FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arganova 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de monohidrato de argatroban.

1 vial con 2,5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 250 mg de monohidrato de argatroban. La concentración final tras su dilución siguiendo las instrucciones es de 1 mg/ml (ver sección 6.6).

Excipientes: 1 ml de solución contiene 400 mg de etanol (50% en volumen) y 300 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución límpida, incolora o ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II que necesiten tratamiento antitrombótico parenteral.
El diagnóstico debe confirmarse mediante HIPAA (ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina) o una prueba equivalente. No obstante, esa confirmación no debe retrasar el inicio del tratamiento.

4.2. Posología y forma de administración

Vía intravenosa.

Dosis inicial

El tratamiento con Arganova debe iniciarse bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en trastornos de la coagulación. La dosis inicial en pacientes adultos sin insuficiencia hepática en la TIH de tipo II es de 2 microgramos/kg/min, administrados mediante perfusión continua (ver Forma de administración). Antes de administrar Arganova, debe suspenderse el tratamiento con heparina y obtener un valor basal del TTPA.

Recomendaciones generales
Vigilancia:

En general, la vigilancia de los pacientes que reciben tratamiento con Arganova se basa en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA).
En los análisis realizados para determinar los efectos anticoagulantes (incluido el TTPA), las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan normalmente entre 1 y 3 horas después de iniciar el tratamiento con Arganova.
El intervalo objetivo para el TTPA en estado de equilibrio es de 1,5 a 3,0 veces el valor basal inicial, pero sin exceder los 100 segundos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que haya que ajustar la dosis para alcanzar el TTPA objetivo (ver Modificaciones de la dosis). El TTPA debe controlarse dos horas después del inicio de la perfusión para confirmar que esté dentro del intervalo terapéutico deseado. De ahí en adelante, el TTPA tendrá que controlarse por lo menos una vez al día.

Modificaciones de la dosis:

Tras administrar la dosis inicial de Arganova, la posología puede ajustarse dependiendo de la evolución clínica hasta que el TTPA en estado de equilibrio esté dentro del intervalo terapéutico deseado (de 1,5 a 3,0 veces el valor basal inicial, pero sin exceder los 100 segundos). En caso de un TTPA elevado (más de 3 veces el valor basal o más de 100 segundos), se debe interrumpir la perfusión hasta que el TTPA se encuentre dentro del intervalo deseado de 1,5 a 3 veces el valor basal (lo que normalmente se consigue en las 2 horas siguientes a la interrupción de la perfusión), y reanudarla a la mitad de la velocidad de perfusión anterior. El TTPA debe vigilarse de nuevo al cabo de 2 horas.
La dosis máxima recomendada es de 10 microgramos/kg/min. La duración máxima recomendada del tratamiento es de 14 días, aunque se dispone de una experiencia clínica limitada con su administración durante períodos más largos (ver sección 5.1).

Esquema de dosis estándar **Velocidad de perfusión inicial 2 microgramos/kg/min.**			**Pacientes en estado crítico/ insuficiencia hepática** **Velocidad de perfusión inicial 0,5 microgramos/kg/min.**	
TTPA(s)	**Cambio en la velocidad de perfusión**	**Siguiente TTPA**	**Cambio en la velocidad de perfusión**	**Siguiente TTPA**
< 1,5 veces el valor basal	Incrementar en 0,5 microgramos/kg/min.	2 horas	Incrementar en 0,1 microgramos/kg/min	4 horas
1,5-3,0 veces el valor basal inicial (sin exceder los 100 s)	Sin cambio	2 horas; tras 2 TTPA(s) consecutivos dentro del intervalo deseado, comprobar al menos una vez al día	Sin cambio	4 horas; tras 2 TTPA(s) consecutivos dentro del intervalo deseado, comprobar al menos una vez al día
> 3,0 veces el valor basal ó > 100 s	Interrupción de la perfusión hasta que el TTPA se encuentre entre 1,5-3,0 veces el valor basal; Reanudar a la mitad de la velocidad de perfusión anterior	2 horas	Interrupción de la perfusión hasta que el TTPA se encuentre entre 1,5-3,0 veces el valor basal; Reanudar a la mitad de la velocidad de perfusión anterior	4 horas

Forma de administración

Arganova se suministra en forma de un concentrado (250 mg/2,5 ml) que debe ser diluido 100 veces antes de su perfusión para alcanzar una concentración final de 1 mg/ml (ver sección 6.6).

