

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARGAZEM 250 mg/2,5 mL I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon,

250 mg argatroban monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Susuz alkol.....1000 mg (hacmin %50'si)

D-sorbitol.....750 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

Berrak renksiz ila soluk sarı arası renkte çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Parenteral antitrombotik tedaviye gereksinim duyan, heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) tip II'li erişkin hastalarda antikoagülan olarak kullanılır.

Tanı, HIPAA (heparin kaynaklı trombosit aktivasyon testi) ile veya eşdeğer bir test ile teyit edilmelidir. Ancak, bu tür doğrulama işlemleri tedavi başlangıcının gecikmesine neden olmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu

ARGAZEM ile tedavi koagülasyon hastalıkları konusunda deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olmayan yetişkin HIT tip II'li hastalarda başlangıç dozu, devamlı infüzyon şeklinde uygulanan 2 mikrogram/kg/dk'dır. ARGAZEM uygulamadan önce, heparin tedavisi kesilmelidir ve bazal aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değeri elde edilmiş olmalıdır.

Standart öneriler

İzleme:

Genel olarak, ARGAZEM ile tedavi aPTT kullanılarak izlenir.

Antikoagülan etkiye yönelik testler (aPTT dahil olmak üzere), genellikle ARGAZEM'in başlatılmasından sonraki 1-3 saat içinde kararlı durum düzeylerine ulaşır.

Kararlı durum aPTT için hedeflenen aralık, başlangıç bazal değer 1,5-3 katıdır fakat bu değer 100 saniyeyi geçmez.

Hedef aPTT'yi elde etmek için doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Doz değişimleri).

aPTT'nin hedeflenen aralıkta olduğunu teyit etmek için infüzyon başlangıcından 2 saat sonra aPTT değeri kontrol edilmelidir. Bundan sonra, aPTT en az günde bir kez izlenmelidir.

Doz değişimleri:

ARGAZEM'in başlangıç dozundan sonra, doz, kararlı durum aPTT değeri istenen terapötik aralıkta (100 saniyeyi geçmeyecek şekilde ilk bazal değer 1,5-3 katı) olana kadar klinik gidişe göre ayarlanabilir. aPTT'nin yüksek bulunması durumunda (bazal değer 3 katından fazla veya 100 saniyeden fazla), infüzyon, aPTT değeri istenen aralık içinde yani bazal değer 1,5-3 katı oluncaya kadar kesilmeli ve infüzyona önceki infüzyon hızının yarısı hızda tekrar başlanmalıdır. aPTT değeri 2 saat sonra tekrar kontrol edilmelidir.

Önerilen maksimum doz 10 mikrogram/kg/dk'dır. Daha uzun süreli uygulamaya dair sınırlı klinik deneyim bulunsa da önerilen maksimum tedavi süresi 14 gündür (bkz. Bölüm 5.1).

Standart doz programı Başlangıç infüzyon hızı 2 mikrogram/kg/dk			Kritik hasta/karaciğer yetmezliği olan hastalar Başlangıç infüzyon hızı 0,5 mikrogram/kg/dk	
aPTT (s)	İnfüzyon hızı değişimi	Sonraki aPTT	İnfüzyon hızı değişimi	Sonraki aPTT
< bazal değer 1,5 katı	0,5 mikrogram/kg/dk olarak artırılır	2 saat	0,1 mikrogram/kg/dk olarak artırılır	4 saat
Bazal değer 1,5-3 katı (100 saniyeden az)	Değişiklik yok	2 saat; art arda ölçülen 2 aPTT değeri hedeflenen aralıkta ise. Günde en az 1 kez ölçülür	Değişiklik yok	4 saat; art arda ölçülen 2 aPTT değeri hedeflenen aralıkta ise. Günde en az 1 kez ölçülür
> bazal değer 3 katı veya >100 saniye	aPTT bazal değerin 1,5-3 katı olana kadar infüzyon durdurulur; önceki infüzyon hızının yarısı hızda devam edilir.	2 saat	aPTT, bazal değerin 1,5-3 katı olana kadar infüzyon durdurulur; önceki infüzyon hızının yarısı hızda devam edilir.	4 saat

Uygulama şekli:

ARGAZEM, konsantre (250 mg/2,5 mL) çözeltilidir ve çözelti infüzyondan önce konsantrasyon 1 mg/mL olacak şekilde, 100 kat seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6).

