

## ARGATROBAANI (NOVASTAN®) INFUUSIO - OHJE

### **Argatrobaani (Novastan®)**

on suora IV-annosteltava trombiinin estäjä, joka sitoutuu palautuvasti trombiiniin. Argatrobaani pystyy estämään sekä vapaan että hyytymiin kiinnittyneen trombiinin vaikutuksen. Argatrobaanilla on antitrombiinista ja muista luonnollisista antikoagulanteista riippumaton vaikutus, ja se estää fibriinin muodostusta, hyytymistekijöiden V, VIII ja XIII aktivaatiota, proteiini C aktivaatiota ja verihiutaleiden trombiinivälitteistä aggregaatiota.

### Edut:

- Lyhytvaikutteinen (T<sub>1/2</sub> noin 1h)
- Ei kumuloidu munuaisten vajaatoiminnassa (annosta ei tarvitse redusoida)
- Ei ole yhteisvaikutuksia hepariinin aiheuttamien vasta-aineiden kanssa

### Haitat:

- Ei ole spesifistä vastalääkettä
- Ei tule käyttää vaikeassa maksan vajaatoiminnassa

### Indikaatioita (esim.):

- Valtimo- tai laskimotukoksen hoito aikuisilla potilailla, joilla on hepariinin aiheuttama tyypin II trombosytopenia (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) ja jotka tarvitsevat parenteraalista antitromboottista hoitoa.
- Hoitoresistentin laskimotukoksen hoito.
- Vaikeahoitoisilla tukosalttiilla verisuonikirurgisilla potilailla valikoidusti.
- Alle 18-vuotiailla valmisteen tehosta ja turvallisuudesta on vielä rajoitetusti tietoa, mutta valmistetta on käytetty vakavasti sairailta pediatriisilla potilailla annoksella 0.75-1.0 µg/kg/min (1).

### - Kontraindikaatioita:

- Vaikea verenvuoto tai suuri leikkaus tai varhainen post-operatiivinen tila ilman hyvää hemostaasia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (valmiste sisältää sorbitolia)
- Yliherkkyys argatrobaanille
- Relatiivinen kontraindikaatio: raskaus ja imetys (valmiste sisältää etanolia, vaikutusta lisääntymiseen tutkittu vain vähän, ei tiedetä erittykö rintamaitoon)

Laboratoriokokeet:

- Ennen antikoagulaatiohoidon aloitusta: PVKT ja HYYTTEK (8665) tai vähintään Hb, tromb, APTT ja TT%/(INR). Pitkän APTT:n tai alentuneen TT%:n syy pitää selvittää.
- Hoidon seurannassa
  - o APTT
    - Määritetään 2t kuluttua infuusion aloituksesta tai jokaisesta annosmuutoksesta
  - o Kun APTT on 3-4 kertaa peräkkäin tavoitealueella, voidaan APTT kontrolleja harventaa 6 h välein, ja jatkossa 12-24 h välein tapahtuvaksi.
  - o Tavoiteltu APTT taso: 1.5 x - 3 x perustason APTT (esim. matalampi tavoite, jos mainittava verenvuotoriski ja korkeampi tavoite, jos suuri tukosriski ilman selvää vuotoriskiä)
    - Esimerkiksi jos potilaan perustason APTT on 32 s, APTT tavoite on 50-90 s.
    - Jos APTT > 110 sekuntia) → tauota infuusio kahdeksi tunniksi ja aloita uudestaan pienemmällä infuusionopeudella (arvioidaan yksilöllisesti potilaan tukos- ja vuototaipumuksen ja kliinisen tilanteen mukaan).
  - o PVKT päivittäin
  - o trombiiniaika pitenee (suora trombiinin estovaikutus), mutta sitä ei rutiinisti käytetä annostelun seurannassa. ACT erityistapauksissa (esim. kardiologiset potilaat ja PCI toimenpide, tai sydänleikkauksen jälkeen)

Terapeuttinen antikoagulaatio:

- Painonmukainen annostus on suositeltava (kts. erillinen seurantakaavake ja viitteellinen annostaulukko, *Liitteet 1-2*)
- Infuusion aloitusannos:
  - o normaalisti 2 µg/kg/min = 120 µg/kg/h = 0.120 mg/kg/h infuusio (kts. Liite 2)
  - o Lievä/keskivaikea maksan vajaatoiminta, kriittisesti sairaat (tehohoitopotilaat) tai sydänleikatut potilaat:
    - 0.5 µg/kg/min = 30 µg/kg/h = 0.030 mg/kg/h.
    - Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa argatrobaani on vasta-aiheinen
  - o Lapset: 0.75 µg/kg/min = 45 µg/kg/h = 0.045 mg/kg/h
  - o Munuaisten vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse redusoida.
  - o Redusoitu annos tilanteen mukaan myös vuotoalttiilla tukospotilaalla. Annostusta tulee arvioida potilaskohtaisesti vähintään päivittäin ja kliinisen tilanteen mukaan.
  - o Suositeltu enimmäisannos: 10 µg/kg/min = 600 µg/kg/h = 0.6 mg/kg/h.
- Annosmuutokset:
  - o tavallisesti n. 0.2-0.5 µg/kg/min = 12-30 µg/kg/h = 0.0120-0.030 mg/kg/h.
  - o lapsilla 0.2 µg/kg/min = 12 µg/kg/h = 0.0120 mg/kg/h

Hoidon kesto

- Tavallisesti n. 5-10 vrk, valmistajan suosituksen mukaan korkeintaan 14 vuorokautta. Pidempiaikaisesta annostelusta on jonkin verran kliinistä kokemusta.

**Novastan 100 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten**  
(injektiopullo 2.5 ml sisältää 250 mg argatrobaania)

## Infuusioliuoksen laimentaminen:

- Novastan laimennetaan joko 9 mg/ml (0.9%) natriumkloridi-infuusioliuokseen, 50 mg/ml (5%) glukoosi-infuusioliuokseen tai laskimoon annosteltavaan natriumlaktaatti-infuusioliuokseen niin, että **infusion lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan laimennuksen jälkeen 1 mg/ml.**
- Jokainen 2.5 ml:n injektiopullollinen laimennetaan 100-kertaiseksi sekoittamalla se 250 ml:aan laimenninta: yksi injektiopullo 250 mg (2.5 ml)/250 millilitraa tai kaksi injektiopulloa eli 500 mg (2 x 2.5 ml)/500 millilitraan laimenninta.
- Käyttövalmiiksi tehty liuos on sekoitettava kääntelemällä laimenninpussia tai -pulloa minuutin ajan.
- Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta ja käytännössä vailla näkyviä hiukkasia. Käyttövalmiissa liuoksessa voi ilmetä vähäistä ja lyhytaikaista sameutta, joka johtuu mikrosaostumista, jotka liukenevat nopeasti sekoittaessa.
- Kirkkaan liuoksen väri vaihtelee värittömästä vaaleankeltaiseen.
- Laimennettua liuosta ei saa pitää suorassa auringonvalossa, mutta letkujen suojaaminen valolta ei ole tarpeen.

Muuta huomioonotettavaa argatrobaanihoidon aikana:

- Novastan sisältää etanolia 400 mg/ml. Jos 70-kiloiselle potilaalle annetaan enimmäisannos (10 µg/kg/min), hän saa n. 4 g etanolia vuorokaudessa.
  - o Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta metronidatsolin tai disulfiraamin kanssa ei voida poissulkea.
- Yhteiskäyttö muiden antitromboottisen lääkevalmisteiden (trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet, trombolyytit, muut anti-koagulantit) kanssa altistaa verenvuodolle.
- Verenvuotoriskiä lisäävät mm. hoitamaton hypertensio, edeltävä kirurginen tai muu toimenpide tai trauma, tai muut hemostaasin häiriöt (esim. perinnöllinen tai hankinnainen vuototaipumus).
- Antikoagulaatiohoidon aikana tulisi turvata hemostaasin perustekijät:
  - o HKR > 30, Hb > 100, tromb > 100, normokalsemia ja -magnesemia (vajausten korjaus aiheen)

*Kysymyksissä ja ongelmissa hyytymiskonsultaatio p. 73841**Lähteet:*

1. *Argatroban therapy in pediatric patients requiring nonheparin anticoagulation: An open-label, safety, efficacy, and pharmacokinetic study.* Young G, Boshkov LK, Sullivan JE et al. *Pediatr Blood cancer* 2011;56:1103-1109.
2. *Heparin-induced thrombocytopenia in the pediatric population: a review of current literature.* vakil NH, Kanaan AO, Donovan JL. *J Pediatr Pharmacol ther* 2012;17(1):12-30.
3. *How I treat heparin-induced thrombocytopenia.* Cuker A, Cines DB. *Blood* 2012;119:2209-2218.
4. *Practical viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia.* Lassila R, Antovic JP, Armstrong E et al. *Semin Thromb Hemost* 2001;37(3):328-335.
5. *Valmisteyhteenveto 2016*
6. *Pharmaca Fennica*