En la tabla siguiente se indican las velocidades de perfusión normales para la dosis inicial recomendada de 2 microgramos/kg/min (concentración final de 1 mg/ml). En la tabla se indican también las velocidades de perfusión normales para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y los pacientes en estado crítico con una velocidad de perfusión inicial de 0,5 microgramos/kg/min.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Peso corporal (kg)	Velocidad de perfusión (ml/h)	
	2 microgramos/kg/min	0,5 microgramos/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

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Ancianos

La dosis inicial normal recomendada en adultos es también aplicable a los pacientes ancianos.

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de un estudio clínico prospectivo realizado en 18 niños (desde recién nacidos hasta 16 años de edad) y otros datos publicados. En esta población de pacientes no se han podido establecer claramente ni la dosis eficaz segura, ni el intervalo objetivo para el TTPA y el tiempo de coagulación activado (TCA) de Arganova. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

La dosis inicial normal recomendada en adultos es también aplicable a los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Arganova en pacientes hemodializados. Según esos datos, el tratamiento podría iniciarse con un bolo inicial (250 microgramos/kg), seguido de la perfusión continua de 2 microgramos/kg/min. La perfusión se suspende 1 hora antes del final del procedimiento. El intervalo objetivo del TCA es de 170-230 segundos (medido con el aparato Haemotec).

Los pacientes que ya estén recibiendo Arganova no necesitarán una dosis en bolo.

El aclaramiento de Arganova a través de las membranas de alto flujo utilizadas durante la hemodiálisis y la hemofiltración venovenosa continua fue clínicamente insignificante.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), se recomienda una dosis inicial de 0,5 microgramos/kg/min (ver secciones 4.4 y 5.2). El TTPA debe vigilarse de cerca y ajustar la dosis según esté clínicamente indicado. Arganova está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con TIH de tipo II después de someterse a cirugía cardíaca y pacientes en estado crítico

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Arganova en pacientes con TIH de tipo II después de someterse a cirugía cardíaca y en pacientes en estado crítico o en unidades de vigilancia intensiva (UVI) con fallo orgánico (múltiple). Según esos datos, el tratamiento podría iniciarse con una velocidad de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

perfusión inicial de 0,5 microgramos/kg/min (máximo de 10 microgramos/kg/min) y se ajustaría para conseguir un intervalo objetivo de TTPA de 1,5 a 3,0 veces el valor basal (sin exceder los 100 segundos).

En pacientes en estado crítico o en la UVI con fallo orgánico grave (múltiple) (evaluado aplicando SOFA-II, APACHE-II u otras escalas equivalentes), se recomienda reducir la dosis de mantenimiento.

Debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente, especialmente las alteraciones agudas en la función hepática, y la velocidad de la infusión debe ajustarse cuidadosamente para conseguir que el TTPA se mantenga dentro del intervalo deseado.

Se recomienda aumentar la frecuencia de los controles para tener la seguridad de que se alcanzan y mantienen los valores recomendados del TTPA.

Pacientes con TIH de tipo II sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP)

Se dispone de datos limitados sobre el uso de Arganova en pacientes con TIH de tipo II sometidos a una intervención coronaria percutánea. Según esos datos, cuando no existen otras alternativas, el tratamiento podría iniciarse con una dosis en bolo de 350 microgramos/kg durante 3 a 5 minutos, seguido de una perfusión de 25 microgramos/kg/min. El TCA debe comprobarse entre 5 y 10 minutos después de finalizar la dosis en bolo. El procedimiento puede continuar si el TCA excede 300 segundos. Si el TCA es inferior a 300 segundos, debe administrarse un segundo bolo de 150 microgramos/kg, aumentar la velocidad de perfusión a 30 microgramos/kg/min y comprobar el TCA entre 5 y 10 minutos después. Si el TCA excede 450 segundos, debe reducirse la velocidad de perfusión a 15 microgramos/kg/min y comprobar los valores de TCA entre 5 y 10 minutos después. Una vez que se consigue un TCA terapéutico de entre 300 y 450 segundos, la dosis de perfusión debe mantenerse durante todo el procedimiento. Las mediciones del TCA se registraron utilizando aparatos de Haemotec y de Haemochrom.