2 mikrogram/kg/dk olarak tavsiye edilen başlangıç dozu (1 mg/mL son konsantrasyon) için standart infüzyon hızı aşağıdaki tabloda detaylı olarak verilmiştir. Başlangıçtaki infüzyon 0,5 mikrogram/kg/dk hızında uygulanan, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh Sınıf B), kalp ameliyatı geçirmiş ve kritik hastalar için standart infüzyon hızları da aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Vücut ağırlığı (kg)	İnfüzyon hızı (mL/saat)	
	2 mikrogram/kg/dk	0,5 mikrogram/kg/dk
50	6	1,5
60	7	1,8
70	8	2,1
80	10	2,4
90	11	2,7
100	12	3
110	13	3,3
120	14	3,6
130	16	3,9
140	17	4,2

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Erişkinler için tavsiye edilen başlangıç dozu böbrek yetmezliği olan hastalar için de geçerlidir (bkz. Bölüm 5.2).

Hemodiyalizde argatrobanın kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu verilere dayanarak, tedaviye bir bolus enjeksiyon (250 mikrogram/kg) ile başlanır, ardından 2 mikrogram/kg/dk'lık sürekli infüzyon ile devam edilir. İşlemin bitmesinden 1 saat önce infüzyon durdurulur. Hedeflenen ACT (etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı) aralığı 170-230 saniyedir (Haemotec cihazı kullanılarak ölçülür).

Önceden ARGAZEM ile tedavi edilen hastalarda bolus dozu gerekmemektedir.

Argatrobanın hemodiyaliz ve devamlı venövenöz hemofiltrasyon sırasında kullanılan yüksek akışlı membranlar tarafından klirensi klinik olarak önemsizdir.

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh Sınıf B) için tavsiye edilen başlangıç dozu 0,5 mikrogram/kg/dk'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). aPTT yakından izlenmelidir ve dozaj, klinik durumun gerektirdiği biçimde ayarlanmalıdır. ARGAZEM, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz çocuğun katıldığı (yenidoğandan 16 yaşına kadar) prospektif bir klinik çalışmaya ait sınırlı veriler ve yayımlanmış veriler mevcuttur. Bu hasta popülasyonunda, argatrobanın güvenli ve etkili dozu veya aPTT veya etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) için etkili hedef aralığı açıkça ortaya konmamıştır. Mevcut veriler bölüm 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır, ancak pozolojiye ilişkin herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Erişkinlerde kullanım için standart başlangıç dozajına ilişkin öneriler yaşlı hastalar için de geçerlidir.

Kalp ameliyatı sonrası HIT tip II'li hastalar ve kritik hastalar

Kalp ameliyatı geçirmiş HIT tip II'li hastalar ve çoklu organ sistemi yetmezliği olan kritik hastaların veya yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının argatroban kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Verilere dayanarak, tedaviye 0,5 mikrogram/kg/dk (en fazla 10 mikrogram/kg/dk) başlangıç infüzyon hızında başlanabilir ve infüzyon hızı, hedef aPTT aralığı bazal değerinin 1,5-3 katı (100 saniyeden az) olacak şekilde ayarlanır.

Ciddi (çoklu) organ yetmezliği olan (SOFA-II APACHE-II ile veya benzeri ölçütlerle değerlendirilen) kritik hastalar / YBÜ hastaları için azaltılmış bir idame dozu önerilir.

Özellikle hepatik fonksiyondaki akut değişiklikler başta olmak üzere, hastanın klinik durumu göz önüne alınmalı ve aPTT'yi hedeflenen aralıkta tutmak için infüzyon hızı dikkatlice ayarlanmalıdır.

Hedef aPTT değerine ulaşılması ve sürdürülmesi için izleme sıklığı artırılmalıdır.

Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan HIT tip II'li hastalar

Perkütan koroner girişim uygulanan HIT tip II'li hastalarda argatrobanın kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Verilere dayanarak, başka alternatif olmadığında, 3-5 dakikada uygulanan 350 mikrogram/kg bolus dozu ve ardından 25 mikrogram/kg/dk infüzyon dozu ile tedavi başlatılabilir. ACT, bolus doz tamamlandıktan 5-10 dakika sonra kontrol edilmelidir. İşleme, ACT 300 saniyeden büyükse devam edilebilir. ACT 300 saniyenin altında ise, 150 mikrogram/kg'lık ilave bir bolus doz uygulanmalı, infüzyon hızı 30 mikrogram/kg/dk'ya yükseltilmeli ve ACT, 5 ila 10 dakika sonra tekrar kontrol edilmelidir. ACT 450 saniyeden daha büyükse infüzyon hızı 15 mikrogram/kg/dk'ya düşürülmeli ve ACT değerleri 5 ila 10 dakika sonra kontrol edilmelidir. 300 ila 450 arasındaki terapötik bir ACT değeri elde

edildiğinde, infüzyon dozu işlem süresince sürdürülmelidir. ACT ölçümleri Haemotec ve Haemochrom cihazları kullanılarak kaydedilmiştir.

