arvona (International Normalized Ratio)), aktivoituneen hyytymisaajan (ACT) ja trombiiniajan (thrombin time, TT) määrittämiseen, testiarvojen hoitoalueita ei ole määritetty (ACT:tä lukuun ottamatta). Plasman argatrobaanipitoisuudet korreloivat myös hyvin antikoagulanttivaikutusten kanssa.

Jos Novastan-valmistetta ja oraalisia antikoagulantteja käytetään samaan aikaan, PT-aika (INR) voi olla pidempi kuin pelkkiä kumariinityyppisiä oraalisia antikoagulantteja käytettäessä. Katso kohdasta 4.2, miten muuten hoitoa voi seurata, jos samaan aikaan käytetään Novastan-valmistetta ja oraalisia antikoagulantteja.

Etanoli: Novastan sisältää etanolia. Jos 70-kiloiselle potilaalle annetaan vuorokautinen maksimiannos (10 µg/kg/min), hän saa noin 4 g etanolia vuorokaudessa.

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Jos potilaalla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, valmistetta ei saa käyttää.

Novastan-valmisteelle ei ole spesifistä vastalääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käyttö samaan aikaan verihiihtäjätoimintaa estävien lääkkeiden, trombolyyttien sekä muiden antikoagulanttien kanssa saattaa lisätä verenvuodon vaaraa.

Oraaliset antikoagulantit: Novastan -valmisteella ja varfariinilla (7,5 mg:n oraalinen kerta-annos) ei ole osoitettu olevan farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Novastan-valmisteen ja varfariinin (oraalinen alkuannos 5–7,5 mg ja sen jälkeen 2,5–6 mg/vrk oraalisesti 6–10 päivänä) samanaikainen käyttö suurentaa kuitenkin INR-arvoa (International Normalized Ratio). Katso kohdasta 4.2, miten Novastan-hoidosta tulisi siirtyä oraaliseen antikoagulanttihoitoon.

Trombolyytit, verihiihtäjätoimintaa estävät ja muut lääkkeet: Novastan-valmisteen ja trombolyyttien yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu.

Argatrobaanin yhteisvaikutusriskejä ei ole tutkittu. Muuta lääkitystä ensimmäistä kertaa aloittaessa on noudatettava varovaisuutta.

Koska Novastan sisältää etanolia, yhteisvaikutuksen mahdollisuutta metronidatsolin tai disulfiraamin kanssa ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Novastan-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Argatrobaanin vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu riittävästi eläinkokeissa, koska tekniset ongelmat ovat rajoittaneet systeemistä altistusta (kohdassa 5.3 on käsitelty eläinkokeiden tuloksia). Jos Novastan-hoitoa käytetään raskauden aikana, sen verenvuotoriskiä lisäävä vaikutus voi olla vaaraksi. Novastan sisältää etanolia. Jos 70-kiloiselle potilaalle annetaan vuorokautinen maksimiannos (10 µg/kg/min), hän saa noin 4 g etanolia vuorokaudessa. Novastan-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö argatrobaani/metaboliitit rintamaitoon. Eläinkokeet, joissa on käytetty radioaktiivisesti merkittyä argatrobaania, ovat osoittaneet, että rintamaito tulee radioaktiivisemmaksi kuin äidin veri. Päätös imetyksen mahdollisesta lopettamisesta tai Novastan-hoidosta mahdollisesti pidättäytymisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja Novastan-valmisteen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Teoriassa valmisteen sisältämä etanoli (1 g injektiopulloa kohti) voi heikentää potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita. Tällä on tuskin kuitenkaan kliinistä vaikutusta Novastan-hoitoa saaviin.

4.8 Haittavaikutukset

Kuten farmakologisten ominaisuuksien vuoksi on odotettavissakin, verenvuotokomplikaatiot ovat tärkeimpiä haittatapahtumia. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tyyppin II HIT-potilaille annettiin Novastan-antikoagulanttihoitoa, suurten verenvuotojen ilmaantuvuus oli 31/568 (5,5 %) ja pienten verenvuotojen 221/568 (38,9 %). Suurten verenvuotojen ilmaantuvuus oli lähes kolme kertaa suurempi niillä potilailla, joiden aPTT-arvo oli yli kolme kertaa alkuarvon suuruinen, kuin niillä, joiden aPTT-arvo oli hoitoalueella. Novastan-annosta on sovitettava niin, että saavutetaan tavoitteena oleva aPTT-arvo, joka on 1,5–3,0 x alkuarvo ja ei yli 100 sekuntia (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa on niiden kliinisissä tutkimuksissa (568 tyyppin II HIT-potilasta) todettujen haittavaikutusten ilmaantuvuus, jotka saattaisivat liittyä Novastan-hoitoon.

