

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Argatra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Argatroban.

1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 250 mg Argatroban. Die empfohlene Endkonzentration nach Verdünnen beträgt 1 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6).

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT-II), die einer parenteralen antithrombotischen Therapie bedürfen.

Die Diagnose sollte durch den HIPAA („heparin induced platelet activation assay“, Test auf eine heparininduzierte Thrombozytenaktivierung) oder einen entsprechenden Test bestätigt werden. Eine solche Bestätigung darf jedoch nicht den Behandlungsbeginn verzögern.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Anfangsdosierung

Die Behandlung mit Argatra sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arztes erfolgen. Als Anfangsdosierung für HIT-II bei lebergesunden, erwachsenen Patienten werden 2 Mikrogramm/kg/min, als Dauerinfusion gegeben (siehe Art der Anwendung). Vor der Gabe von Argatra ist die Behandlung mit Heparin abzusetzen und ein Ausgangswert der aPTT zu erheben.

Standard-Empfehlungen

Überwachung:

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

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

Der Zielbereich für den aPTT-Wert im Steady-state beträgt das 1,5- bis 3,0fache des anfänglichen Basis-Werts, soll jedoch 100 Sekunden nicht übersteigen.

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

Zwei Stunden nach Infusionsbeginn ist die aPTT zur Kontrolle, dass sie innerhalb des erwünschten therapeutischen Bereichs liegt, zu bestimmen. Danach sollte die

aPTT mindestens einmal täglich bestimmt werden.

Dosisänderungen:

Nach der Initialdosis von Argatra kann eine Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf zur Erzielung eines Steady-state-aPTT-Werts, der innerhalb des erwünschten therapeutischen Bereichs (1,5- bis 3,0fache des anfänglichen Basis-Werts, jedoch nicht mehr als 100 Sekunden) liegt, erfolgen. Bei erhöhter aPTT (mehr als das 3fache des anfänglichen Basis-Werts bzw. 100 Sekunden) sollte die Infusion unterbrochen werden, bis die aPTT wieder im erwünschten Bereich des 1,5- bis 3,0fachen des anfänglichen Basis-Werts liegt (üblicherweise tritt dies innerhalb von 2 Stunden nach dem Abbruch der Infusion ein), und die Infusion sollte dann mit der Hälfte der vorherigen Infusionsgeschwindigkeit neu gestartet werden. Die aPTT ist nach 2 Stunden nochmals zu prüfen.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 10 Mikrogramm/kg/min. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt maximal 14 Tage, wengleich begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung über längere Zeiträume vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Empfehlungen für die Anwendung bei Patienten bei geplanter Umstellung auf orale Antikoagulantien

Die gleichzeitige Anwendung von Argatra und oralen Antikoagulantien des Cumarintyps führt zu einem additiven Effekt bei der Laborbestimmung des INR (International Normalized Ratio), da es sich bei Argatroban um einen direkten Thrombininhibitor handelt.

Zwischen der INR bei Kombinationstherapie von Argatra und oralen Antikoagulantien und bei alleiniger Anwendung oraler Antikoagulantien besteht eine additive lineare Beziehung, die sowohl von der Argatra-Dosis als auch dem Internationalen Sensitivitätsindex (ISI) des eingesetzten Thromboplastinreagens abhängt.

Die Messung des INR sollte während der gleichzeitigen Gabe von Argatra und oralen Antikoagulantien täglich erfolgen. Im Allgemeinen kann Argatra bei Dosen bis zu 2 Mikrogramm/kg/min nach Erreichen einer INR von 4 in einer Kombinationstherapie abgesetzt werden. Bei einer INR von 4 in einer Kombinationstherapie fiel nach alleiniger Gabe oraler Antikoagulantien der INR auf 2-3,7 ab, wenn Thromboplastine mit einem ISI-Wert von rund 1-2 verwendet wurden. Die INR-Messung sollte 4-6 Stunden nach Absetzen von Argatra wiederholt werden. Liegt dieser INR-Wert unter dem erwünschten therapeutischen Bereich, ist die Infusion von Argatra wiederaufzunehmen und diese Vorgehensweise täglich zu wiederholen, bis der erwünschte therapeutische Bereich mit oralen Antikoagulantien allein erreicht wird. Zur Vermeidung von Cumarin-bedingten mikrovaskulären Thrombosen und venöser Gliedmaßenangrän sollte mit der Anwendung von oralen Antikoagulantien (des Cumarintyps) gewartet werden, bis die Thrombozytopenie deutlich zurückge-