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de Arganova administrado en combinación con inhibidores de GPIIb/IIIa.

Peso (kg)	**Para un TCA de 300-450 segundos Dosis inicial 25 microgramos/kg/min**			**Si TCA < 300 segundos Ajuste de dosis† 30 microgramos/kg/min**			**Si TCA > 450 segundos Ajuste de dosis 15 microgramos/kg/min**	
	Dosis en bolo (microgramos)	**Dosis de perfusión (microgramos/min)**	**Velocidad de perfusión (ml/h)**	**Dosis en bolo (microgramos)**	**Dosis de perfusión (microgramos/min)**	**Velocidad de perfusión (ml/h)**	**Dosis de perfusión (microgramos/min)**	**Velocidad de perfusión (ml/h)**
50	17500	1250	75	7500	1500	90	750	45
60	21000	1500	90	9000	1800	108	900	54
70	24500	1750	105	10500	2100	126	1050	63
80	28000	2000	120	12000	2400	144	1200	72
90	31500	2250	135	13500	2700	162	1350	81
100	35000	2500	150	15000	3000	180	1500	90
110	38500	2750	165	16500	3300	198	1650	99
120	42000	3000	180	18000	3600	216	1800	108
130	45500	3250	195	19500	3900	234	1950	117
140	49000	3500	210	21000	4200	252	2100	126

NOTA: Arganova concentrado se diluye antes de su uso hasta 1 mg/ml = 1000 microgramos/ml
† Si el TCA<300 segundos, debe administrarse otra dosis en bolo IV de 150 microgramos /kg.

No se dispone de información específica sobre la posología en pacientes con insuficiencia hepática sometidos a una ICP. En consecuencia, no se recomienda el uso de Arganova para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática que necesiten una ICP.

Recomendaciones de uso en pacientes que vayan a pasar a un anticoagulante por vía oral.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de anticoagulantes orales (cumarínicos) debe retrasarse hasta que remita considerablemente la trombocitopenia (por ejemplo, plaquetas >100 x 10^9/l) para evitar una trombosis microvascular asociada a la cumarina y gangrena de origen venoso de las extremidades. Se debe administrar la dosis de mantenimiento indicada, sin necesidad de una dosis de carga.

Determinación del TP por el test de Quick	**Determinación del TP por el método de Owren**
En la determinación del TP por el test de Quick, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones: La administración conjunta de Arganova y anticoagulantes orales cumarínicos produce un efecto aditivo sobre el CIN cuando se determina el TP por el test de Quick. El CIN depende tanto de la dosis de Arganova administrada como del índice de sensibilidad internacional (ISI) del reactivo de tromboplastina utilizado. En general, con dosis de Arganova de hasta 2 microgramos/kg/min, su administración puede suspenderse cuando el CIN alcanza un valor de 4 con el tratamiento combinado.	Cuando el TP se determina por el método de Owren, las muestras de plasma se diluyen considerablemente antes del análisis y deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones: Los estudios *in vitro* indican que Arganova no tiene efectos clínicamente significativos en el valor del CIN con una concentración plasmática típica obtenida con una dosis aproximada de 2 microgramos/kg/min. Sin embargo, las concentraciones más altas de Arganova pueden dar lugar a un aumento de los valores del CIN. El valor objetivo del CIN durante el tratamiento combinado debe ser el mismo que el recomendado para el anticoagulante oral en monoterapia, es decir, de 2-3.

Tanto con el test de Quick como con el método de Owren para la determinación del TP:

Se recomienda administrar el tratamiento combinado de Arganova y anticoagulantes orales (cumarínicos) durante un mínimo de 5 días. El CIN debe medirse a diario durante el tratamiento combinado con Arganova y anticoagulantes orales. Durante el tratamiento combinado, el valor objetivo del CIN debe mantenerse dentro del intervalo terapéutico, según el método de análisis utilizado (ver más arriba), durante al menos 2 días antes de suspender la administración de Arganova.