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, ≤ 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, ≤ 1/100)	Tuntematon (saatavilla olevat tiedot eivät riitä yleisyyden arviointiin)
Infektiot		Infektio, virtsatieinfektio	
Veri ja imukudos	Anemia	Koagulopatia, trombosytopenia, leukosytopenia	Aivoverenvuoto
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia, hypoglykemia, hyponatremia	

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Tuntematon (saatavilla olevat tiedot eivät riitä yleisyyden arviointiin)
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila	
Hermosto		Heitehuimaus, päänsärky, pyörtyminen, aivoverenkiertohäiriö, hypotonia, puhehäiriö	
Silmät		Näköhäiriö	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous	
Sydän		Eteisvärinä, takykardia, sydämenpysähdys, sydäninfarkti, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, perikardiaalinen effuusio, kammiotakykardia, hypertensio, hypotensio	
Verisuonisto	Syvä laskimotromboosi, verenvuoto	tromboosi, flebiitti, tromboflebiitti, säären pinnallinen tromboflebiitti, sokki, perifeerinen iskemia, perifeerinen embolia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hypoksia, keuhkoembolia, hengenahdistus, keuhkoverenvuoto, pleuraeffuusio, nikotus	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu, ummetus, ripuli, mahatulehdus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, meleena, dysfagia, kielen sairaus	
Maksa ja sappi		Poikkeava maksan toiminta, hyperbilirubinemia, maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, ikterus	
Iho ja ihonalainen kudος	Purppura	Ihottuma, lisääntynyt hikoilu, rakkulaihottuma, kaljuus, ihosairaus, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökköus, myalgia	
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria, munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pyreksia, kipu, väsymys, antopaikan reaktio, injektiokohdan reaktio, perifeerinen turvotus	
Tutkimukset		Protrombiinikompleksin väheneminen, hyyttymistekijän väheneminen,	

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)	Tuntematon (saatavilla olevat tiedot eivät riitä yleisyyden arviointiin)
		hyytymisajan piteneminen, aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, veren laktaattidehydrogenaasin lisääntyminen	
Vamma ja myrkytys ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot		Haavaerite	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Liiallista antikoagulaatiovaikutusta, liittyy siihen verenvuotoa tai ei, voidaan hallita keskeyttämällä Novastan infuusio tai hidastamalla sitä. Kliinisissä tutkimuksissa antikoagulaatioparametrit palaavat yleensä lähtötasolle 2–4 tunnin kuluttua Novastan-infuusion keskeyttämisestä. Antikoagulanttivaikutuksen kumoutuminen voi kestää maksan vajaatoimintaa sairastavilla kauemmin.

Novastan-valmisteelle ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos tulee hengenvaarallinen verenvuoto ja epäillään, että plasman argatrobaanipitoisuudet ovat liian suuret, Novastan □-hoito on heti keskeytettävä ja tehtävä aPTT-testi ja muut hyytymistestit. Potilaalle on annettava oireenmukaista ja tukihoidoa.

Kun argatrobaania annettiin kerta-annoksena laskimoon, letaaliset annokset olivat hiirellä 200, rotalla 124, kaniinilla 150 ja koiralla 200 mg/kg. Akuutin toksisen vaikutuksen aiheuttamat oireet olivat oikaisurefleksin häviäminen, vapina, klooniset kouristukset, takaraajojen halvaus ja kooma.

Jokainen injektiopullo sisältää 1 gramman etanolia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat trombiinin estäjät

ATC-koodi: B01AE03.

Argatrobaani on synteettinen L-arginiinijohdos ja suora trombiinin estäjä (argatrobaanimonohydraatin molekyylipaino 526,65), joka sitoutuu palautuvasti trombiiniin. Argatrobaanilla on antitrombiini III:sta riippumaton antikoagulanttivaikutus, ja se estää fibriniin muodostusta, hyytymistekijöiden V, VIII ja XIII aktivaatiota, proteiinin C aktivaatiota ja verihutaleiden aggregaatiota.