GPIIb / IIIa inhibitörleri ile kombinasyon halinde argatroban kullanımının etkililiği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

Vücut ağırlığı (kg)	ACT değeri 300-450 saniye iken başlangıç dozu 25 mikrogram/kg/dk			ACT değeri < 300 saniye ise doz ayarlama* 30 mikrogram/kg/dk			ACT değeri >450 saniye ise doz ayarlama 15 mikrogram/kg/dk	
	Bolus doz (mikrogram)	İnfüzyon dozu (mikrogram/dk)	İnfüzyon hızı (mL/sa)	Bolus doz (mikrogram)	İnfüzyon dozu (mikrogram/dk)	İnfüzyon Hızı (mL/sa)	İnfüzyon dozu (mikrogram/dk)	İnfüzyon Hızı (mL/sa)
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

NOT: Konsantre ARGAZEM, kullanılmadan önce 1 mg/mL = 1000 mikrogram/mL olacak şekilde seyreltilir.

* ACT değeri < 300 saniye ise 150 mikrogram/kg ek IV bolus doz uygulanabilir.

PKG uygulanan karaciğer yetmezliği olan hastalar için spesifik dozlam bilgisi mevcut değildir. Bu nedenle, PKG gereken karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisi için ARGAZEM kullanımı önerilmemektedir.

Oral antikoagülana geçişi planlanan hastalarda kullanım için öneriler

Kumarin ile ilişkili mikrovasküler trombozu ve venöz ekstremitte kangrenini önlemek için, trombositopeni belirgin olarak düzelineceye (ör., plateletler > 100x10⁹/L) kadar kumarin tipi

oral antikoagülanların kullanımı ertelenmelidir. İdame dozuna, yükleme dozu olmaksızın başlanmalıdır.

Quick tip PT (protrombin zamanı) tayin yöntemi	Owren tip PT (protrombin zamanı) tayin yöntemi
<p>Quick tip PT tayininde aşağıdaki tavsiyeler dikkate alınmalıdır:</p> <p>Quick tip PT tayin yöntemi kullanıldığında argatroban ve kumarin tipi oral antikoagülanların birlikte uygulanması, INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) üzerinde aditif bir etki yaratır.</p> <p>INR hem argatroban dozuna, hem de kullanılan tromboplastin reaktifinin Uluslararası Duyarlılık İndeksine (ISI) bağlıdır.</p> <p>Genel olarak, kombine tedavide 2 mikrogram/kg/dk'ya kadar olan argatroban dozlarıyla, INR değeri minimum 4'e ulaştığında argatroban durdurulabilir.</p>	<p>Bir Owren tip PT tayin yöntemi kullanıldığında, plazma numuneleri analizden önce önemli derecede seyreltilir ve aşağıdaki tavsiyeler dikkate alınmalıdır:</p> <p><i>In vitro</i> testler argatrobanın, yaklaşık 2 mikrogram/kg/dk dozundan kaynaklanan tipik bir plazma konsantrasyonunda INR değeri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, argatrobanın daha yüksek konsantrasyonları, INR değerlerinde bir artışa neden olabilir.</p> <p>Kombine tedavide INR için hedef değer, tek başına oral antikoagülan için önerilen değer kadar, yani 2-3 gibi olmalıdır.</p>

Quick ve Owren tip PT tayin yöntemlerinin her ikisi için;

ARGAZEM ve oral antikoagülanların (kumarin tipi) en az 5 gün süreyle birlikte uygulanması önerilir. ARGAZEM ve oral antikoagülanlar birlikte uygulanıyorken, INR günlük olarak ölçülmelidir. INR için hedef değer, ARGAZEM'in kesilmesinden en az 2 gün öncesine kadar kullanılan tayin yönteminin türüne göre kombine tedavi için belirlenen terapötik aralıkta olmalıdır (yukarıya bakınız).