gangen ist (z.B. Thrombozyten >100x10⁹/l). Die geplante Erhaltungsdosis sollte ohne Gabe einer Initialdosis begonnen werden. Bei Dosen über 2 Mikrogramm/kg/min lässt sich die Beziehung zwischen INR nach alleiniger Gabe von oralen Antikoagulantien bzw. INR nach Gabe oraler Antikoagulantien gemeinsam mit Argatra schwerer abschätzen. Bei derart hohen Dosen ist die Argatra-Dosis vorübergehend auf 2 Mikrogramm/kg/min herabzusetzen, um den voraussichtlichen INR-Wert nach alleiniger Gabe von oralen Antikoagulantien leichter abschätzen zu können (siehe oben). Die Messung der INR für Argatra und orale Antikoagulantien sollte 4 bis 6 Stunden nach Reduzierung der Argatra-Dosis erfolgen.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Die Empfehlungen für die standardmäßige Anfangsdosierung bei Erwachsenen gelten auch für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,5 Mikrogramm/kg/min (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Die aPTT ist engmaschig zu kontrollieren und die Dosierung entsprechend der klinischen Notwendigkeit anzupassen. Argatra ist für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Nicht empfohlen. Für Patienten unter 18 Jahren wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Argatra nicht belegt.

Art der Anwendung

Argatra steht als Konzentrat (250 mg/2,5 ml) zur Verfügung, das vor der Infusion 100fach auf eine Endkonzentration von 1 mg/ml zu verdünnen ist (siehe Abschnitt 6.6).

Die standardmäßigen Infusionsgeschwindigkeiten für die empfohlene Anfangsdosierung von 2 Mikrogramm/kg/min (Endkonzentration 1 mg/ml) sind nachstehend aufgeführt:

Körpergewicht (kg)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)
50	6
60	7
70	8
80	10
90	11
100	12
110	13
120	14
130	16
140	17

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Argatra erhöht allgemein die Blutungsneigung. Bei Eintreten eines unklaren Abfalls des Hämatokrits oder des Blutdruckes oder bei anderen unklaren Symptomen ist das Vorliegen eines Blutungsereignisses in Betracht zu ziehen.

Äußerste Vorsicht ist bei der Anwendung von Argatra bei Krankheitszuständen oder anderen Situationen, die mit erhöhter Blutungsgefahr einhergehen, geboten. Dazu gehören die Behandlung von schwerer Hypertonie; diabetische Retinopathie; unmittelbar vorausgegangene Lumbalpunktion; Spinalanästhesie; größere operative Eingriffe insbesondere am Gehirn, Rückenmark oder Auge; hämatologische Krankheitsbilder, die mit einer erhöhten Blutungsneigung verbunden sind, wie beispielsweise angeborene oder erworbene Blutungsstörungen oder gastrointestinale Läsionen wie Ulzera.

Parenterale Antikoagulantien: Alle parenterale Antikoagulantien sind vor der Anwendung von Argatra abzusetzen. Ist der Einsatz von Argatra nach Beendigung einer Heparintherapie vorgesehen, muss vor Beginn der Argatra-Behandlung ein für das Abklingen der Wirkung des Heparins auf die aPTT ausreichend langer Zeitraum verstreichen (etwa 1-2 Stunden).

Leberfunktionsstörung: Bei der Gabe von Argatra an Patienten mit Lebererkrankung ist Vorsicht geboten und zu Beginn eine niedrigere Dosis anzuwenden, die bis zum Erreichen des erwünschten Antikoagulationsniveau sorgfältig titriert wird (siehe Abschnitt 4.2). Gleichfalls kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die vollständige Aufhebung des Antikoagulationseffekts nach Beendigung der Argatra-Infusion aufgrund der herabgesetzten Argatroban-Clearance länger als 4 Stunden dauern.

Laboruntersuchungen: Zur Kontrolle der Infusion wird die Durchführung von aPTT-Bestimmungen empfohlen. Obwohl andere Plasmagerinnungstests wie Prothrombinzeit (PT, z. B. ausgedrückt als INR (International Normalized Ratio)), aktivierte Gerinnungszeit (ACT) und Thrombinzeit (TT) von Argatra beeinflusst werden, wurden die therapeutischen Bereiche dieser Tests nicht definiert. Die Argatrobankonzentrationen im Plasma korrelieren ebenfalls gut mit der Antikoagulationswirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Argatra und oralen Antikoagulantien führt zu einer erhöhten Verlängerung der PT (INR) als bei alleiniger Gabe von oralen Antikoagulantien. Alternative Ansätze für die Kontrolle einer gleichzeitigen Therapie mit Argatra und oralen Antikoagulantien finden sich in Abschnitt 4.2.

Ethanol: Argatra enthält Ethanol. Ein 70 kg schwerer Patient, der die maximal

empfohlene Tagesdosis (10 µg/kg/min) erhält, würde eine Dosis von ungefähr 4 g Ethanol pro Tag erhalten.

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

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Argatra.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Anwendung von Argatra bei Schwangeren liegen nur unzureichende Daten vor. Die Wirkung von Argatroban auf die Fortpflanzung wurde in Tierexperimenten unvollständig untersucht, da die systemische Exposition aufgrund technischer Gegebenheiten begrenzt war (siehe Abschnitt 5.3 zu den Ergebnissen der Tierexperimente). Ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Argatra kann bei einer Behandlung während der Schwangerschaft ein Risiko darstellen.

Argatra enthält Ethanol. Ein 70 kg schwe-

rer Patient, der die maximal empfohlene Tagesdosis (10 µg/kg/min) erhält, würde eine Dosis von ungefähr 4 g Ethanol pro Tag erhalten. Argatra ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn die Behandlung eindeutig notwendig ist.

Es liegen keine Informationen über den Übergang von Argatroban in die Muttermilch vor. Tierstudien mit radioaktiv markiertem Argatroban haben gezeigt, dass sich die Radioaktivität in der Muttermilch stärker als im Blut der Mutter anreichert. Es wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Theoretisch könnte durch das Vorhandensein von Ethanol (1 g pro Durchstechflasche) in der Zusammensetzung die Verkehrstüchtigkeit des Patienten oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies ist bei Patienten, die Argatra erhalten, jedoch wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften stellen Blutungskomplikationen erwartungsgemäß die Hauptnebenwirkung dar. Im Rahmen klinischer Studien bei mit Argatra antikoagulierten Patienten mit HIT-II lag die Häufigkeit schwerer Blutungen bei 31/568 (5,5%) und leichter Blutungen bei 221/568 (38,9%). Schwere Blutungen traten bei Patienten mit aPTT-Werten über dem Dreifachen des Basis-Werts beinahe dreimal häufiger auf als bei Patienten mit aPTT-Werten innerhalb des therapeutischen Bereichs. Die Dosierung von Argatra ist so anzupassen, dass ein Wert zwischen dem 1,5-3,0 fachen des Basis-Werts der aPTT, jedoch nicht ein Wert über 100 Sekunden erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Die Häufigkeit von in klinischen Studien (568 Patienten mit HIT-II) beobachteten Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Argatra in Zusammenhang stehen, ist nachstehend aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufig (≥1/100, ≤1/10)	Gelegentlich (≥1/1000, ≤1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion, Harnwegsinfekt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Koagulopathie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitverlust, Hypoglykämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrungszustand
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Schlaganfall, Muskelhypotonie, Sprachstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit

Systemorganklasse	Häufig (≥1/100, ≤1/10)	Gelegentlich (≥1/1000, ≤1/100)
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzstillstand, Myokardinfarkt, supraventrikuläre Arrhythmie, Perikarderguss, ventrikuläre Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie
Gefäßerkrankungen	tiefe Venenthrombose, Blutung	Thrombose, Phlebitis, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis des Beins, Schock, periphere Ischämie, periphere Embolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie, Lungenembolie, Dyspnoe, Lungenblutung, Pleuraerguss, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Teerstuhl, Dysphagie, Zungenfunktionsstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, Leberversagen, Hepatomegalie, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Purpura	Ausschlag, verstärktes Schwitzen, bullöse Dermatitis, Alopecia, Hauterkrankungen, Urtikaria
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Schmerzen, Müdigkeit, Reaktionen an der Anwendungsstelle, Reaktionen an der Einstichstelle, peripheres Ödem
Untersuchungen		Senkung des Prothrombin-komplexspiegels, Senkung der Gerinnungsfaktoren, Verlängerung der Koagulationszeit, erhöhte Werte für Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut und erhöhte Lactatdehydrogenase im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Wundsekretion

4.9 Überdosierung

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

Ein spezifisches Antidot für Argatra steht nicht zur Verfügung. Bei einer lebensbedrohlichen Blutung und Verdacht auf überhöhte Argatrobanspiegel im Plasma ist Argatra sofort abzusetzen und die aPTT zu bestimmen bzw. andere Gerinnungstests durchzuführen. Die Behandlung des Patienten sollte symptomatisch und unter

Einleitung unterstützender Maßnahmen erfolgen.