Argatrobaani on trombiinin suhteen erittäin selektiivinen. Synteettisillä tripeptideillä *in vitro* tehdyissä tutkimuksissa sen estovakioarvot (Ki) vaihtelivat välillä 5–39 nm.

Argatrobaani pystyy estämään sekä vapaan että hyytymiin kiinnittyneen trombiinin vaikutuksen. Sillä ei ole yhteisvaikutuksia hepariinin aiheuttamien vasta-aineiden kanssa. Useita argatrobaaniannoksia saaneilla potilailla ei todettu merkkejä argatrobaanivasta-aineiden muodostuksesta.

Tieto argatrobaanin tehokkuudesta tyyppin II HIT-potilailla perustuu kahteen tutkimukseen, jossa kaikkiaan 568 aikuispotilasta hoidettiin argatrobaanilla. Hoidon keskimääräinen kesto oli näissä kliinisissä tutkimuksissa 6 vuorokautta ja enimmäiskesto 14 vuorokautta. Prospektiivisessä tutkimuksessa argatrobaaniryhmässä todettiin historiallisiin verrokkeihin verrattuna yhdistettyjen päätetapahtumien parannus 37 päivän kohdalla (kuolema, amputaatio, uusi tromboosi) (n=46). Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus väheni saman verran niillä potilailla, joilla oli tyyppin II HIT ilman tromboembolisia komplikaatioita (25,6 % / 38,8 %, p = 0,014 kategorisessa analyysissä; p = 0,007 elinaika-analyysissä), ja niillä, joilla oli tyyppin II HIT sekä tromboembolisia komplikaatioita (43,8 % / 56,5 %, p = 0,131 kategorisessa analyysissä; p = 0,018 elinaika-analyysissä).

Tutkimuksilla ei ollut tilastollista voimaa yksittäisten päätetapahtumien osalta. Ensimmäisessä prospektiivisessä tutkimuksessa yksittäisten päätetapahtumien ilmaantuvuus kuitenkin väheni tyyppin II HIT-potilailla ilman tromboembolisia komplikaatioita seuraavasti: kuolleisuus (16,9 % / 21,8 %, ei merkitsevä), amputaatio (1,9 % / 2,0 %, ei merkitsevä), uudet tromboosit (6,9 % / 15 %, p = 0,027). Tyyppin II HIT-potilailla, joilla oli tromboembolisia komplikaatioita, se väheni seuraavasti: kuolleisuus (18,1 % / 28,3 %, ei merkitsevä), amputaatio (11,1 % / 8,7 %, ei merkitsevä), uudet tromboosit (14,6 % / 19,6 %, ei merkitsevä).

Jatkotutkimuksessa todettiin samanlaisia tuloksia

Pediatriset potilaat

Novastan-valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden hoidossa ei ole vahvistettu. Saatavilla on kuitenkin suppeat tulokset Yhdysvalloissa tehdystä prospektiivisestä, kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 18 vakavasti sairasta pediatriasta potilasta, jolla oli (epäilty) tyyppin II HIT, johon tarvittiin jotain muuta kuin hepariinia antikoagulanttihoidoksi.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikäryhmät olivat alle kuusi kuukautta (8 potilasta), kuudesta kuukaudesta alle 8 vuoteen (6 potilasta) ja 8–16 vuotta (4 potilasta). Kaikilla oli vakava perussairaus, ja kaikki saivat samaan aikaan monia muitakin lääkkeitä.

Kolmetoista potilasta sai argatrobaania vain jatkuvana infuusiona (ei bolusannosta). Suurimmalla osalla näistä 13 potilaasta annostus aloitettiin antamalla 1 mikrogramma/kg/min, jotta aPTT-arvo saataisiin 1,5–3 kertaa alkuarvon suuruiseksi (ei yli 100 sekuntia). Useimmilla potilailla annosta oli sovittava moneen kertaan, jotta antikoagulaatioparametrit saatiin pysymään halutulla alueella.