La determinación del CIN debe repetirse 4-6 horas después de la suspensión de Arganova. Si los valores repetidos del CIN están por debajo del intervalo terapéutico deseado, debe reanudarse la perfusión de Arganova y repetir el procedimiento a diario hasta alcanzar el intervalo terapéutico deseado con sólo los anticoagulantes orales.

Con dosis mayores de 2 microgramos/kg/min, la relación entre el CIN obtenido con sólo anticoagulantes orales y el obtenido con anticoagulantes orales más Arganova es menos predecible. Con esas dosis más altas, la dosis de Arganova debe reducirse temporalmente a 2 microgramos/kg/min para mejorar la predicción del CIN con sólo anticoagulantes orales (ver más arriba). El CIN obtenido con Arganova y anticoagulantes orales debe medirse entre 4 y 6 horas después de reducir la dosis de Arganova.

4.3. Contraindicaciones

Arganova está contraindicado en pacientes con hemorragia no controlada. Hipersensibilidad a argatroban o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Arganova suele aumentar la tendencia a sufrir hemorragias. Ante un descenso del hematocrito sin causa aparente, un descenso de la presión arterial o algún otro síntoma no explicado, se debe considerar un posible episodio hemorrágico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Arganova debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedades u otras circunstancias que aumenten el riesgo de hemorragia, como tratamiento por hipertensión grave; retinopatía diabética; inmediatamente después de una punción lumbar; anestesia raquídea; cirugía mayor, sobre todo si afecta al cerebro, la médula espinal o el ojo; procesos hematológicos que aumentan la tendencia a sufrir hemorragias, como trastornos hemorrágicos adquiridos o congénitos, y lesiones gastrointestinales como úlceras.

Anticoagulantes parenterales: Todos los anticoagulantes parenterales deben interrumpirse antes de la administración de Arganova. Cuando el tratamiento con Arganova vaya a iniciarse después de interrumpir la administración de heparina, debe dejarse tiempo suficiente (entre 1 y 2 horas) para que disminuya el efecto de la heparina en el TTPA antes de iniciar el tratamiento con Arganova.

Insuficiencia hepática: Debe extremarse la precaución cuando se administre Arganova a pacientes con enfermedad hepática, empezando con una dosis más baja y ajustándola gradualmente hasta alcanzar el nivel deseado de anticoagulación (ver sección 4.2). Además, tras la interrupción de la perfusión de Arganova en pacientes con insuficiencia hepática, el aclaramiento reducido de argatroban puede hacer que los efectos anticoagulantes tarden más de 4 horas en desaparecer.

Pruebas analíticas: Se recomiendan determinaciones del TTPA para vigilar la perfusión. Aunque Arganova afecta a otras pruebas de la coagulación plasmática, como el tiempo de protrombina (TP, expresado por ejemplo como el cociente internacional normalizado (CIN), el tiempo de coagulación activado (TCA) y el tiempo de trombina (TT), no se han establecido los intervalos terapéuticos para esas pruebas (con la excepción de ACT). Las concentraciones plasmáticas de argatroban se correlacionan estrechamente también con los efectos anticoagulantes.
El uso concomitante de Arganova y de anticoagulantes orales del tipo cumarina puede prolongar el TP (CIN) más que los anticoagulantes orales en monoterapia. En la sección 4.2 se indican otras formas de vigilar el tratamiento combinado con Arganova y anticoagulantes orales.

Este medicamento contiene etanol. La dosis diaria máxima recomendada (10 microgramos/kg/min) de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 kg sería igual a la exposición a 57.6 mg/kg de etanol que podría producir un aumento en la concentración de alcohol en sangre de aproximadamente 9.6 mg/100 ml. Como este medicamento se administra normalmente de forma lenta durante varias horas, los efectos del alcohol pueden ser menores.
Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

No existe un antídoto específico para Arganova.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso simultáneo de Arganova con antiagregantes plaquetarios, trombolíticos y otros anticoagulantes puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Anticoagulantes orales: No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre Arganova y warfarina (dosis oral única de 7,5 mg). No obstante, la administración conjunta de Arganova y warfarina (dosis oral inicial de 5-7,5 mg seguida de 2,5-6 mg/día por vía oral durante 6-10 días) produce un aumento del cociente internacional normalizado (CIN). Ver en la sección 4.2 recomendaciones relativas a la sustitución de Arganova por anticoagulantes orales.