INR ölçümü ARGAZEM'in kesilmesinden 4-6 saat sonra tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan INR, istenen terapötik aralığın altındaysa, ARGAZEM infüzyonuna yeniden başlanmalı ve tek başına oral antikoagülanlar ile istenen terapötik aralık elde edilinceye kadar prosedür tekrarlanmalıdır.

2 mikrogram/kg/dk'dan yüksek dozlar için, tek başına oral antikoagülanlar ile INR arasındaki veya oral antikoagülanlar ve ARGAZEM'in birlikte uygulanması ile INR arasındaki ilişki daha az öngörülebilir durumdadır. Böyle daha yüksek dozlarla, tek başına oral antikoagülanlar ile INR öngörüsünü yükseltmek için ARGAZEM dozu geçici olarak 2

mikrogram/kg/dk'ya düşürülmelidir (yukarıya bakınız). ARGAZEM ve oral antikoagülanların birlikte kullanımında INR, ARGAZEM dozunun azaltılmasından 4-6 saat sonra ölçülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kontrol edilemeyen kanaması olan hastalarda,
- Argatroban veya içeriğinde bulunan herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ARGAZEM kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ARGAZEM genellikle kanama eğiliminin artmasına neden olur. Hematokrit değerinde açıklanamayan bir düşüş, kan basıncında azalma veya açıklanamayan başka bir semptom, nedenin bir hemorajik olay olabileceğini düşündürmelidir.

ARGAZEM, hastalık durumlarında ve kanama riskinin artmış olduğu diğer durumlarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumlar, ağır hipertansiyon tedavisi, diyabetik retinopati, lomber ponsiyondan hemen sonra, spinal anestezi, özellikle beyin, spinal kord ve göz gibi ameliyatları içeren majör cerrahi işlemler, konjenital veya edinilmiş kanama bozuklukları gibi artan kanama eğilimleriyle ilişkili hematolojik koşulları, ülser gibi gastrointestinal lezyonları içerir.

Parenteral antikoagülanlar: Tüm parenteral antikoagülanlar ARGAZEM'in uygulanmasından önce kesilmelidir. ARGAZEM uygulamasına, heparin tedavisinin kesilmesinden sonra başlanacağı zaman, heparinin aPTT üzerindeki etkisinin azalması için arada yeterli süre (yaklaşık 1-2 saat) bırakılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer hastalığı olan hastalara ARGAZEM uygulanırken gereken önlemler alınmalı; daha düşük bir doz ile başlanarak istenen antikoagülasyon seviyesine ulaşıncaya kadar dikkatlice titrasyon yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Ayrıca, karaciğer yetmezliği bulunan hastada ARGAZEM infüzyonunun kesilmesinden sonra argatroban klirensindeki azalma nedeniyle antikoagülan etkilerin geriye dönmesi için 4 saatten daha uzun süreye ihtiyaç duyulabilir.

Laboratuvar testleri: İnfüzyonun izlenmesi için aPTT ölçümleri önerilir. Protrombin zamanı (örneğin Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) olarak ifade edilen PT), etkinleştirilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ve trombin zamanı (TT) gibi diğer plazma koagülasyon testleri argatroban uygulamasından etkilense de bu testler için terapötik aralıklar tanımlanmamıştır (ACT hariç). Plazma argatroban konsantrasyonları ile antikoagülan etkiler arasında iyi korelasyon bulunur.

ARGAZEM ve kumarin tipi oral antikoagülanların birlikte kullanılması, PT (INR)'yi tek başına oral antikoagülanlar ile oluşturulandan daha çok uzatabilir. Eş zamanlı ARGAZEM ve oral antikoagülan tedavinin izlemi için alternatif yaklaşımlar için Bölüm 4.2'ye bakınız.

ARGAZEM'de hacmin %50'si kadar etanol (alkol) vardır; örneğin, günlük maksimum dozda yaklaşık 4 grama kadar, her dozda 100 mL biraya eş değer, her dozda 40 mL şaraba eş değer gibi. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi üründeki alkol miktarı diğer ilaçların etkilerinin değişmesine sebep olabilir.

Bu tıbbi üründeki alkol miktarı araç ve makine kullanım yeteneğini etkileyebilir.

Bu tıbbi ürün sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ARGAZEM için spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiplatelet ajanlar, trombolitikler ve diğer antikoagülanlar ile birlikte kullanım, kanama riskini artırabilir.

Oral antikoagülan ajanlar: Argatroban ve varfarin (7,5 mg tek oral doz) arasında farmakokinetik ilaç etkileşimleri gösterilmemiştir. Bununla birlikte, argatroban ve varfarinin birlikte kullanılması (başlangıçtaki 5-7,5 mg oral dozu takiben 2,5-6 mg/gün doz 6-10 gün boyunca oral olarak kullanımı) INR artışına neden olmuştur. ARGAZEM'den oral antikoagülanlara geçiş sürecinin yönetimi konusundaki diğer öneriler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Trombolitik, anti platelet ve diğer ajanlar: Argatrobanın trombolitik ajanlarla kullanımında güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Argatroban ile etkileşim bakımından riskler değerlendirilmemiştir. Eş zamanlı tıbbi ilaçlar ilk kez başlandığında dikkatli olunmalıdır.

ARGAZEM alkol içerdiğinden, metronidazol veya disülfiram ile etkileşimi dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Argatrobanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerindeki etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda argatrobanın kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). ARGAZEM ile artmış kanama riski, gebelik sırasında tedavide bir risk teşkil edebilir. ARGAZEM alkol içerir. 70 kg bir hasta, tavsiye edilen maksimum doz ile yaklaşık günde 4 g alkol almış olur. ARGAZEM mutlaka gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Argatroban ve metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Radyoaktif işaretlenmiş argatroban kullanılarak yapılan hayvan çalışmaları, radyoaktivitenin anne sütünde anne kanındakinden daha fazla seviyede olduğunu göstermiştir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya ARGAZEM tedavisinin durdurulup

durdurulmayacağına emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı dikkate alınarak karar verilecektir.

Üreme yeteneği/fertilite

Üreme yeteneği/fertilite üzerindeki potansiyel etkiler hakkında veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ARGAZEM alkol içermektedir. Bu tıbbi üründeki alkol miktarı hastanın araba sürmesini, dikkat gerektiren işler yapma ve diğer makineleri kullanma yeteneğini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Argatrobanın farmakolojik özellikleri göz önüne alındığında beklendiği üzere, asıl advers olayları kanama komplikasyonları oluşturur.

Argatroban ile antikoagüle edilmiş HIT tip II'li hastaları içeren klinik araştırmalarda majör kanamaların insidansı 31/568 (%5,5) ve küçük kanamaların insidansı 221/568 (%38,9) olarak bulunmuştur. aPTT düzeyi, aPTT'nin terapötik aralıkta olanlara kıyasla, bazal değerinin üç katından fazla olan hastalarda majör kanama insidansı neredeyse üç kat fazladır. ARGAZEM'in dozu, hedef aPTT seviyesi olan bazal değer 1,5-3 katı ve 100 saniyeyi geçmeyecek şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Aşağıda, argatroban ile ilişkili olduğu düşünülen klinik araştırmalardaki muhtemel advers reaksiyonların sıklıkları (HIT tip II olan 568 hasta) belirtilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Koagülopati, trombositopeni, lökopeni

Bilinmiyor: Serebral kanama

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, hipoglisemi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Zihin bulanıklığı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi/sersemlik hali, baş ağrısı, senkop, serebrovasküler olay, hipotoni, konuşma bozukluğu

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sağırılık

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, taşikardi, kardiyak arrest, miyokart enfarktüsü, supraventriküler aritmi, perikardiyal efüzyon, ventriküler taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Derin ven trombozu, kanama

Yaygın olmayan: Tromboz, flebit, tromboflebit, şok, periferik iskemi, periferik emboli

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipoksi, pulmoner emboli, dispne, pulmoner hemoraji, plevral efüzyon, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı

Yaygın olmayan: Kusma, konstipasyon, diyare, gastrit, gastrointestinal kanama, melena, disfaji, dilde rahatsızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon bozukluğu, hiperbilirubinemi, hepatik yetmezlik, hepatomegali, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Purpura

Yaygın olmayan: Döküntü, terlemede artış, büllöz dermatit, alopesi, deri hastalığı, ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, böbrek yetmezliği

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ağrı, yorgunluk, uygulama yeri reaksiyonu, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Protrombin kompleks seviyesinde azalma, pıhtılaşma faktörlerinde azalma, pıhtılaşma süresinde uzama, aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, kan alkalin fosfataz artışı, kan laktat dehidrogenaz artışı

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Yara sekresyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kanamalı veya kanamasız aşırı antikoagülasyon, ARGAZEM kullanımını keserek veya infüzyon hızını azaltarak kontrol edilebilir. Klinik çalışmalarda, antikoagülasyon parametreleri, argatrobanın kesilmesinden sonra genelde 2-4 saat içerisinde bazal değerlere döner. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda antikoagülan etkinin geriye dönmesi daha uzun sürebilir.