30 vuorokauden tutkimusjaksolla tromboottisia tapahtumia tuli argatrobaanin annostelun aikana kahdelle ja annostelun keskeyttämisen jälkeen vielä kolmelle potilaalle. Kahdelle potilaalle tuli suuri verenvuoto: Yhdelle, jolla oli sepsis ja trombositopenia, tuli kallonsisäinen verenvuoto 4 vuorokauden argatrobaanihoidon jälkeen. Toinen potilas sai hoitoa 14 vuorokautta, mutta hänelle tuli kallonsisäinen verenvuoto hänen saadessaan argatrobaania tutkimushoitajakson päätyttyä.

Koska tietoja on niukasti saatavana, vakavasti sairaille pediatriisille potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on suositeltu jatkuvan infuusion aloitusnopeudeksi 0,75 mikrogrammaa/kg/min. Tavallista pienempää aloitusannosta, 0,2 mikrogrammaa/kg/min, suositeltaisiin vakavasti sairaille pediatriisille potilaille, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2). Annos tulee tällöin sovittaa niin, että aPTT-arvoksi saadaan 1,5–3 kertaa alkuarvo ja korkeintaan 100 sekuntia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Sekä argatrobaanin että antikoagulanttivaikutuksen vakaa tila saavutetaan yleensä 1–3 tunnin kuluessa ja säilyvät, kunnes infuusio keskeytetään tai annosta muutetaan. Plasman vakaan tilan argatrobaanipitoisuudet kasvavat suhteessa annoksen suuruuteen (käytettäessä enintään 40 mikrogramman/kg/min infuusioannoksia terveillä koehenkilöillä) ja korreloivat hyvin vakaan tilan antikoagulanttivaikutusten kanssa. Enintään 40 mikrogramman/kg/min infuusioannoksina annettu argatrobaani lisää terveillä vapaaehtoisilla ja sydänpotilailla annoksen suuruuden mukaan aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (aPTT), aktivoitua hyytymisaikaa (ACT), INR-arvoa (International Normalized Ratio) ja trombiiniaikaa (TT).

Jakautuminen

Argatrobaani jakautuu lähinnä solunulkoiseen nesteeseen. Jakautumistilavuus ($V_d\beta$) oli 391 ± 155 ml/kg (keskiarvo \pm SD). Argatrobaanista 54 % sitoutuu ihmisellä seerumin proteiineihin, 20 % albumiiniin ja 34 % happameen α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Argatrobaanin aineenvaihduntaa ei vielä ole täysin selvitetty. Tunnistetut metaboliitit (M-1, M-2 ja M-3) muodostuvat, kun 3-metyylitetrahydrokinoliinirengas hydroksyloituu ja aromatisoituu maksassa. Sytokromi P450 -entsyymit CYP3A4/5 katalysoivat metaboliittien muodostusta *in vitro*, mutta tämä ei ole merkittävä eliminaatioreitti *in vivo*. Tärkeimmällä metaboliitilla (M-1) on 40 kertaa heikompi antitrombiinivaikutus kuin argatrobaanilla. Metaboliitit M-1, M-2 ja M-3 todettiin virtsasta ja M-1 plasmasta ja ulosteesta.

21-(R)- ja 21-(S)-diastereoisomeerien välillä ei tapahdu keskinäistä konversiota. Diastereoisomeerien suhde ei muutu aineenvaihdunnan eikä maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta, vaan on pysyvästi 65:35 (± 2 %).

Eliminaatio

Infuusion päättyessä argatrobaanipitoisuus vähenee nopeasti. Terminaalinen puoliintumisaika (keskiarvo \pm SD) näyttää olevan 52 ± 16 min. Puhdistuma (keskiarvo \pm SD) oli $5,2 \pm 1,3$ ml/kg/min.

Argatrobaani erittyy lähinnä ulosteeseen, luultavasti sappeen erittymällä. Kun ^{14}C -merkittyä argatrobaania infusoitiin laskimoon, $21,8 \pm 5,8$ % annoksesta erittyi virtsaan ja $65,4 \pm 7,1$ % ulosteeseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat: Puhdistuma on noin 15 % pienempi kuin nuoremmilla. Annosta ei tarvitse sovittaa iän mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min), terminaalinen puoliintumisaika oli 47 ± 22 minuuttia, ja heihin verrattuna terminaalinen puoliintumisaika oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma ≤ 29 ml/min)

vain vähän pidentynyt (65 ± 35 min). Annostuksen sovittaminen hoidon alussa munuaisten toiminnan mukaan ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta: Maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-pistemäärä 7–11) puhdistuma oli 26 % siitä mitä se oli terveillä vapaaehtoisilla. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on käytettävä aluksi tavallista pienempiä annoksia. Novastan on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Pediatriiset potilaat: Argatrobaanin puhdistuma on vaikeasti sairailta pediatriisilla potilailla tavallista pienempi. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella puhdistuma (0,17 l/h/kg) oli pediatriisilla potilailla 50 % pienempi kuin terveillä aikuisilla (0,31 l/h/kg). Populaatiofarmakokineettisten tietojen perusteella infuusionopeutta pitäisi myös sovittaa painon mukaan.