Trombolíticos, antiagregantes plaquetarios y otros fármacos: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Arganova cuando se administra en combinación con trombolíticos.

No se han evaluado los riesgos de interacción con argatroban. Se recomienda precaución cuando se empiecen a administrar medicamentos concomitantes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Arganova contiene etanol, por lo que no puede descartarse una posible interacción con metronidazol odisulfiram.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de Arganova en mujeres embarazadas. La toxicidad reproductiva del argatroban se ha estudiado de forma incompleta en experimentos con animales, ya que la exposición sistémica se ha visto limitada por problemas técnicos (ver en la sección 5.3 los resultados de estudios en animales). El mayor riesgo de hemorragia con Arganova puede ser peligroso durante el embarazo. Arganova contiene etanol. Un paciente de 70 kg al que se administre la dosis diaria máxima recomendada (10 microgramos/kg/min) recibiría una dosis aproximada de 4 g de etanol al día. Arganova no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario.

Lactancia
No se dispone de datos sobre el paso de argatroban a la leche materna. Los estudios realizados en animales con argatroban radiomarcado han demostrado que se alcanzan niveles más altos de radiactividad en la leche materna que en la sangre materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras consideran el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad
No existen datos sobre los posibles efectos de Arganova en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En teoría, la presencia de etanol en la formulación (1 g por vial) puede afectar a la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria. Sin embargo, es improbable que ese efecto tenga importancia clínica en pacientes tratados con Arganova.

4.8. Reacciones adversas

Las complicaciones hemorrágicas, como era de esperar dadas las propiedades farmacológicas de Arganova, constituyen los principales acontecimientos adversos. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con TIH de tipo II que recibieron Arganova como tratamiento anticoagulante, la incidencia de hemorragias graves fue del 31/568 (5,5 %) y la incidencia de hemorragias leves, 221/568 (38,9 %). La incidencia de hemorragias graves fue casi tres veces mayor en los pacientes con un TTPA igual a más de tres veces el valor basal, que en los pacientes con un TTPA dentro del intervalo terapéutico.Se han notificado hemorragias cerebrales asociadas al uso de argatroban, pero no se ha determinado su incidencia. La dosis de Arganova debe ajustarse para conseguir un intervalo objetivo de TTPA de 1,5 a 3,0 veces el valor basal, sin exceder los 100 segundos (ver sección 4.2).

La incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos (568 pacientes con TIH de tipo II) que se consideran posiblemente relacionadas con Arganova son las siguientes:

Órgano/sistema	**Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1000 a 1/100)**	**No se conoce (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones		Infección, infecciones del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y	Anemia	Coagulopatía,	Hemorragia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

del sistema linfático		trombocitopenia, leucopenia	cerebral
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, hipoglucemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, síncope, ictus, hipotonía, trastorno del habla	
Trastornos oculares		Alteración visual	
Trastornos del oído y del laberinto		Sordera	
Trastornos cardíacos		Fibrilación auricular, taquicardia, paro cardíaco, infarto de miocardio, arritmia supraventricular, derrame pericárdico, taquicardia ventricular, hipertensión, hipotensión	
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda, hemorragia	trombosis, flebitis, tromboflebitis, tromboflebitis superficial de la pierna, shock, isquemia periférica, embolia periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipoxia, embolia pulmonar, disnea, hemorragia pulmonar, derrame pleural, hipo	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, estreñimiento, diarrea, gastritis, hemorragia digestiva baja, melenas, disfagia, trastorno de la lengua	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepática, hepatomegalia, ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Púrpura	Erupción, sudoración aumentada, dermatitis vesicular, alopecia, trastorno cutáneo, urticarial	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular, myalgia	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre, dolor, fatiga, reacción en la zona de aplicación, reacción en el lugar de inyección, edema periférico	
Exploraciones complementarias		Disminución de los niveles de protrombina, factor de coagulación disminuido, tiempo de coagulación	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		alargado, aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina elevada en suero, lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Supuración de la herida	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

El exceso de anticoagulación, con o sin hemorragia asociada, puede controlarse interrumpiendo el tratamiento con Arganova o reduciendo la velocidad de perfusión. En estudios clínicos, los parámetros de anticoagulación retornan al valor basal generalmente en el plazo de 2 a 4 horas después de interrumpir la administración de Arganova. La reversión del efecto anticoagulante puede tardar más tiempo en pacientes con insuficiencia hepática.