ARGAZEM için spesifik bir antidot mevcut değildir. Yaşamı tehdit edecek kanama oluşursa ve argatroban plazma seviyesinde aşırı artıştan şüpheleniliyorsa, ARGAZEM hemen kesilmelidir ve aPTT ve diğer koagülasyon testleri yapılmalıdır. Hastaya semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Fareler, sıçanlar, tavşanlar ve köpekler için öldürücü tek intravenöz argatroban dozları sırasıyla 200, 124, 150 ve 200 mg/kg şeklindedir. Akut toksisite semptomları doğrulama refleksi kaybı, titreme, klonik konvülsiyonlar, arka ekstremitte felci ve komadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ilaçlar, direkt trombin inhibitörleri

ATC kodu: B01AE03

Argatroban, sentetik bir L-arginin türevidir ve trombine geri dönüşlü olarak bağlanan bir direkt trombin inhibitörüdür (argatroban monohidratın molekül ağırlığı 526,65'tir). Argatroban antikoagülan etkisini antitrombin III'den bağımsız olarak gösterir ve fibrin oluşmasını, koagülasyon faktörleri V, VIII ve XIII'ün aktivasyonunu, protein C aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Argatroban, trombin için yüksek düzeyde seçicidir; *in vitro* çalışmalarda sentetik tripeptidlerin inhibisyon sabiti (Ki) değerleri 5 ila 39 nM arasındadır.

Argatroban hem serbest hem de pıhtı ile ilişkili trombinin etkisini inhibe etme yeteneğindedir. Heparin ile indüklenen antikorlarla etkileşmez. Birden fazla dozda argatroban alan hastalarda argatroban karşı antikor oluşmasına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Argatrobanın HIT tip II'deki etkililiğine dair kanıt, argatroban ile tedavi edilen toplamda 568 yetişkin hastanın katıldığı 2 çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu klinik çalışmalarda uygulanan ortalama tedavi süresi 6 gündür ve maksimum süre 14 gündür. İlk prospektif çalışmada, argatroban grubunda, geçmiş kontrollere (n=46) kıyasla, 37 günde birleşik sonuçta (ölüm, amputasyon, yeni tromboz) bir iyileşme gözlenmiştir.

Birincil sonlanım noktasının görülme sıklığının azaltılması, tromboembolik komplikasyonsuz HIT tip II' li hastaların alt gruplarında (25,6%'ya karşı 38,8%, kategorik analiz ile $p=0,014$, etkinlik süresi analizi ile $p=0,007$) ve tromboembolik komplikasyonlu HIT tip II'li hastaların alt gruplarında (43,8%'e karşı 56,5%, kategorik analiz ile $p=0,131$, etkinlik süresi analizi ile $p=0,018$) tutarlıdır.

Çalışmalar istatistiksel olarak bireysel sonlanım noktaları için güçlendirilmemiştir. Ancak ilk prospektif çalışmada, tromboembolik komplikasyon bulunmayan ve bulunan HIT tip II'li hastalar için bireysel sonlanım noktası insidansının azalması sırasıyla şu şekildedir: mortalite (%16,9 ile %21,8, n.s.*) ve (%18,1 ile %28,3, n.s.*), amputasyon (%1,9 ile %2, n.s.*) ve (%11,1 ile %8,7, n.s.*), yeni trombozlar (%6,9 ile %15, $p=0,027$) ve (%14,6 ile %19,6, n.s.).

İkinci takip (izlem) çalışmasında da benzer sonuçlar gözlemlendi.

*n.s.: İstatistiksel olarak önemli (anlamli) bulunmayan bulguları ifade eder.

Pediyatrik popülasyon:

On sekiz yaşın altındaki hastalarda argatrobanın kullanımının etkililiği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, ABD'de heparin antikoagülasyonuna alternatif bir ilaç gerektiren (şüpheli) HIT tip II'li 18 pediyatrik ağır hasta üzerinde prospektif bir klinik çalışmada sınırlı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmaya katılan hastaların yaş aralıkları şu şekildedir: altı aydan küçük (8 hasta), altı ay ila 8 yaş arası (6 hasta) ve 8 ila 16 yaş arası (4 hasta). Tüm hastalar ağır durumda ve birden fazla eşzamanlı ilaç almaktaydı.

On üç hastaya argatroban sadece sürekli infüzyonla (bolus dozu olmadan) verilmiştir. Bu 13 hastanın çoğunluğunda, bazal değer 1,5 ila 3 katı (100 saniyeyi geçmeyen) aPTT elde etmek için dozaj 1 mikrogram/kg olarak başlatılmıştır. Çoğu hastada, antikoagülasyon parametrelerini istenen aralıkta tutmak için çok sayıda doz ayarlamalarının yapılması gerekmiştir.

Otuz günlük çalışma periyodunda iki hastada argatroban uygulaması sırasında ve diğer üç hastada argatroban kesildikten sonra tromboz olayları meydana gelmiştir. İki hastada majör kanama meydana gelmiş; hastaların birinde sepsis ve trombositopeni zemininde uygulanan argatroban tedavisinden 4 gün sonra intrakranyal hemoraji oluşmuştur. Diğer bir hasta 14 günlük tedaviyi tamamlamış, ancak tedavinin tamamlanmasının hemen ardından argatroban alırken intrakranyal hemoraji görülmüştür.

Sınırlı veriler mevcut olduğu için, hepatik fonksiyonları normal olan ağır pediyatrik hastalarda, başlangıç olarak 0,75 mikrogram/kg/dk'lık sürekli infüzyon hızı önerilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ağır pediyatrik hastalarda azaltılmış başlangıç dozu olarak: 0,2 mikrogram/kg/dk önerilir (bkz. Bölüm 5.2). Doz, hedef aPTT değerine yani bazal değer 1,5 - 3 katına ulaşacak (100 saniyeyi geçmeyecek) şekilde ayarlanır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hem argatroban hem antikoagülan etki için kararlı durum seviyeleri tipik olarak 1-3 saat içinde elde edilir ve infüzyon kesilinceye veya dozaj ayarlanıncaya kadar sürer. Kararlı durum plazma argatroban konsantrasyonları, doz ile orantılı olarak artar (sağlıklı bireylerde 40 mikrogram/kg/dk infüzyon dozları için) ve kararlı durum antikoagülan etkileri ile iyi korelasyon gösterir. Sağlıklı gönüllüler ve kalp hastalarında, 40 mikrogram/kg/dk'ya kadar infüzyon dozlarında argatroban, doza bağımlı olarak, aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT), uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ve trombin zamanını (TT) artırır.

Emilim:

Argatroban intravenöz yolla uygulanır ve dolayısıyla hemen tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım:

Argatroban esas olarak ekstraselüler sıvıda dağılır. Dağılım hacmi ($V_d\beta$) 391 ± 155 mL/kg (ortalama \pm SD) bulunmuştur. Argatroban, albumine ve α_1 -asit glikoproteinine sırasıyla %20 ve %34 olmak üzere, insan serum proteinlerine %54 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Argatrobanın metabolizması henüz tam olarak belirlenememiştir. Tanımlanan metabolitler (M1, M2 ve M3), karaciğerde 3-metil tetrahidrokinolin halkasının hidroksillenmesi ve aromatisasyonu ile oluşur. Metabolitlerin oluşması, *in vitro* sitokrom P450 CYP3A4/5 enzimleri ile katalize edilir, ancak bu *in vivo* eliminasyonun önemli bir yolu değildir. Birincil metabolit (M1), argatrobandan 40 kat daha zayıf antitrombin etki göstermektedir. M1, M2 ve M3 metabolitleri idrarda tespit edilmiştir ve M1 metaboliti plazma ve dışkıda da tespit edilmiştir.

21-(R) ve 21-(S) diastereoizomerleri arasında karşılıklı dönüşme yoktur. Diastereoizomerlerin oranı metabolizmayla veya karaciğer yetmezliği ile değişmez ve 65:35 (\pm %2) olarak sabit kalır.

Eliminasyon:

İnfüzyonun sona ermesiyle, argatroban konsantrasyonu hızla azalır. Görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü (ortalama \pm SD), 52 ± 16 dakikadır. Klirens (ortalama \pm SD), $5,2 \pm 1,3$ mL/kg/dk'dır.

Argatroban çoğunlukla feçesle, muhtemelen safra salgısı yoluyla atılır. ^{14}C radyoaktif işaretli argatrobanın intravenöz infüzyonunu takiben, dozun $\%21,8 \pm 5,8$ 'i idrarla, $\%65,4 \pm 7,1$ 'i feçesle atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Klirens, daha genç bireylere oranla $\%15$ daha düşüktür. Yaşa bağlı doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulma (kreatinin klirensi ≤ 29 mL/dk) olan hastalar ile terminal yarılanma ömrü 47 ± 22 dakika bulunan, böbrek fonksiyonları normal olan (kreatinin klirensi ≥ 80 mL/dk) hastalar karşılaştırıldığında, bu değer (terminal yarılanma ömrü) sadece biraz uzamıştır (65 ± 35 dakika). Başlangıç doz rejimini böbrek işlevine göre ayarlamak gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh skoru 7-11) klirens, sağlıklı gönüllülerin $\%26$ 'sı kadardır. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun azaltılması gereklidir. ARGAZEM, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik hastalar:

Ağır pediyatrik hastalarda argatroban klirensi azalmıştır. Popülasyon farmakokinetiği modellenmesine dayanılarak pediyatrik hastalarda ($0,17$ L/saat/kg) klirens sağlıklı erişkinlere göre ($0,31$ L/saat/kg) $\%50$ daha düşüktür. Popülasyonun farmakokinetik verileri, infüzyon hızının vücut ağırlığına göre ayarlanması gerektiğini de göstermektedir.

Diğer özel popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiği modellenmesine dayanılarak, bilirubin düzeyleri normal olan pediatrik hastalara kıyasla, bilirubin düzeyleri yüksek (kardiyak komplikasyonlara veya karaciğer yetmezliğine ikincil gelişen) olan hastalarda klirens ortalama %80 daha düşük bulunmuştur (0,03 L/saat/kg).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlik farmakolojisi ve genotoksisite konvansiyonel çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını ortaya koymaktadır. Sürekli intravenöz infüzyonlarla toksisite çalışmaları ve günlük intravenöz bolus enjeksiyonlarını kullanarak üreme toksisitesi çalışmaları sadece argatrobana sınırlı sistemik maruz kalma sağlamıştır (insanlarda görülen maruziyetin 2 katı). Bu çalışmalar insanlar için herhangi bir risk teşkil etmese de, değeri düşük sistematik maruz kalma ile sınırlandırılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

D-sorbitol

Susuz alkol

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

ARGAZEM'in, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür, glukoz 50 mg/mL (%5) çözeltisi veya sodyum laktat I.V infüzyonluk çözeltileri ile seyreltildiğinde (bkz. Bölüm 6.6), seyreltilmiş çözeltinin kimyasal, fiziksel olarak kullanım stabilitesi 25°C ve 2-8°C'de 14 güne kadardır.

Ancak mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş ürün hemen kullanılmalıdır, eğer hemen kullanılmıyorsa kullanımdaki saklama süresi ve kullanım öncesi şartları tamamen kullanıcının

sorumluluğundadır ve normalde bu süre, kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda seyreltme yapılmadığı sürece, 2 ila 8°C’de 24 saati aşmayacak şekildedir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda, 1 adet 2,5 mL konsantre çözelti içeren 5 mL’lik tip I renksiz cam flakon bulunmaktadır.

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

ARGAZEM, sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyon çözeltisi, glikoz 50 mg/mL (%5) infüzyon çözeltisi veya sodyum laktat intravenöz infüzyon çözeltisi ile son konsantrasyonu 1 mg/mL olacak şekilde seyreltilir. Eğer çözelti bulanıksa veya çözünmeyen partiküller görünüyorsa kullanılmamalı ve atılmalıdır.

Her 2,5 mL flakon 250 mL seyreltici ile 100 kat seyreltilmelidir. Flakon tek kullanımlıktır. Her 250 mL seyreltici için 250 mg (2,5 mL) veya her 500 mL seyreltici için 500 mg (5 mL) kullanılır. Oluşturulan çözelti seyreltici torbanın veya şişenin içinde bir dakika boyunca tekrar tekrar çevrilmesi ile karıştırılmalıdır. Seyreltilmiş çözelti berrak olmalıdır ve görünür parçacıklar içermemelidir. Hazırlama işleminden sonra, çözümlenmiş mikro-çökeltilerin oluşması nedeniyle hafif fakat kısa süreli bir bulanıklık görülebilir.

İntravenöz hatların, ışığa karşı korunması için folyo ile kaplanması gerekli değildir.

Korunmamış hatlarla uygulanmasından sonra, önemli bir potans kaybı kaydedilmemiştir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/585

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