Muut erityisryhmät: Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella niillä potilailla, joiden bilirubiiniarvot olivat koholla (sydänkomplikaatioiden tai maksan vajaatoiminnan vuoksi), puhdistuma oli keskimäärin 80 % pienempi (0,03 l/h/kg) kuin niillä pediatriisilla potilailla, joiden bilirubiiniarvot olivat normaalit.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin jatkuvaa laskimoinfuusiota, ja reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin päivittäisiä bolusinjektioita laskimoon, saavutettiin vain vähäinen systeeminen argatrobaanialtistus (2 kertaa ihmisillä todettu altistus). Nämä tutkimukset eivät osoita erityistä riskiä ihmisille, mutta niiden arvoa vähentää niissä saavutettu vähäinen systeeminen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E 420i)

Vedetön etanoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta (ks. kohta 6.4)

Avaamisen jälkeen ennen laimentamista

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu, kun neula on viety injektio pulloon ja tuotetta otettu monta kertaa 28 vuorokauden kuluessa sekä 25 °C:n että 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen

Laimennettu liuos: kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius enintään 14 vuorokauden käytön aikana on osoitettu 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuokseen tai laskimoon annosteltavaan natriumlaktaatti-infuusioliuokseen (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitää käyttää heti. Ellei sitä käytä heti, varastointiaika käytön yhteydessä ja varastointiolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti pidä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei tuotetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Injektiopullo ennen avaamista

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä.

Vial avaamisen jälkeen

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä.

Laimennuksen jälkeen

Laimennettua liuosta ei saa pitää suorassa auringonvalossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas 5 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on fluoropolymeeripinnoitteinen klooributyylimikumitulppa ja alumiiniitiiviste sekä polypropeenista valmistettu irti napsautettava (flip-off) korkki. Yhdessä injektiopullossa on 2,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Injektiopullot on pakattu pahvipakkaukseen, joissa on 1 tai 6 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Novastan laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuokseen tai laskimoon annosteltavaan natriumlaktaatti-infuusioliuokseen niin, että lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml. Jos liuos on sameaa tai siinä on liukenematonta sakkaa, injektiopullo on hävitettävä.

Kun neula on viety injektiopulloon ja tuotetta otettu monta kertaa, injektiopullollinen säilyy mikrobiallisesti, kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 28 vuorokautta 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa. Muuten käytönaikainen varastointiaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

100 mg/ml steriili konsentraatti tulee laimentaa 100-kertaisesti sekoittamalla se laimentimen kanssa. Jos infuusion aloitusnopeus on 0,5 mikrog/kg/min, käytetään 50 mg (0,5 ml) steriiliä konsentraattia 50 millilitraa laimenninta kohti.

Käyttövalmiiksi tehty liuos on sekoitettava kääntelemällä laimenninpussia tai -pulloa minuutin ajan. Laimennetun liuoksen pitää olla kirkasta ja käytännössä vailla näkyviä hiukkasia. Käyttövalmiiksi tehdessä liuoksessa voi ilmetä vähäistä ja lyhytaikaista sameutta, joka johtuu mikrosäostumistä, jotka liukenevat nopeasti sekoitettaessa. Ohjeiden mukaan valmistetun laskimoinfuusioliuoksen pH on 3,2–7,5.

Novastan useaa käyttöä varten koskee 100 mg/ml infuusiokonsentraattia, liosta varten alkuperäispakkauksessa. Laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Suojaaminen valolta, kuten laskimoletkujen suojaaminen foliolla, ei ole tarpeen. Kun liuoksen annostelua laskimoletkun läpi on simuloitu, ei ole todettu merkitsevää tehon menetystä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH, Willstätterstr. 30, 40549 Düsseldorf, Saksa

.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28469

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.04.2011 /18-09-2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.02.2019