No existe ningún antídoto específico para Arganova. Si se produce una hemorragia potencialmente mortal y se sospecha que las concentraciones plasmáticas de argatroban son demasiado altas deberá suspenderse de inmediato la administración de Arganova y realizar una determinación del TTPA y otras pruebas de coagulación. El paciente debe recibir tratamiento sintomático y de apoyo.

Las dosis intravenosas únicas letales de argatroban en ratones, ratas, conejos y perros fueron de 200, 124, 150 y 200 mg/kg, respectivamente. Los síntomas de toxicidad aguda consistieron en pérdida del reflejo de enderezamiento, temblores, convulsiones clónicas, parálisis de las extremidades traseras y coma.

Cada vial contiene 1 g de etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina.

Código ATC: B01AE03.

El argatroban, un derivado sintético de la L-arginina, es un inhibidor directo de la trombina (monohidrato de argatroban peso molecular de 526,65) que se une de forma reversible a la trombina. El argatroban ejerce su efecto anticoagulante con independencia de la antitrombina III e inhibe la formación de fibrina; la activación de factores de coagulación V, VIII y XIII; la activación de la proteína C; y la agregación plaquetaria.

El argatroban muestra una gran afinidad por la trombina; en los estudios *in vitro* realizados con tripéptidos sintéticos, la constante de afinidad (Ki) varía entre 5 y 39 nM.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El argatroban es capaz de inhibir la acción de la trombina tanto libre como formando coágulos. No interacciona con los anticuerpos inducidos por la heparina. Tampoco se observaron signos de formación de anticuerpos contra el argatroban en pacientes que habían recibido varias dosis de argatroban.

Los datos que demuestran la eficacia de Arganova en la TIH de tipo II proceden de dos estudios realizados en un total de 568 pacientes adultos tratados con Arganova. La duración media del tratamiento administrado en esos estudios clínicos fue de 6 días, con un máximo de 14 días. En el primer ensayo prospectivo, se observó una mejoría en el criterio de valoración compuesto (muerte, amputación, nueva trombosis) a los 37 días en el grupo de Arganova, respecto a los controles históricos. La incidencia del criterio de valoración principal se redujo por igual en todos los subgrupos de pacientes con TIH de tipo II sin complicaciones tromboembólicas (25,6 % frente al 38,8 %, p=0,014 por análisis categórico; p=0,007 por tiempo al evento) y pacientes con TIH de tipo II con complicaciones tromboembólicas (43,8 % frente al 56,5 %, p=0,131 por análisis categórico; p=0,018 por tiempo al evento). La falta de significación del análisis categórico en la TIH de tipo II con complicaciones tromboencefálicas fue debida al bajo número de pacientes en el control histórico (n=46).

Los estudios no tuvieron la potencia estadística para los criterios de valoración individuales. Sin embargo, en el primer estudio prospectivo, la incidencia de criterios de valoración individuales se redujo en los pacientes con TIH de tipo II con y sin complicaciones tromboembólicas, respectivamente, en los siguientes porcentajes: mortalidad (16,9 frente al 21,8 %, p=0,311) y (18,1 frente al 28,3 %, p=0,146), amputación (1,9 frente al 2,0 %, p=1,000) y (11,1 frente al 8,7 %, p=0,787), nueva trombosis (6,9 frente al 15 %, p=0,027) y (14,6 frente al 19,6 %, p=0,486).

En el segundo estudio de seguimiento, se observaron unos resultados similares.

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Arganova en pacientes menores de 18 años. No obstante, se dispone de datos limitados sobre los resultados de un estudio clínico prospectivo realizado en Estados Unidos en 18 pacientes pediátricos en estado crítico con (presunta) TIH de tipo II que precisaron un tratamiento alternativo a la anticoagulación con heparina.