*Päivitetty 05/2017*

Liite1

**NOVASTAN (Argatrobaani) INFUUSIO:**

Perustason APTT: \_\_\_\_\_

Paino: \_\_\_\_\_ kg

Tavoite APTT (1,5-3x perustaso): \_\_\_\_\_

**Argatrobaani-infusioliuoksen pitoisuus: 1 mg/ml.**Infusion aloitusannos: argatrobaani 2 µg/kg/min= 120 µg/kg/h = 0.120 mg/kg/h  
= \_\_\_\_\_ mg/h = \_\_\_\_\_ ml/h

Infusion aloitusnopeus: \_\_\_\_\_ ml/h

Suurin suositeltu infuusioannos: 10 µg/kg/min= 600 µg/kg/h = \_\_\_\_\_ ml/h

Potilas:

Annosmuutokset kunnes saavutetaan tavoite APTT:

- 0,2-0,5 µg/kg/min = 12-30 µg/kg/h = 0.0120-0.030 mg/kg/h
- annos pyöristetään ylös- tai alaspäin sopivimpaan infuusiopumpun sallimaan arvoon (tavallisesti kokonaiset millilitrat), kts. Liite 2.

Jos APTT \_\_\_\_\_, (=tavoite), ei muutosta.

- ❖ Tarkista APTT aina 2 tuntia infuusionopeuden muutoksesta.
- ❖ Kun APTT 4:sti tavoitealueella, APTT 6-12 tunnin välein 1-2 vrk ajan ja sen jälkeen 12-24 h välein
- ❖ Päivittäin PVKT

Pvm	Klo	APTT	Trombai)	Hb	Tromb	Infuusiota muutettu klo	Infuusionopeus (ml/h)	Muuta huomioon otettavaa:

Liite 1

Nimi / Sotu:

<b>Pvm</b>	<b>Klo</b>	<b>APTT</b>	<b>Trombai</b>	<b>Hb</b>	<b>Tromb</b>	<b>Infuusiota muutettu klo</b>	<b>Infusionopeus (ml/h)</b>	<b>Muuta huomioitavaa:</b>

Liite 2.

**Novastan –infuusion tavallisimmat infuusionopeudet ja annosmuutokset sekä enimmäisinfuusionopeus.**

(Viitteellinen annosohje)

Paino (kg)	Infuusionopeus (ml/h)						
	<b>2 µg/kg/min 0.120 mg/kg/h (tavanomainen)</b>	0.3 µg/kg/min 0.018 mg/kg/h	0.4 µg/kg/min 0.024 mg/kg/h	<b>0.5 µg/kg/min 0.030 mg/kg/h (riskipotilaat)</b>	1 µg/kg/min 0.060 mg/kg/h	1,5 µg/kg/min 0.09 mg/kg/h	10 µg/kg/min 0.6 mg/kg/h (enimmäisannos)
40	<b>5</b>	1	1	<b>1</b>	2.5	3.5	24
50	<b>6</b>	1	1	<b>1.5</b>	3	4.5	30
60	<b>7</b>	1	1.5	<b>2.0</b>	3.5	5.5	36
70	<b>8</b>	1	1.5	<b>2.0</b>	4.0	6.0	42
75	<b>9</b>	1	2.0	<b>2.0</b>	4.5	7.0	45
80	<b>10</b>	1.5	2.0	<b>2.5</b>	5.0	7.0	48
90	<b>11</b>	1.5	2.0	<b>2.5</b>	5.5	9.0	54
100	<b>12</b>	2.0	2.5	<b>3.0</b>	6.0	9.0	60
110	<b>13</b>	2.0	2.5	<b>3.0</b>	6.5	10.0	66
120	<b>14</b>	2.0	3.0	<b>3.5</b>	7.0	11.0	72
125	<b>15</b>	2.0	3.0	<b>4.0</b>	7.5	11.0	75
130	<b>16</b>	2.5	3.0	<b>4.0</b>	8.0	12.0	78
140	<b>17</b>	2.5	3.0	<b>4.0</b>	8.5	12.5	84
150	<b>18</b>	2.5	3.5	<b>4.5</b>	9.0	13.5	90
160	<b>19</b>	3.0	4.0	<b>5.0</b>	10.0	14.0	96
170	<b>20</b>	3.0	4.0	<b>5.0</b>	10.0	15.0	102
180	<b>21</b>	3.0	4.0	<b>5.5</b>	11.0	16.0	108