Intravenös verabreichte Einzeldosen von 200, 124, 150, und 200 mg/kg Argatrobans führten bei Mäusen, Ratten, Kaninchen bzw. Hunden zum Tod. Akute Vergiftungserscheinungen umfassten Verlust des Stellreflexes, Tremor, klonische Krämpfe, Lähmung der Hinterläufe und Koma.

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Ethanol.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Thrombininhibitoren.

ATC-Code: B01AE03.

Argatrobans, ein synthetisches L-Arginin-Derivat, ist ein direkter Thrombininhibitor (Molekulargewicht 526,65), der reversibel an Thrombin bindet. Argatrobans entfaltet seinen Antikoagulationseffekt unabhängig von Antithrombin III und hemmt die Bildung von Fibrin, die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII, die Aktivierung von Protein C und die Aktivierung der Thrombozytenaggregation.

Argatrobans ist hochselektiv gegenüber Thrombin; im Rahmen von In-vitro-Studien lag die Hemmkonstante (K_i) bei synthetischen Tripeptiden zwischen 5 und 39 nM.

Argatrobans ist in der Lage, die Wirkung sowohl von frei zirkulierendem als auch an Fibrin gebundenem Thrombin zu hemmen. Es interagiert nicht mit heparininduzierten Antikörpern. Es bestehen keine Hinweise darauf, dass Patienten nach mehrfacher Argatrobans-Gabe Antikörper gegen Argatrobans bilden.

Die Wirksamkeit von Argatra bei HIT-II wird anhand von Daten aus zwei Studien, in denen insgesamt 568 erwachsene Patienten mit Argatra behandelt wurden, belegt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer in diesen klinischen Studien betrug 6 Tage, die Maximaldauer 14 Tage. In der ersten prospektiven Studie wies der kombinierte Endpunkt (Tod, Amputation, Auftreten weiterer Thrombosen) am Tag 37 in der Argatra-Gruppe im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung auf. Die verminderte Inzidenz des primären Endpunkts war sowohl in der Patienten-Untergruppe mit HIT-II ohne thromboembolische Komplikationen (25,6% gegenüber 38,8%) als auch in der Patienten-Untergruppe mit HIT-II mit thromboembolischen Komplikationen (41% gegenüber 56,5%) evident.

In der zweiten als Nachfolgestudie durchgeführten Studie zeigte sich bei dem Ergebnis für die Argatra-Gruppe im Vergleich zu historischen Kontrollgruppe eine ähnliche Verbesserung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Steady-state-Spiegel sowohl hinsichtlich der Argatrobanskonzentration als auch des Antikoagulationseffekts werden in der Regel innerhalb von 1-3 Stunden erreicht und bis zur Beendigung der Infusion bzw. einer Dosierungsanpassung aufrechterhalten. Die Plasmakonzentrationen von Argatrobans im Steady-state steigen proportional zur Dosis (bei Infusionsdosen von bis zu 40 Mikrogramm/kg/min bei Gesunden) und korrelieren gut mit dem Antikoagulationseffekt im Steady-state. Bei Infusionsdosen von bis zu 40 Mikrogramm/kg/min führt Argatrobans bei gesunden Probanden und Herzpatienten dosisabhängig zu einer Erhöhung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der aktivierten Gerinnungszeit (ACT), der INR und der Thrombinzeit (TT).

Verteilung

Argatrobans verteilt sich hauptsächlich in der extrazellulären Flüssigkeit. Das Verteilungsvolumen (V_{dβ}) betrug 391±155 ml/kg (Mittelwert ± SD). Argatrobans wird zu 54% an Humanserumproteine gebunden,

wobei die Bindung an Albumin und α_1 -saureres Glycoprotein 20% bzw. 34% beträgt.

Metabolismus

Der Metabolismus von Argatroban ist bisher nicht vollständig charakterisiert worden. Die identifizierten Metaboliten (M-1, M-2 und M-3) werden in der Leber durch Hydroxylierung und Aromatisierung des 3-Methyltetrahydrochinolinrings gebildet. Die Bildung der Metaboliten wird in vitro durch Cytochrom-P450-Enzyme CYP3A4/5 katalysiert, in vivo ist dies jedoch nicht der Haupteliminationspfad. Der Antithrombin-effekt des primären Metaboliten (M1) ist 40mal schwächer als der von Argatroban. Die Metaboliten M-1, M-2 und M-3 wurden im Urin, und M-1 auch in Plasma und Fäzes nachgewiesen.

Eine gegenseitige Umwandlung zwischen 21-(R)- und 21-(S)-Diastereoisomeren findet nicht statt. Das Verhältnis der Diastereoisomeren verändert sich nicht durch Metabolismus oder Leberfunktionsstörungen und liegt konstant bei 65:35 ($\pm 2\%$).

Elimination

Nach Infusionsende nimmt die Argatrobankonzentration rasch ab. Die apparente Eliminationshalbwertszeit (Mittelwert \pm SD) beträgt 52 ± 16 min, die Clearance (Mittelwert \pm SD) $5,2 \pm 1,3$ ml/kg/min.

Argatroban wird hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden, vermutlich über biliäre Sekretion. Nach intravenöser Infusion von ¹⁴C-markiertem Argatroban wurden $21,8 \pm 5,8\%$ der Dosis im Urin und $65,4 \pm 7,1\%$ in den Fäzes ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Clearance ist etwa 15% geringer als bei jungen Personen. Eine dem Alter entsprechende Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung: Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min), die eine terminale Halbwertszeit von 47 ± 22 min aufweisen, zeigte sich bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≤ 29 ml/min) nur eine geringe Verlängerung dieser Werte (65 ± 35 min). Zu Beginn ist eine Anpassung des Dosierungsschemas aufgrund der Nierenfunktion nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Child Pugh-Score 7 bis 11) beträgt die Clearance 26% jener von gesunden Probanden. Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen bedürfen von Beginn an einer Dosisreduzierung. Argatra ist für Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten liefern keinen Hinweis auf eine spezielle Gefährdung für Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität. In Toxizitätsstudien unter Anwendung intravenöser Dauerinfusionen und Studien zur Reproduktionstoxizität un-

ter Anwendung täglicher intravenöser Bolusinjektionen wurde nur eine begrenzte systemische Argatrobanexposition (das Zweifache der beim Menschen beobachteten Exposition) erzielt. Wenngleich diese Studien kein spezielles Risiko für Menschen erkennen lassen, ist ihre Aussagekraft aufgrund der geringen erzielten systemischen Exposition begrenzt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Sorbitol (E 420i), Ethanol, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Argatra darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Verdünte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen (oder 48 Stunden bei 2 bis 8°C bei Lagerung im Dunkeln).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Verdünnte Lösungen sind vor direktem Sonnenlicht zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus klarem Glas Typ-I, Verschluss: teflonbeschichteter Chlorbutylgummistopfen und Aluminiumbördelverschluss mit Polypropylen-Flip-off-Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Durchstechflaschen werden in Kartons zu 1 Durchstechflasche bereitgestellt.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Argatra ist mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung, 50 mg/ml (5%iger) Glukose-Infusionslösung oder Natriumlactat-Lösung zur intravenösen Infusion auf eine Endkonzentration von 1 mg/ml zu verdünnen. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn die Lösung trübe ist oder unlösliche Ausflockungen enthält.

Eine 2,5-ml-Durchstechflasche ist durch Mischen mit 250 ml Verdünnungslösung jeweils auf ein 100faches zu verdünnen.

Die Durchstechflasche ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt.

Es sind pro 250 ml Verdünnungslösung 250 mg (2,5 ml) und pro 500 ml Verdünnungslösung 500 mg (5 ml) zu verwenden. Das Durchmischen der hergestellten Lösung erfolgt durch einminütiges wiederholtes Ummenden des Lösungsmittelbeutels bzw. der -flasche.

Die verdünnte Lösung sollte klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein. Nach der Zubereitung kann die Lösung vorübergehend in Folge der Bildung von Mikropräzipitaten ein wenig trüb erscheinen, die sich rasch im Verlauf des Durchmischens auflösen. Der pH-Wert der wie empfohlen zubereiteten intravenösen Lösung beträgt 3,2-7,5.

Lichtschutzmaßnahmen wie Abdecken der intravenösen Schläuche mit Folie sind nicht erforderlich. Es traten keine signifikanten Aktivitätsverluste durch intravenöse Schläuche bei simulierten Infusionen der Lösung auf.

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

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Mitsubishi Pharma Europe Ltd.
Jupiter House
Triton Court, 14 Finsbury Square
London EC2A 1BR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

62085.00.0

9. Datum der Zulassung

01.06.2005

10. Stand der Information

Mai 2005

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.