El rango de edad de los pacientes que participaron en dicho estudio fue de menos de seis meses (8 pacientes), de seis meses a menos de 8 años (6 pacientes) y de 8 a 16 años (4 pacientes). Todos los pacientes presentaban enfermedades subyacentes graves y estaban recibiendo varios medicamentos concomitantes.

Trece pacientes recibieron Arganova exclusivamente mediante perfusión continua (sin dosis en bolo). En la mayoría de esos 13 pacientes, el tratamiento se inició con 1 microgramo/kg/min para conseguir un TTPA entre 1,5 y 3 veces mayor que el valor basal (sin exceder los 100 segundos). La mayoría de los pacientes precisaron varios ajustes de la dosis para mantener los parámetros de anticoagulación dentro del intervalo deseado.

En los 30 días del período de estudio, se produjeron episodios trombóticos durante la administración de Arganova en dos pacientes y tras la suspensión de Arganova en otros tres pacientes. Se produjeron hemorragias graves en dos pacientes; un paciente presentó hemorragia intracraneal después de 4 días de tratamiento con Arganova en presencia de sepsis y tromobocitopenia. Otro paciente finalizó 14 días de tratamiento, pero experimentó una hemorragia intracraneal durante la administración de Arganova después de finalizar el periodo de tratamiento del estudio

Como sólo se dispone de datos limitados, se recomienda una velocidad de perfusión continua inicial de 0,75 microgramos/kg/min en los pacientes pediátricos en estado crítico con función hepática normal. En los pacientes pediátricos en estado crítico con insuficiencia hepática (ver sección 5.2), se recomienda reducir la dosis inicial a 0,2 microgramos/kg/min. Esa dosis se puede ajustar para conseguir un TTPA entre 1,5 y 3 veces mayor que el valor basal, sin exceder los 100 segundos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Las concentraciones en estado de equilibrio del argatroban y los efectos anticoagulantes se alcanzan normalmente al cabo de entre 1 y 3 horas y se mantienen hasta que se suspende la perfusión o se ajusta la dosis. Las concentraciones plasmáticas de argatroban en estado de equilibrio aumentan proporcionalmente con la dosis (con dosis de perfusión de hasta 40 microgramos/kg/min en sujetos sanos) y se correlacionan estrechamente con los efectos anticoagulantes en estado de equilibrio. Con dosis de perfusión de hasta 40 microgramos/kg/min, el argatroban aumenta, de una manera dependiente de la dosis, el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de coagulación activado (TCA), el cociente internacional normalizado (CIN) y el tiempo de trombina (TT) en voluntarios sanos y pacientes con problemas cardíacos.

Distribución
El argatroban se distribuye principalmente en el líquido extracelular. El volumen de distribución (Vdβ) fue de 391 ± 155 ml/kg (media ± DE). El argatroban se une en un 54 % a proteínas séricas humanas, concretamente a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa 1 en un 20 % y un 34 %, respectivamente.

Biotransformación
El metabolismo del argatroban aún no se ha descrito por completo. Los metabolitos identificados (M-1, M-2 y M-3) se forman por hidroxilación y aromatización del anillo de la 3- metiltetrahidroquinolina en el hígado. La formación de metabolitos está catalizada in vitro por las enzimas CYP3A4/5 del citocromo P450, pero esa no es una vía importante de eliminación in vivo. El efecto antitrombina del metabolito principal (M1) es 40 veces más débil que el del argatroban. Los metabolitos M-1, M-2 y M-3 se han detectado en la orina y el metabolito M-1, en el plasma y las heces.

No hay interconversión entre los diastereoisómeros 21-(R) y 21- (S). La proporción entre diasteroisómeros no se ve alterada por el metabolismo ni por la insuficiencia hepática, manteniéndose constante en 65:35 (± 2 %).

Eliminación
Al finalizar la perfusión, la concentración de argatroban disminuyó con rapidez. La semivida de eliminación terminal aparente (media ± DE) fue de 52 ± 16 minutos. El aclaramiento (media ± DE) fue de 5,2 ± 1,3 ml/kg/min.

Argatroban se excreta principalmente en las heces, presumiblemente a través de la secreción biliar. Tras la administración intravenosa de argatroban marcado radiactivamente con ^{14}C, el 21,8 ±5,8 % de la dosis se excretó en la orina y el 65,4 ± 7,1 %, en las heces.

