

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Novastan 100 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di argatroban monoidrato.

1 fiala con 2,5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 250 mg di argatroban monoidrato. La concentrazione finale dopo diluizione secondo le istruzioni è di 1 mg/ml (vedere paragrafo 6.6).

Eccipienti: 1 ml di soluzione contiene 400 mg di etanolo (al 50% del volume) e 300 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore o di colore giallo chiaro.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale.

La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Dose iniziale

La terapia con Novastan deve essere iniziata sotto la guida di un medico esperto in disturbi della coagulazione.

La dose iniziale per i pazienti adulti senza insufficienza epatica con HIT di tipo II deve essere di 2 microgrammi/kg/min, da somministrare sotto forma di un'infusione continua (vedere Modo di somministrazione). Prima della somministrazione di Novastan, è necessario interrompere la terapia con eparina e si deve determinare il valore basale di aPTT.

## Raccomandazioni standard

### *Monitoraggio:*

In generale, la terapia con Novastan si controlla attraverso il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT).

I test sugli effetti anticoagulanti (incluso l'aPTT) raggiungono i livelli di steady-state tipicamente entro 1-3 ore dalla somministrazione di Novastan.

Il target range per l'aPTT allo steady-state è da 1,5 a 3,0 volte il valore basale, ma non deve eccedere i 100 secondi.

Può essere necessario adattare il dosaggio per ottenere l'aPTT desiderato (vedere Modifiche del dosaggio).

L'aPTT deve essere controllato due ore dopo l'inizio dell'infusione allo scopo di controllare che il suo valore rientri nel range terapeutico desiderato. Successivamente, l'aPTT deve essere controllato almeno una volta al giorno.

### *Modifiche del dosaggio:*

Dopo la somministrazione della dose iniziale di Novastan, il dosaggio può essere adattato in base al decorso clinico del paziente fino a quando l'aPTT allo steady-state non rientri nel range terapeutico desiderato (da 1,5 a 3,0 volte il valore basale ma non deve eccedere i 100 secondi). In caso di aumentati valori dell'aPTT (superiore a 3 volte quello basale o 100 secondi) è necessario sospendere l'infusione fino a quando l'aPTT non ritorni entro un valore desiderato compreso fra 1,5 e 3 volte quello basale (tipicamente entro 2 ore dalla sospensione dell'infusione) e quindi riprendere l'infusione ad una velocità pari alla metà di quella usata precedentemente. Controllare nuovamente l'aPTT dopo 2 ore.

La dose massima consigliata è di 10 microgrammi/kg/min. La durata massima consigliata per il trattamento è di 14 giorni, sebbene esista una limitata esperienza clinica con la somministrazione del prodotto per tempi più lunghi (vedere paragrafo 5.1).

<b>Schema posologico standard</b> Velocità di infusione iniziale 2 mcg/kg/min.			<b>Pazienti critici/con insufficienza epatica</b> Velocità di infusione iniziale 0,5 mcg/kg/min.	
<b>aPTT (s)</b>	<b>Modifica della velocità di infusione</b>	<b>aPTT successivo</b>	<b>Modifica della velocità di infusione</b>	<b>aPTT successivo</b>
< 1,5 volte il basale	Aumentare di 0,5 mcg/kg/min.	2 ore	Aumento di 0,1 mcg/kg/min	4 ore
1,5-3,0 volte il basale (non superare 100 s)	Nessuna modifica	2 ore; dopo 2 aPTT consecutivi entro il target range, Controllare almeno una volta al giorno	Nessuna modifica	4 ore; dopo 2 aPTT consecutivi entro il target range, Controllare almeno una volta al giorno
> 3,0 il basale o > 100 s	Sospendere l'infusione fino a che aPTT è 1,5-3,0 volte il basale; Riprendere dimezzando la velocità di infusione precedente	2 ore	Sospendere l'infusione fino a che aPTT è 1,5-3,0 il basale; Riprendere dimezzando la velocità di infusione precedente	4 ore

### Modo di somministrazione:

Novastan si presenta sotto forma di un concentrato (250 mg/2,5 ml) da diluire 100 volte prima dell'infusione, per ottenere una concentrazione finale di 1 mg/ml (vedere paragrafo 6.6).

Le velocità standard d'infusione per la dose iniziale raccomandata di 2 microgrammi/kg/min. (1 mg/ml concentrazione finale) sono dettagliate nella tabella seguente. Anche le velocità standard d'infusione per i pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh Classe B), post intervento cardiaco e in pazienti critici con una velocità iniziale di infusione di 0,5 microgrammi/kg/min sono dettagliate nella tabella seguente:

Peso corporeo (kg)	Velocità d'infusione (ml/hr)	
	2 microgrammi/kg/min	0,5 microgrammi/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

#### Informazioni supplementari su popolazioni speciali:

##### Anziani

Le raccomandazioni standard relative al dosaggio iniziale per l'uso in soggetti adulti si applicano anche ai pazienti anziani.

##### Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati provenienti da uno studio clinico prospettico condotto su 18 bambini (da neonati a sedicenni) e dati pubblicati. In questa popolazione di pazienti la dose sicura ed efficace o l'efficace target range per aPTT o il tempo di coagulazione attivato (ACT) per Novastan non sono stati definiti con precisione.

I dati al momento disponibili sono riportati ai paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

##### Insufficienza renale

Le raccomandazioni standard relative al dosaggio iniziale per l'uso in soggetti adulti si applicano anche ai pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

I dati riguardanti l'uso di Novastan in emodialisi sono limitati. Sulla base dei dati, la terapia può iniziare con un bolo iniziale (250 microgrammi/kg) seguito da un'infusione continua di 2 microgrammi/kg/min. L'infusione viene sospesa 1 ora prima della fine della procedura. Il target range per l'ACT è 170-230 secondi (misurato con il dispositivo Haemotec). In pazienti già in trattamento con Novastan non è necessario il bolo iniziale.

La clearance del Novastan causata dalle membrane ad alto flusso usate in emodialisi ed emofiltrazione venovenosa continua è risultata clinicamente irrilevante.

##### Insufficienza epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica di grado moderato (Child Pugh Class B), si raccomanda un dosaggio iniziale di 0,5 microgrammi/kg/min (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). L'aPTT deve essere controllato attentamente e la dose deve essere adattata secondo le indicazioni cliniche. L'uso di Novastan è controindicato nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa.

Pazienti con HIT di tipo II post intervento cardiaco e pazienti critici

I dati riguardanti l'uso di Novastan in pazienti con HIT di tipo II post intervento cardiaco e pazienti critici/pazienti in unità di terapia intensiva (ICU) con insufficienza sistemica ( multipla) d'organo sono limitati. Sulla base dei dati, la terapia può iniziare con una velocità iniziale di infusione di 0,5 microgrammi /kg/min (massimo 10 microgrammi /kg/min) e adattata per ottenere un range aPTT da 1,5- a 3,0 volte il valore basale (ma senza superare i 100 secondi).

In pazienti critici/pazienti in ICU con grave insufficienza ( multipla) d'organo (valutato con SOFA-II, APACHE-II o scale analoghe) si raccomanda una dose di mantenimento minore.

È necessario tener conto dello stato clinico dei pazienti, ed in particolare delle alterazioni acute della funzionalità epatica, e la velocità di infusione deve essere accuratamente adattata in modo da mantenere l'aPTT nel range desiderato.

Si raccomanda di aumentare la frequenza del monitoraggio per essere certi di raggiungere e mantenere i valori target di aPTT.

Pazienti con HIT di tipo II sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI)

Sono disponibili dati limitati riguardanti l'uso di Novastan in pazienti con HIT di tipo II sottoposti a intervento coronarico percutaneo. Sulla base dei dati, in assenza di alternative, la terapia può essere iniziata con una dose in bolo di 350 microgrammi/kg nell'arco di 3 - 5 minuti seguita da una dose in infusione di 25 microgrammi /kg/min. L'ACT deve essere controllato 5 - 10 minuti dopo la somministrazione della dose in bolo. Se l'ACT è superiore a 300 secondi si può proseguire con l'intervento. Se invece l'ACT è al di sotto dei 300 secondi, deve essere somministrata un'ulteriore dose in bolo di 150 microgrammi/kg, la velocità di infusione va aumentata a 30 microgrammi /kg/min e l'ACT deve essere controllato dopo 5 - 10 minuti. Se l'ACT risulta superiore a 450 secondi, la velocità di infusione deve essere diminuita a 15 microgrammi /kg/min, e devono essere controllati i valori dell'ACT dopo 5 -10 minuti . Una volta raggiunto un ACT terapeutico di un valore tra 300 e 450 secondi, proseguire la dose in infusione per tutta la durata dell'intervento. Le misurazioni dell'ACT sono state eseguite sia con il dispositivo Haemotec sia con Haemochrom.

L'efficacia e la sicurezza di Novastan utilizzato in combinazione con inibitori della GPIIb/IIIa non è stata stabilita.

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Per ACT 300-450 secondi Dose iniziale 25 mcg/kg/min</b>	<b>Se ACT &lt;300 secondi Adattamento della dose † 30 mcg /kg/min</b>	<b>Se ACT &gt;450 secondi Adattamento della dose 15 mcg/kg/min</b>
---------------------------	--------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

	<b>Dose in bolo ( mcg)</b>	<b>Dose in infusione ( mcg /min)</b>	<b>Velocità di infusione (ml/h)</b>	<b>Dose in bolo ( mcg)</b>	<b>Dose in infusione (mcg/ min)</b>	<b>Velocità di infusione (ml/h)</b>	<b>Dose in infusione ( mcg /min)</b>	<b>Velocità di infusione (ml/h)</b>
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

NOTA: Novastan concentrato viene diluito prima dell'uso a 1 mg/ml = 1000 microgrammi (mcg)/ml

† Somministrare una dose in bolo supplementare e.v. di 150 microgrammi/kg se ACT <300 secondi.

Non sono disponibili informazioni specifiche sul dosaggio per pazienti con insufficienza epatica sottoposti a PCI. Per questa ragione non è raccomandato l'uso di Novastan per il trattamento di pazienti con insufficienza epatica che devono subire un PCI.

Raccomandazioni d'uso per pazienti per i quali sia stato programmato il passaggio ad una terapia con anticoagulanti orali.

L'uso di anticoagulanti orali (di tipo cumarinico) deve essere ritardato fino alla sostanziale risoluzione della trombocitopenia (piastrine >100 x 10<sup>9</sup>/L) onde evitare una trombosi microvascolare associata alla cumarina e gangrena venosa a carico degli arti. Si deve iniziare con la dose di mantenimento prevista, senza dose di carico.

<b>Test per il tempo di Protrombina ( PT) di Quick</b>	<b>Test per il tempo di Protrombina ( PT) di Owren</b>
<p>Per il PT test di Quick valgono le seguenti raccomandazioni :</p> <p>La somministrazione contemporanea di Novastan e di anticoagulanti orali di tipo cumarinico produce un effetto combinato sull'INR quando viene utilizzato il PT test di Quick.</p> <p>L'INR dipende sia dalla dose di Novastan sia dall'International Sensitivity Index (ISI) del reagente trombolastinico utilizzato.</p> <p>In generale, con dosi di Novastan fino a 2 microgrammi/kg/min, Novastan può essere sospeso quando l'INR raggiunge un valore minimo pari a 4 con la terapia combinata.</p>	<p>Quando viene utilizzato il PT test di Owren, il campione di plasma viene diluito in maniera considerevole prima dell'analisi e valgono le seguenti raccomandazioni:</p> <p>I test in vitro indicano che non esiste alcun effetto clinicamente significativo sul valore dell'INR a una concentrazione plasmatica tipica determinata da una dose di circa 2 microgrammi/kg/min. Tuttavia, concentrazioni di Novastan più elevate possono portare ad un incremento dei valori dell'INR.</p> <p>Il valore target per l'INR in corso di terapia combinata deve essere uguale a quello raccomandato con l'uso del solo anticoagulante orale, cioè 2-3.</p>

Per entrambi i PT tests di Quick e di Owren:

La somministrazione contemporanea di Novastan e anticoagulanti orali (di tipo cumarinico) viene raccomandata per un minimo di 5 giorni. Durante la somministrazione contemporanea di

Novastan e anticoagulanti orali, l'INR deve essere misurato quotidianamente. Il valore target per l'INR deve trovarsi all'interno dell'intervallo terapeutico per la terapia combinata in base al tipo di test utilizzato (vedi sopra) per almeno 2 giorni prima della sospensione del Novastan.

La misurazione di INR deve essere ripetuta dopo un periodo da 4 a 6 ore dalla sospensione di Novastan. Se l'INR ripetuto risulta inferiore al range terapeutico desiderato, l'infusione con Novastan deve essere ripresa e la procedura deve essere ripetuta ogni giorno fino a quando non sia raggiunto il range terapeutico desiderato per gli anticoagulanti da soli.

Per dosi superiori a 2 microgrammi/kg/min, la relazione fra INR con anticoagulanti orali da soli o con anticoagulanti orali associato a Novastan è meno prevedibile. A tali dosaggi elevati, la dose di Novastan deve essere ridotta temporaneamente fino a 2 microgrammi/kg/min per rendere maggiormente prevedibile l'INR con anticoagulanti orali da soli (vedere sopra). L'INR con Novastan e anticoagulanti orali in associazione deve essere misurato da 4 a 6 ore dopo la diminuzione della dose di Novastan.

### 4.3 Controindicazioni

Novastan è controindicato:

- in pazienti che presentano emorragie non controllate.
- ipersensibilità all'argatroban o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza epatica grave.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Novastan provoca un' aumentata tendenza generale alle emorragie. Una diminuzione inspiegabile nei valori dell'ematocrito, una diminuzione della pressione del sangue o qualsiasi altro sintomo apparentemente senza causa deve pensare portare a prendere in considerazione un episodio emorragico.

Novastan deve essere usato con estrema cautela nelle malattie e nelle altre circostanze in cui vi sia un rischio aumentato di emorragia. Queste comprendono il trattamento per una grave ipertensione; la retinopatia diabetica; il periodo immediatamente successivo ad una puntura lombare; l'anestesia spinale; la chirurgia maggiore, specialmente sul cervello, il midollo spinale o gli occhi; gli stati ematologici associati ad una maggiore tendenza alle emorragie quali malattie del sangue congenite o acquisite e le lesioni dell'apparato gastrointestinale come le ulcere.

*Anticoagulanti parenterali:* Prima della somministrazione di Novastan, è necessario sospendere tutti gli anticoagulanti con somministrazione parenterale. In caso di inizio di terapia con Novastan dopo la sospensione di una terapia con eparina, è necessario lasciare trascorrere tempo sufficiente tale da consentire l'abbassamento del valore di aPTT prima di intraprendere la terapia con Novastan (circa 1-2 ore).

*Insufficienza epatica:* È necessaria cautela nel somministrare Novastan a pazienti con malattie epatiche, iniziando da una dose più bassa e aumentandola con attenzione fino a raggiungimento del livello di anticoagulazione desiderato (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, al termine dell'infusione con Novastan nel paziente con insufficienza epatica, potranno essere necessarie più di 4 ore per una completa reversione degli effetti anticoagulanti a causa della diminuita clearance dell'argatroban.

*Indagini di laboratorio:* Si raccomanda la determinazione dei valori dell'aPTT per controllare l'infusione. Sebbene altri test di coagulazione nel plasma, fra cui il tempo di protrombina (PT, espresso come International Normalized Ratio (INR)), il tempo di coagulazione attivato (ACT) ed il tempo di trombina (TT) siano influenzati dalla somministrazione di Novastan, i range

terapeutici per tali esami non sono stati definiti (fatta eccezione per l'ACT). Inoltre, anche le concentrazioni plasmatiche dell'argatroban si correlano bene con gli effetti anticoagulanti. L'uso contemporaneo di Novastan ed anticoagulanti orali di tipo cumarinico può tradursi in un allungamento del PT (INR) oltre quello prodotto dagli anticoagulanti da soli. Vedere paragrafo 4.2 per altre modalità di controllo della terapia con Novastan e anticoagulanti orali in associazione.

*Etanolo:* Novastan contiene etanolo. Un paziente con un peso di 70 kg che riceve la dose massima quotidiana raccomandata (10 microgrammi /kg/min) riceverà una dose di circa 4g di etanolo al giorno.

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti con una rara intolleranza ereditaria al fruttosio non devono utilizzare questo medicinale.

Non esiste un antidoto specifico per Novastan.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'uso contemporaneo di agenti antiplastrinici, trombolitici ed altri anticoagulanti può fare aumentare il rischio di emorragie.

*Anticoagulanti orali:* Le interazioni farmacocinetiche fra Novastan e warfarin (singola dose orale da 7,5 mg) non sono state dimostrate. Tuttavia, l'uso contemporaneo di Novastan e warfarin (dose orale iniziale di 5-7,5 mg seguita da una dose orale di 2,5-6 mg/die per una durata da 6 a 10 giorni) si traduce in un aumento del valore dell'International Normalized Ratio (INR). Vedere paragrafo 4.2 per le istruzioni relative al passaggio da Novastan ad una terapia con anticoagulanti orali.

*Trombolitici, antiplastrinici ed altri agenti:* La sicurezza e l'efficacia di Novastan associato ad agenti trombolitici non sono state stabilite.

Non sono stati valutati i rischi derivanti da interazioni con l'argatroban. È necessario essere prudenti quando si introducono contemporaneamente altri medicinali.

Poiché Novastan contiene etanolo, non si può escludere un'interazione con metronidazol o con disulfiram.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Novastan in donne in gravidanza. L'effetto dell'argatroban sulla funzione riproduttiva è stato studiato soltanto in parte in studi su animali poiché ragioni tecniche consentono soltanto un'esposizione limitata (vedere il paragrafo 5.3 per i risultati degli studi condotti sugli animali). L'aumentato rischio di emorragia con Novastan può rappresentare un rischio della terapia durante la gravidanza. Novastan contiene etanolo. Un paziente con un peso di 70 kg che riceve la dose massima quotidiana raccomandata (10 microgrammi/kg/min) riceverà una dose di circa 4 g di etanolo al giorno. Novastan deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto in caso di evidente necessità.

##### Allattamento

Non sono disponibili informazioni relative al passaggio di argatroban nel latte umano. Gli studi sugli animali utilizzando argatroban radiomarcato hanno dimostrato che la radioattività raggiunge valori più elevati nel latte che nel sangue materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Novastan tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Non ci sono dati relativamente a potenziali effetti di Novastan sulla fertilità.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Teoricamente la presenza dell'etanolo nella formulazione del prodotto (1g per fiala) può pregiudicare la capacità del paziente di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, è improbabile che ciò possa essere clinicamente rilevante in pazienti trattati con Novastan.

### 4.8 Effetti indesiderati

Come è prevedibile, considerate le proprietà farmacologiche del prodotto, le principali reazioni indesiderate sono costituite dalle complicazioni emorragiche. Nelle sperimentazioni cliniche su pazienti con HIT di tipo II trattati con Novastan, l'incidenza di emorragie maggiori era di 31/568 (5,5%) e delle emorragie minori era di 221/568 (38,9%). L'incidenza di emorragie maggiori era di quasi tre volte superiore nei pazienti in cui il livello di aPTT eccedeva di oltre tre volte quello basale rispetto ai pazienti nei quali il valore dell'aPTT rientrava nel range terapeutico. Sono state ricevute segnalazioni di emorragie cerebrali associate all'uso di argatroban. La loro incidenza non è stata determinata. La dose del Novastan deve essere adattata al fine di raggiungere un livello target di aPTT da 1,5 a 3,0 volte quello iniziale con un eccesso non oltre 100 secondi (vedere paragrafo 4.2).

L'incidenza di effetti indesiderati nelle sperimentazioni cliniche (568 pazienti con HIT di tipo II) considerati possibilmente legati al Novastan è presentata di seguito.

Sistema	Comune ( $\geq 1/100$ , $\leq 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000$ , $\leq 1/100$ )	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Infezioni, infezioni delle vie urinarie	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Disturbi della coagulazione, trombocitopenia, leucopenia	Emorragia cerebrale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, ipoglicemia, iponatriemia	
Disturbi psichiatrici		Stati confusionali	
Patologie del sistema nervoso		Vertigini, cefalea, sincope, ictus, ipotonia, disturbi del linguaggio	
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale, tachicardia, arresto cardiaco, infarto del miocardio, aritmia sopraventricolare, effusione pericardica, tachicardia ventricolare, ipertensione, ipotensione	
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda, emorragie	trombosi, flebite, tromboflebite, tromboflebite superficiale della gamba, shock, ischemia periferica, embolia periferica	
Patologie respiratorie,		Ipossia, embolia polmonare,	



<b>Sistema</b>	<b>Comune (≥1/100, ≤1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1000, ≤1/100)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
toraciche e mediastiniche		dispnea, emorragia polmonare, effusione pleurica, singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, stipsi, diarrea, gastrite, emorragia gastrointestinale, melena, disfagia, disturbi a carico della lingua	
Patologie epatobiliari		Anomalie della funzione epatica, iperbilirubinemia, insufficienza epatica, epatomegalia, ittero	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Porpora	Rash cutaneo, aumentata sudorazione dermatite bollosa, alopecia, disturbi cutanei, orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare, mialgia	
Patologie renali e urinarie		Ematuria, insufficienza renale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre, dolore, spossatezza, reazioni nel sito di applicazione, reazioni nel sito di somministrazione, edema periferico	
Esami diagnostici		Diminuzione dei valori della protrombina e del fattore di coagulazione, aumento del tempo di coagulazione, dei valori dell'aminotransferasi aspartato, dell'aminotransferasi alanina, della fosfatasi alcalina ematica e della deidrogenasi lattica ematica	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Secrezione dalla ferita	

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

## 4.9 Sovradosaggio

Un effetto anticoagulante eccessivo, in presenza o meno di emorragia, può essere controllato interrompendo la somministrazione di Novastan oppure diminuendo la sua velocità d'infusione. Negli studi clinici i parametri relativi all'attività anticoagulante generalmente ritornano a valori normali dopo 2-4 ore dalla sospensione di Novastan. La reversione dell'effetto anticoagulante può avvenire più lentamente nei pazienti con insufficienza epatica.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per Novastan. In caso di emorragia pericolosa per la vita del soggetto per la quale si sospettino livelli plasmatici eccessivi di argatroban, Novastan deve essere sospeso immediatamente e si devono eseguire l'aPTT e gli altri esami per la coagulazione. Al paziente deve essere applicata una terapia sintomatica e di supporto.

Le singole dosi endovenose di argatroban letali per topi, ratti, conigli e cani sono state di 200, 124, 150 e 200 mg/kg rispettivamente. I sintomi di tossicità acuta sono stati la perdita dei riflessi, tremori, convulsioni cloniche, paralisi degli arti posteriori e coma.

Ciascuna fiala contiene 1g di etanolo.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici , inibitori diretti della trombina.

Codice ATC: B01AE03.

L'argatroban, un derivato sintetico della L-arginina, è un inibitore diretto della trombina (peso molecolare di argatroban monoidrato 526,65) che si lega reversibilmente alla trombina. L'argatroban esplica il suo effetto anticoagulante indipendentemente dall'antitrombina III ed inibisce la formazione della fibrina, l'attivazione dei fattori di coagulazione V, VIII e XIII, l'attivazione della proteina C e l'aggregazione piastrinica.

L'argatroban ha un'alta selettività per la trombina: i valori della costante d'inibizione ( $K_i$ ) osservati negli studi *in vitro* con tripeptidi sintetici sono risultati compresi in un range da 5 a 39 nM.

L'argatroban è capace di inibire l'azione sia della trombina libera che di quella legata al coagulo. Esso non interagisce con gli anticorpi indotti dall'eparina. In pazienti che avevano ricevuto dosi multiple di argatroban non è risultata alcuna evidenza di una formazione di anticorpi contro tale sostanza.

Le prove d'efficacia del Novastan nell'HIT di tipo II derivano dai dati di due studi nei quali complessivamente 568 pazienti adulti sono stati trattati con Novastan. La durata media del trattamento utilizzato per questi studi clinici è stata di 6 giorni con un massimo di 14 giorni. Nel primo studio prospettico, è stato osservato un miglioramento nell'esito composito dopo 37 giorni (decesso, amputazione, nuova trombosi) nel gruppo trattato con Novastan rispetto ai controlli storici ( $n=46$ ). La riduzione dell'incidenza dell'endpoint principale era notevole fra i sottogruppi di pazienti con HIT di tipo II senza complicazioni di tipo tromboembolico (25,6 vs 38,8%,  $p=0,014$  per analisi categorica;  $p=0,007$  per analisi time-to-event) e HIT di tipo II con complicazioni di tipo tromboembolico (43,8 vs 56,5%,  $p=0,131$  per analisi categorica;  $p=0,018$  per analisi time-to event).

La potenza statistica degli studi non era stata tarata per i singoli endpoint. Tuttavia, nel primo studio prospettico la diminuzione dell'incidenza dei singoli esiti per i pazienti con HIT di tipo II rispettivamente senza e con complicazioni tromboemboliche è stata la seguente: mortalità (16,9

vs 21,8%, *n.s*) e (18,1 vs 28,3%, *n.s*), amputazione (1,9 vs 2,0%, *n.s*) e (11,1 vs 8,7%, *n.s*), nuove trombosi (6,9 vs 15%,  $p=0,027$ ) e (14,6 vs 19,6%, *n.s*).

Nel secondo studio di follow-on sono stati osservati miglioramenti simili .

### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Novastan in pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Tuttavia, sono disponibili risultati limitati provenienti da uno studio clinico prospettico condotto negli USA su 18 pazienti pediatrici gravemente malati con (sospetta) HIT di Tipo II che richiedeva un trattamento alternativo all'anticoagulazione con eparina.

Il range di età dei pazienti partecipanti a questo studio era compreso meno di sei mesi (8 pazienti), tra sei mesi e meno di 8 anni (6 pazienti) e tra 8 anni e 16 anni (4 pazienti). Tutti i pazienti presentavano gravi patologie sottese e assumevano diverse medicazioni concomitanti.

Tredici pazienti assumevano solo Novastan in infusione continua (nessuna dose in bolo). Nella maggioranza di questi 13 pazienti il dosaggio è stato iniziato ad 1 microgrammo/kg/min per ottenere un aPTT superiore di 1,5 - 3 volte il valore basale (ma senza superare i 100 secondi). La maggior parte dei pazienti ha richiesto numerosi aggiustamenti della dose per mantenere i parametri di anticoagulazione entro l'intervallo desiderato.

Durante i 30 giorni dello studio si sono verificati eventi trombotici durante la somministrazione Novastan in due pazienti e dopo l'interruzione di Novastan in altri tre pazienti. Una grave emorragia si è verificata in due pazienti; in un paziente è insorta un'emorragia intracranica dopo 4 giorni di terapia con Novastan in un quadro di sepsi e trombocitopenia. Un altro paziente ha completato i 14 giorni di trattamento ma l'emorragia intracranica è insorta mentre assumeva Novastan dopo il completamento del periodo di trattamento dello studio.

Poiché sono disponibili solo dati limitati, è stata suggerita una velocità di infusione continua iniziale di 0,75 microgrammi/kg/min in pazienti gravemente malati con funzionalità epatica normale. In pazienti gravemente malati con funzionalità epatica compromessa, si suggerisce una dose iniziale ridotta di 0,2 microgrammi/kg/min (vedere Sezione 5.2). La dose va aggiustata per ottenere valori di aPTT pari a 1,5-3 volte il valore basale, ma senza superare i 100 secondi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

I livelli allo steady-state degli effetti sia dell'argatroban che dell'anticoagulante si raggiungono tipicamente entro 1-3 ore e vengono mantenuti fino alla fine dell'infusione o all'adattamento della dose. Le concentrazioni plasmatiche dell'argatroban allo steady-state aumentano proporzionalmente alla dose (per dosi d'infusione fino a 40 microgrammi/kg/min in soggetti sani) e si correlano bene con gli effetti dell'anticoagulante allo steady-state. Per dosi d'infusione fino a 40 microgrammi/kg/min, l'argatroban fa aumentare, in maniera dose-dipendente, il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), il tempo di coagulazione attivato (ACT), l'International Normalized Ratio (INR) ed il tempo di trombina (TT) in volontari sani ed in pazienti con malattie cardiache.

### **Distribuzione**

Argatroban si distribuisce principalmente nel liquido extra-cellulare. Il volume di distribuzione ( $V_d\beta$ ) era di  $391 \pm 155$  ml/kg (media  $\pm$  DS). Nella specie umana, l'argatroban si lega per il 54% alle proteine del siero, legandosi all'albumina e all'  $\alpha_1$ - glicoproteina acida in misura del 20% e del 34% rispettivamente.

**Biotrasformazione** Il metabolismo dell'argatroban non è ancora stato caratterizzato completamente. I metaboliti che sono stati identificati (M-1, M-2 e M-3) si formano per

idrossilazione ed aromatizzazione dell'anello 3-metiltetraidrochinolinico a livello del fegato. La formazione dei metaboliti è catalizzata *in vitro* da parte degli enzimi del citocromo P450 CYP3A4/5, ma non è questa la principale via di eliminazione *in vivo*. Il metabolita principale (M1) esplica un effetto antitrombinico 40 volte più debole dell'argatroban. I metaboliti M-1, M-2 e M-3 sono stati rilevati nelle urine, mentre l'M-1 è stato rilevato nel plasma e nelle feci.

Non avviene alcuna interconversione dei diastereoisomeri 21-(R) e 21-(S). Il rapporto fra i diastereoisomeri non viene alterato dal metabolismo o dall'insufficienza epatica e rimane costante a 65:35 ( $\pm 2\%$ ).

### **Eliminazione**

Al termine dell'infusione, la concentrazione dell'argatroban diminuisce rapidamente. L'emivita apparente di eliminazione terminale (media  $\pm$  DS) è di  $52 \pm 16$  min. La clearance (media  $\pm$  DS) era di  $5,2 \pm 1,3$  ml/kg/min.

L'argatroban viene eliminato principalmente nelle feci, presumibilmente per secrezione biliare. Dopo infusione endovenosa di argatroban radiomarcata con  $^{14}\text{C}$  il  $21,8 \pm 5,8\%$  della dose è stata eliminata nelle urine ed il  $65,4 \pm 7,1\%$  nelle feci.

### **Popolazioni speciali**

Anziani: la clearance è di circa 15% inferiore rispetto ai soggetti più giovani. Non è necessario alcun adattamento del dosaggio per l'età.

Insufficienza renale: rispetto ai pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina  $\geq 80$  ml/min) che presentavano un'emivita terminale pari a  $47 \pm 22$  min, i pazienti con funzione renale gravemente compromessa (clearance della creatinina  $\leq 29$  ml/min) hanno presentato un prolungamento soltanto lieve di tale valore ( $65 \pm 35$  min). Non è necessario alcun adattamento del dosaggio iniziale per quanto riguarda la funzione renale.

Insufficienza epatica: nei pazienti con insufficienza epatica (punteggio Child Pugh da 7 a 11) la clearance è risultata del 26% rispetto a quella di volontari sani. Nei pazienti con insufficienza epatica lieve è necessaria una riduzione del dosaggio iniziale. Novastan è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Pazienti pediatrici: in pazienti pediatrici gravemente malati la clearance dell'argatroban è ridotta. Sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione, la clearance in pazienti pediatrici ( $0,17$  l/h/kg) è risultata inferiore del 50% rispetto a quella di adulti sani ( $0,31$  l/h/kg). I dati di farmacocinetica di popolazione indicano anche che la velocità di infusione deve essere adattata secondo il peso corporeo.

Altre popolazioni speciali: sulla base del modello di farmacocinetica di popolazione, i pazienti con bilirubina elevata (in seguito a complicanze cardiache o insufficienza epatica) hanno presentato in media una clearance inferiore dell'80% ( $0,03$  l/h/kg) rispetto a pazienti pediatrici con livelli normali di bilirubina.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e di genotossicità. Gli studi sulla tossicità con infusioni endovenose continue e gli studi sulla tossicità per la funzione riproduttiva usando iniezioni endovenose quotidiane di boli hanno raggiunto soltanto un'esposizione sistemica limitata ad argatroban (2 volte l'esposizione osservata per la specie umana). Sebbene tali studi non suggeriscano alcun rischio particolare per la specie umana, il loro valore è limitato a causa della bassa esposizione generale raggiunta.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sorbitolo (E 420i),

Etanolo anidro,

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Fiala prima dell'apertura*

Tre anni. (vedere paragrafo 6.4).

*Dopo la diluizione*

Soluzione diluita: è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica fino a 14 giorni dopo apertura è stata dimostrata sia a 25°C che fra 2 e 8°C, in soluzione per infusione con cloruro di sodio 0,9% (9 mg/ml ) o con glucosio 5% (50 mg/ml), o in preparazione per infusione endovenosa contenente lattato di sodio (soluzione di Hartmann) (vedere paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso che il prodotto non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore ad una temperatura di 2°C – 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata realizzata in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Fiala prima dell'apertura*

Conservare la fiala nell'astuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Non refrigerare o congelare.

*Dopo la diluizione*

Le soluzioni diluite non devono essere esposte alla luce solare diretta.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in vetro trasparente di tipo I da 5 ml, sigillata con un tappo di gomma clorobutilica rivestita di fluoropolimerio ed un sigillo di alluminio "crimp-seal" ed un tappo di polipropilene di tipo "flip-off". Ciascuna fiala contiene 2,5 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Le fiale sono confezionate in astucci di cartone da 1 e 6 fiale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Novastan deve essere diluito in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione , in una soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) per infusione , oppure in una preparazione per infusione endovenosa di lattato sodico fino ad una concentrazione finale di 1 mg/ml. Se la soluzione appare torbida, oppure se si nota del precipitato insolubile, la fiala deve essere smaltita.

Ogni fiala da 2,5 ml deve essere diluita 100 volte con 250 ml di diluente. La fiala è soltanto per uso singolo. Usare 250 mg (2,5 ml) per 250 ml di diluente o 500 mg (5 ml) per 500 ml di diluente. La soluzione così costituita deve essere miscelata capovolgendo ripetutamente la sacca o la bottiglia per un minuto. La soluzione diluita deve avere un aspetto limpido e praticamente non deve presentare particelle sospese visibili. Dopo la preparazione, la soluzione può mostrare una leggera opacità transitoria dovuta alla formazione di microprecipitati che peraltro si dissolvono rapidamente agitando. Il pH della soluzione endovenosa preparata secondo le istruzioni è di 3,2-7,5.

Misure a protezione dalla luce, quali l'uso di pellicola protettiva per le linee ad uso endovenoso non sono necessarie. Non sono state osservate perdite significative della potenza del prodotto dopo erogazione simulata della soluzione attraverso tubi per uso endovenoso.

Eventuale prodotto non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito secondo le normative locali vigenti.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd, Dashwood House, 69 Old Broad Street, Londra EC2M 1QS, Regno Unito.

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino 037482015

6 flaconcini 037482027

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

2004-10-15 / 2016-02-14

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

2017-07-14