Poblaciones especiales
Ancianos: El aclaramiento es aproximadamente un 15 % menor que en las personas más jóvenes. No es necesario ningún ajuste de la dosis relacionado con la edad.

Insuficiencia renal: en comparación con los pacientes con función renal normal que tuvieron una semivida terminal de 47 ± 22 minutos (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min), los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 29 ml/min) mostraron sólo un ligero aumento de ese valor (65 ±35 min). No es necesario ajustar la posología inicial en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática (índice de Child Pugh de 7 a 11), el aclaramiento fue un 26 % del observado en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada es preciso reducir la dosis inicial. Arganova está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica: el aclaramiento de argatroban está reducido en los pacientes pediátricos en estado crítico. Según los modelos farmacocinéticos de poblaciones, el aclaramiento en los pacientes pediátricos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(0,17 l/h/kg) fue un 50% menor que en los adultos sanos (0,31 l/h/kg). Los datos farmacocinéticos de poblaciones indican también que la velocidad de perfusión debe ajustarse en función del peso corporal.

Según esos modelos farmacocinéticos de poblaciones, los pacientes con cifras altas de bilirrubina (por complicaciones cardíacas o insuficiencia hepática) mostraron, por término medio, una reducción del aclaramiento del 80% (0,03 l/h/kg) en comparación con los pacientes pediátricos que tenían cifras normales de bilirrubina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de toxicidad con perfusiones intravenosas continuas y los estudios de toxicidad reproductiva con inyecciones en bolo diarias por vía intravenosa consiguieron sólo una exposición sistémica limitada al argatroban (2 veces la exposición observada en el ser humano). Aunque estos estudios no indican ningún riesgo concreto para el ser humano, tienen un valor limitado por la baja exposición sistémica conseguida.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol (E 420i)
Etanol anhidro
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial antes de abrir
4 años. (ver sección 6.4).

Después de la dilución
Solución diluida: se ha demostrado su estabilidad química y física para el uso hasta 14 días a temperaturas de 25 °C y de 2 °C a 8 °C en una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) o de glucosa de 50 mg/ml (5 %) o en un preparado para infusión intravenosa de lactato de sodio (ver sección 6.6).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. De lo contrario, el período y las condiciones de conservación del producto hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y, normalmente no deberían transcurrir más de 24 horas a 2 °C-8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Vial antes de abrir
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
No refrigerar o congelar

Después de la dilución
Las soluciones diluidas no deben exponerse a la luz solar directa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I de 5 ml con tapón de caucho de clorobutilo recubierto de teflón, precinto de aluminio y cápsula de polipropileno de tipo “flip-off”. Cada vial contiene 2,5 ml de concentrado para solución para perfusión.

Los viales se suministran en cajas de cartón de 1 ó 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Arganova debe diluirse en una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%) o un preparado para perfusión intravenosa de lactato de sodio hasta una concentración final de 1 mg/ml. El vial debe desecharse si la solución está turbia o si presenta algún precipitado insoluble.

Cada vial de 2,5 ml debe ser diluido 100 veces mezclándolo con 250 ml de diluyente. Los viales son para un solo uso. Se usan 250 mg (2,5 ml) por 250 ml de diluyente o 500 mg (5 ml) por 500 ml de diluyente. La solución preparada se mezcla mediante inversión repetida de la bolsa o frasco de diluyente durante un minuto. La solución diluida debe estar límpida y prácticamente exenta de partículas visibles. Durante la preparación, la solución puede mostrar una ligera turbidez transitoria, debido a la formación de microprecipitados que se disuelven rápidamente al mezclarla. El pH de la solución intravenosa preparada siguiendo las instrucciones es de 3,2-7,5.

No es necesario evitar la exposición a la luz solar con medidas como la protección de las líneas intravenosas con láminas de aluminio. No se han observado pérdidas importantes de potencia tras la administración simulada de la solución a través de líneas intravenosas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ethypharm,
194, Bureaux de la Colline,
Bâtiment D, 92213
Saint-Cloud cedex,
Francia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.548

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2011 / Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12.03.2021

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios