

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} **ARGATROBAN POUR INJECTION**

Solution Concentrée, 100 mg / mL (250 mg / 2.5 mL) argatroban
Injection intraveineuse

Norme du fabricant

Antithrombotique

JUNO PHARMA CANADA INC.
111177 Rue Hamon
Montreal, Quebec H3M 3E4

Date d'approbation initiale:
OCT 2, 2025

Numéro de contrôle: 287147

RECENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ETIQUETTE

Aucun changement au moment d'autorisation	
---	--

TABLE DES MATIERES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RECENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ETIQUETTE	3
TABLE DES MATIERES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution de la solution concentrée (100mg/mL)	7
5. SURDOSAGE	8
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	10
8. EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	11
8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	11
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3 Interactions médicament-comportement	16
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment.....	18
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	18
9.7 Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire	18
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1 Mode d'action.....	19
10.2 Pharmacodynamie	19
10.3 Pharmacocinétique	21
Populations et états pathologiques particuliers	22
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	23
13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	23

14.	ESSAIS CLINIQUES	23
15.	MICROBIOLOGY	23
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
17.	MONOGRAPHIE DE REFERENCE	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

L'argatroban pour Injection est indiqué comme traitement anticoagulant chez les patients qui sont en état de thrombocytopénie induite par l'héparine et qui, selon leur médecin traitant, ont besoin d'un tel traitement.

1.1 Enfants

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ARGATROBAN dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation d'ARGATROBAN au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2. CONTRE-INDICATIONS

L'argatroban pour Injection est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hémorragie majeure (p. ex., hémorragie manifeste dans un organe vital ou une région importante, ou hémorragie entraînant une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL ou nécessitant une transfusion de ≥ 2 unités);
- hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation;
- intolérance héréditaire au fructose.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La solution d'argatroban pour Injection (100 mg/mL) offerte sous forme de concentré doit être diluée avant la perfusion. Il ne faut pas mélanger l'argatroban pour Injection à d'autres médicaments avant de le diluer dans une solution appropriée pour préparations injectables (voir [4.3 RECONSTITUTION](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose initiale en présence d'une thrombocytopénie induite par l'héparine : Cesser le traitement à l'héparine et mesurer le TCA. La dose initiale d'argatroban pour Injection chez l'adulte exempt d'atteinte hépatique est de 2 mcg/kg/min, administrée en perfusion continue (tableau 1).

Tableau 1- Débit de perfusion standard pour une dose de 2,0 mcg/kg/min; (Concentration finale : 1 mg/mL)

Poids du patient (kg)	Débit de perfusion (mL/h)
50	6
60	7
70	8
80	10
90	11
100	12
110	13
120	14
130	16
140	17

Surveillance du traitement : En général, on assure le suivi du traitement en mesurant le TCA. Les effets anticoagulants (y compris le TCA) atteignent l'état d'équilibre dans un délai de 2,5 heures après le début de la perfusion ou un changement de dose. Mesurer le TCA 2 heures après le début du traitement pour confirmer l'obtention de l'effet thérapeutique désiré.

Ajustement de la dose : On peut ajuster la dose (sans dépasser 10 mcg/kg/min), afin d'obtenir l'effet clinique désiré, jusqu'à ce que le TCA à l'état d'équilibre atteigne 1,5 à 3,0 fois la valeur de départ (sans toutefois dépasser 100 secondes).

Dysfonctionnement hépatique : Il faut réduire la dose initiale d'argatroban chez les patients ayant une atteinte hépatique et une thrombocytopenie induite par l'héparine. En présence d'une atteinte modérée, on recommande une dose initiale de 0,5 mcg/kg/min étant donné que la clairance est environ 4 fois plus lente que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Il faut surveiller de près le TCA, afin de régler la dose au besoin.

Les patients présentant une atteinte hépatique modérée sont susceptibles d'avoir besoin d'un plus grand nombre de modifications posologiques que ceux ayant une fonction hépatique normale, car leur TCA peut mettre plus de temps à atteindre l'état d'équilibre. Également, à l'arrêt de la perfusion, l'effet anticoagulant pourra se prolonger au-delà de 4 heures chez ces patients, étant donné la baisse de la clairance et l'augmentation de la demi-vie d'élimination.

L'argatroban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Pour ces patients, on suggère que la dose de départ ne dépasse pas 0,05 µg/kg/min et on doit surveiller de près le TCA, afin de régler la dose au besoin.

Dysfonctionnement rénal : Lors d'une étude menée chez plus de 20 patients ayant un dysfonctionnement rénal nécessitant, dans certains cas, une dialyse, aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire. Des doses allant jusqu'à 5,0 mcg/kg/min ont été administrées sans qu'aucun problème grave ne soit noté.

Enfants (< 18 ans): L'efficacité et la sûreté d'argatroban n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans): Lors d'essais prospectifs réalisés chez des sujets atteints de TIH ou de TIHT, l'âge n'a pas eu d'effet sur l'efficacité de l'argatroban. Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

Passage à un anticoagulant oral

Amorce du traitement anticoagulant oral : Lors du passage de l'argatroban à la warfarine, **il ne faut pas** administrer la dose d'attaque de warfarine, afin d'éviter un effet additif de ces deux substances sur le RIN. Il faut donc entreprendre le traitement avec la dose de maintien prévue de warfarine.

Administration de warfarine en concomitance avec des doses d'argatroban ne dépassant pas 2 mcg/kg/min : L'administration combinée d'argatroban et de warfarine se traduit par un RIN supérieur à celui qui serait obtenu sous warfarine seule. Dans ces circonstances, le lien établi antérieurement entre le RIN et le risque d'hémorragie ne s'applique plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Lors de l'administration simultanée de warfarine et d'argatroban, il faut mesurer le RIN quotidiennement. En général, lorsque la dose d'argatroban ne dépasse pas 2 mcg/kg/min, on peut discontinuer l'administration d'argatroban si le RIN est supérieur à 4,0. On mesure alors de nouveau le RIN de 4 à 6 heures après l'arrêt de l'argatroban; s'il est inférieur aux valeurs thérapeutiques visées, on doit reprendre la perfusion d'argatroban. On répétera ce processus chaque jour jusqu'à ce que le RIN se trouve dans la fourchette des valeurs recherchées pour un traitement à la warfarine seule. La relation entre le RIN obtenu sous l'effet de l'association argatroban-warfarine et le RIN obtenu sous l'effet de la warfarine seule dépend de la dose d'argatroban et de la thromboplastine utilisée comme réactif.

Administration de warfarine en concomitance avec des doses d'argatroban supérieures à 2 mcg/kg/min : Aux doses d'argatroban supérieures à 2 mcg/kg/min, la relation entre le RIN obtenu sous warfarine seule et le RIN obtenu sous l'association argatroban-warfarine est moins prévisible. Il faut réduire temporairement la dose d'argatroban à 2 mcg/kg/min, évaluer le RIN de 4 à 6 heures après la diminution de la dose, puis suivre la démarche proposée ci-dessus pour les doses d'argatroban n'excédant pas 2 mcg/kg/min.

4.3 Reconstitution de la solution concentrée (100mg/mL)

Préparation de la solution injectable par voie intraveineuse : Il faut diluer le concentré d'argatroban (100 mg/mL) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, dans du dextrose à 5 % pour injection, USP ou dans une solution de lactate de Ringer pour injection, USP, de manière à obtenir une concentration finale de 1 mg/mL (tableau 6). Utiliser 1 fiole (2,5 mL au total) par sac de 250 mL de diluant ou 2 fioles (5,0 mL au total) par sac de 500 mL de diluant. La solution résultante est mélangée en retournant le sac à plusieurs reprises pendant 1 minute. Au moment de l'ajout du concentré, la solution peut prendre un aspect légèrement trouble en raison de la formation de microprécipités, qui se

dissoudront toutefois rapidement lors du mélange. Il est recommandé d'utiliser des diluants à la température ambiante. Un diluant plus froid peut ralentir la vitesse de dissolution des précipités. La solution résultante ne peut être administrée que lorsqu'elle devient limpide. Préparée selon les recommandations, la solution injectable aura un pH de 3,2 à 7,5.

Tableau 2. Préparations intraveineuses

N x format de la fiole	Volume de diluant	Diluants recommandés*	Concentration finale
1 x 2,5 mL (100 mg/mL)	250 mL	Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP; ou Dextrose à 5 % pour injection USP; ou Soluté de lactate de Ringer pour injection	1 mg/mL
2 x 2,5 mL (100 mg/mL)	500 mL	Diluants recommandés ci-dessus	1 mg/mL

*La solution résultante est mélangée en retournant le sac à plusieurs reprises pendant 1 minute.

Les solutions diluées sont stables pendant 24 heures à 15-25°C sous la lumière intérieur ambiante, et stable pendant 48 heures à 2-8°C dans l'obscurité (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

5. SURDOSAGE

Symptômes et traitement : On peut freiner une anticoagulation excessive, qu'il y ait ou non hémorragie, en cessant la perfusion ou en réduisant la dose d'argatroban. Lors des études cliniques, les paramètres d'anticoagulation revenaient généralement aux valeurs initiales dans un délai de 2 à 4 heures après l'arrêt du traitement (ce délai peut se prolonger en présence d'insuffisance hépatique). Des doses d'argatroban pouvant atteindre 40 mcg/kg/min ont été administrées par perfusion à des sujets sains pendant 4 heures sans que l'on note d'effet indésirable attribuable au médicament.

L'argatroban n'a pas d'antidote spécifique. Voici la marche à suivre en présence d'hémorragie mettant la vie du patient en danger quand on soupçonne la présence d'un taux plasmatique trop élevé d'argatroban :

- cesser ou réduire l'administration d'argatroban immédiatement;
- mesurer le temps de céphaline activée (TCA) et les autres indices de coagulation pertinents;
- amorcer un traitement de soutien visant la maîtrise des symptômes et le maintien des fonctions vitales.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients
Intraveineuse	Solution Concentrée / Fiole de 250 mg / 2.5 mL (100 mg/mL)	Alcool déshydraté, D-sorbitol, eau pour injection

Composant d'emballage : Fiole tubulaire ambrée à col 1, type I, USP , Bouchon en caoutchouc chlorobutyle téflonisé et capsule inviolable (flip-off) en aluminium de couleur verte parrot .

Argatroban Pour Injection La solution concentrée d'argatroban (100 mg/mL) est offerte en fioles à usage unique de 2,5 mL, à une concentration de 100 mg/mL. Une fiole contient 250 mg d'argatroban.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Composition : La solution concentrée d'argatroban (100 mg/mL) est une solution stérile claire, incolore ou jaune pâle et légèrement visqueuse. Chaque millilitre de solution stérile et apyrogène contient 100 mg d'argatroban.

Ingrédients non médicinaux : Sorbitol USP, alcool déshydraté USP et eau pour injection

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'argatroban pour Injection est destiné à être utilisé comme anticoagulant chez les patients qui sont en état de thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH). Des hémorragies peuvent survenir, particulièrement chez les patients atteints d'une affection qui fait augmenter le risque de saignement. Tous les patients sous argatroban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

L'argatroban pour Injection doit être administré par voie intraveineuse. Il faut cesser tout autre traitement anticoagulant parentéral avant d'administrer l'argatroban pour Injection.

Cardiovasculaire

Hémorragie : Lors d'un traitement par l'argatroban pour Injection, une hémorragie peut survenir n'importe où dans l'organisme. C'est une éventualité à considérer lorsque l'on observe une chute inexplicable de l'hématocrite, de la tension artérielle ou tout autre symptôme inexplicable. Il faut utiliser l'argatroban

avec une extrême prudence chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie, notamment dans les situations suivantes : patients qui ont subi une ponction lombaire, une rachianesthésie, une intervention chirurgicale importante – particulièrement au niveau de l'encéphale, de la moelle épinière ou des yeux – ou qui souffrent d'hypertension grave, de lésions gastro-intestinales tels des ulcères ou d'un trouble de l'hémostase comportant un risque d'hémorragie, comme l'hémophilie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il faut procéder avec prudence chez le patient ayant une atteinte hépatique et amorcer le traitement par une faible dose d'argatroban, qu'on augmentera progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet anticoagulant satisfaisant. Les patients présentant une atteinte hépatique modérée sont susceptibles d'avoir besoin d'un plus grand nombre de modifications posologiques que ceux ayant une fonction hépatique normale, étant donné que leur temps de céphaline activée (TCA) peut mettre plus de temps à atteindre l'état d'équilibre. Il faut donc surveiller de près leur TCA, afin de modifier la dose au besoin. L'argatroban doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte hépatique grave, et uniquement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques. Il faut exercer une surveillance étroite et régler la posologie selon les besoins cliniques. Également, à l'arrêt de la perfusion, l'effet anticoagulant pourra se prolonger au-delà de 4 heures dans les cas de dysfonctionnement hépatique, étant donné la baisse de la clairance et l'augmentation de la demi-vie d'élimination (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Rénal : Il n'a pas été nécessaire de modifier la dose chez les patients présentant une atteinte rénale. Des doses allant jusqu'à 5,0 mcg/kg/min ont été administrées sans qu'aucun problème grave ne soit noté (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Jusqu'à la dose de 40 mcg/kg/min, il existe une forte corrélation entre les effets anticoagulants de l'argatroban perfusé et le temps de céphaline activée (TCA). Si la mesure du TCA est problématique (par exemple, chez les sujets ayant des anticorps antiphospholipides), on peut recourir à d'autres tests de coagulation sensibles à l'argatroban : temps de Quick (TQ), rapport international normalisé (RIN), temps de coagulation activée (TCa), temps de thrombine (TT). Par ailleurs, il existe également une forte corrélation entre la concentration plasmatique d'argatroban et ses effets anticoagulants (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Le TQ et le RIN augmentent dans une plus large mesure lorsqu'on emploie simultanément l'argatroban et la warfarine que lorsqu'on emploie la warfarine seule. Une approche pour le suivi des patients recevant cette association est décrite aux sections (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude contrôlée n'a été effectuée sur l'emploi de l'argatroban chez la femme enceinte. Les études de reproduction chez l'animal n'ont démontré aucun dommage sur le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)); toutefois, on ne peut extrapoler avec certitude ces résultats chez l'humain. Ainsi, on ne devra utiliser l'argatroban chez la femme enceinte que si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques.

Allaitement

On ignore si l'argatroban est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais l'expérience démontre qu'il l'est chez le rat. Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il est recommandé aux mères de discontinuer l'allaitement durant le traitement par l'argatroban.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'argatroban chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'indication dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

8. EFFETS INDÉSIRABLES**8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables observés avec l'argatroban pour Injection sont ceux qui étaient prévus chez les patients atteints d'une TIH avec ou sans thrombose. L'incidence de l'un des principaux critères d'efficacité (décès, amputation ou apparition d'une thrombose) était considérée comme la réaction la plus grave.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé a été l'hémorragie, mais les hémorragies importantes ne sont pas survenues plus souvent chez les patients sous argatroban pour Injection que chez les témoins historiques.

Les effets indésirables suivants ont également été fréquents : diarrhée, dyspnée, hypotension, apnée, douleur thoracique, septicémie, étourdissements, fièvre, tachycardie ventriculaire, nausées, vomissements.

8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux d'effets secondaires en réalité.

Les informations suivantes sur l'innocuité de l'argatroban sont basées sur des essais prospectifs clés réalisés chez 568 patients traités par l'argatroban pour une TIH avec ou sans thrombose.

Dans le cadre de ces essais, 568 adultes ont été traités par l'argatroban, tandis que 193 adultes ont été assignés au groupe témoin historique. Pour être admissibles, les patients devaient avoir reçu un diagnostic clinique de TIH avec ou sans thrombose, être un homme ou une femme qui n'est pas

enceinte, et avoir entre 18 et 80 ans. Par définition, la TIH avec ou sans thrombose correspondait à une numération plaquettaire inférieure à 100 000/ μ L ou à une diminution de 50 % du nombre de plaquettes après l'instauration d'un traitement par l'héparine ne pouvant être expliquée que par la TIH. Les patients atteints d'une TIH avec thrombose (TIHT) devaient avoir reçu un diagnostic de thrombose veineuse ou artérielle étayé par un examen d'imagerie reconnu ou par des preuves cliniques, telles les suivantes : infarctus aigu du myocarde, AVC, embolie pulmonaire ou autres signes cliniques d'occlusion vasculaire. Étaient également admissibles les patients ayant besoin d'un traitement anticoagulant qui ne présentaient pas de thrombocytopenie ou qui n'avaient pas subi de provocation à l'héparine s'ils avaient des antécédents documentés de résultats positifs à une épreuve de dépistage des anticorps responsables de la TIH (p. ex., patients atteints d'une forme latente de la maladie).

Effets indésirables graves observés les 37 premiers jours des essais cliniques: Le tableau 3 présente l'incidence des principaux critères d'efficacité (décès [toutes causes], amputation [toutes causes] ou apparition d'une thrombose, du jour 0 au jour 37 et inscrits comme étant la réaction la plus grave) observée lors des études prospectives et de suivis subséquents. Ces réactions sont qualifiées d'« effet indésirable grave ». Le tableau 3 présente le profil d'innocuité de l'argatroban en ce qui a trait à l'incidence de ces réactions, comparativement à un groupe témoin historique.

Tableau 3. Effets indésirables graves

	TIH		TIHT	
	Argatroban	Témoins historiques	Argatroban	Témoins historiques
	n = 285	n = 147	n = 283	n = 46
Décès, n (%)	48 (17)	32 (22)	61 (22)	13 (28)
Amputation, n (%)	9 (3)	3 (2)	32 (11)	4 (9)
Nouvelle thrombose, n (%)	16 (6)	22 (15)	27 (10)	9 (20)

TIH: thrombocytopenie induite par l'héparine; TIHT: thrombocytopenie induite par l'héparine avec thrombose

Fréquence des accidents hémorragiques: Quant à la fréquence des hémorragies importantes lors de la première étude prospective, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les patients traités par l'argatroban et un groupe témoin historique, et ce, pas plus dans le groupe TIH (8,2 % vs 3,1 %; $p = 0,0784$) que dans le groupe TIHT (2,2 % vs 10,4 %; $p = 0,124$). Également, aucune différence significative n'a été démontrée durant la deuxième étude prospective. L'incidence des hémorragies importantes était la même chez les témoins que chez les sujets traités par l'argatroban, que ce soit dans le groupe TIH (8,2 % vs 3,2 %; $p = 0,1190$) ou dans le groupe TIHT (2,2 % vs 4,3 %; $p = 0,683$). Lors de ces mêmes études, aucune différence n'a été notée entre les patients traités par l'argatroban et un groupe témoin historique, quant à la fréquence de saignements mineurs. Aucune hémorragie intracrânienne associée au médicament n'a été rapportée durant les essais.

Effets indésirables signalés le plus souvent lors des essais prospectifs clés

Les effets indésirables rapportés dans cette section sont conformes à ceux que l'on pourrait anticiper chez des patients gravement malades, en état de TIH ou de TIHT. De façon générale, la majorité des sujets étaient âgés de 60 ans ou plus et soumis à des polythérapies médicamenteuses complexes. Aucune tendance cliniquement importante ne se dégage des deux essais clés quant à l'innocuité de l'argatroban. Cependant, la fréquence des perturbations gastro-intestinales mineures, telles les nausées et la diarrhée, semble augmenter chez les traités.

Sommaire comparatif des effets indésirables survenus lors des essais prospectifs clés

On trouve ci-après un sommaire comparatif des réactions indésirables non hémorragiques survenues, lors des essais clés, chez des patients atteints de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et traités par l'argatroban. Toutes les réactions observées à une fréquence $\geq 5\%$ chez les sujets traités, dans l'un ou l'autre des 2 essais, sont énumérées par ordre décroissant de fréquence lors du premier essai clé.

Tableau 4. Sommaire comparatif des effets indésirables – TIH

Effet indésirable	ARG-911 n = 160	ARG-915 n = 125	Témoins historiques n = 147
$\geq 5\%$	%	%	%
Diarrhée	11	2	2
Dyspnée	8	9	9
Hypotension	7	5	3
Apnée	6	0	5
Douleurs thoraciques	6	2	2
Septicémie	6	3	14
Étourdissements	5	2	0
Vomissements	5	3	0
Fièvre	4	6	2
Nausées	4	6	0
Tachycardie ventriculaire	3	7	3

Le tableau 3 présente un sommaire comparatif des réactions indésirables non hémorragiques survenues lors des essais clés chez des patients atteints de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIHT) et traités par l'argatroban. Toutes les réactions observées à une fréquence $\geq 5\%$ chez les sujets traités, dans l'un ou l'autre des 2 essais, sont énumérées par ordre décroissant de fréquence lors du premier essai clé.

Tableau 5 : Sommaire comparatif des réactions indésirables – TIHT

Effet indésirable	ARG-911 n = 149	ARG-915 n = 139	Témoins historiques n = 46
$\geq 5\%$	%	%	%
Hypotension	9	8	0
Douleurs	9	3	4

Effet indésirable	ARG-911 n = 149	ARG-915 n = 139	Témoins historiques n = 46
Apnée	8	0	7
Arrêt cardiaque	8	8	9
Constipation	8	1	2
Fièvre	8	9	2
Ischémie périphérique	8	6	7
Infection des voies urinaires	8	4	4
Infection	7	4	4
Embolie pulmonaire	7	4	13
Éruption cutanée	7	4	2
Thrombophlébite	7	0	2
Confusion	6	1	0
Septicémie	6	8	9
Thrombophlébite (profonde)	6	4	15
Vomissements	6	3	0
Gangrène périphérique	5	1	4
Épanchement pleural	5	3	4
Dyspnée	4	12	9
Diarrhée	4	7	0
Tachycardie ventriculaire	4	5	4
Insuffisance rénale aiguë	3	5	7
Nausées	3	6	2
Pneumonie	2	5	15
Insuffisance respiratoire	1	6	0
Insuffisance cardiaque	0	5	0

Effets indésirables résultant de traitements répétés ou de l'administration à long terme du produit :
L'incidence des effets indésirables est semblable chez les patients ayant reçu des traitements répétés comparativement aux sujets ayant reçu des traitements moins nombreux. Par ailleurs, les patients traités par l'argatroban de façon prolongée (plus de 14 jours de traitement continu) et les sujets traités à court terme ont présenté des fréquences d'effets indésirables comparables.

8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Tableau 6. Résumé des effets indésirables signalés après la commercialisation

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
Systèmes sanguin et lymphatique :	coagulopathie, syndrome d'Evans, hypofibrinogénémie, thrombocytopénie
Cœur :	infarctus du myocarde aigu, arythmie, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, occlusion de l'artère coronaire
Affections congénitales, familiales et génétiques :	malformation de la communication interauriculaire, malformation de la communication interventriculaire
Organes de l'audition et de l'équilibre :	surdité
Yeux :	hémorrhagie conjonctivale, anisocorie
Appareil digestif :	hémorrhagie, pancréatite, hématome rétropéritonéal, ischémie intestinale, hémorrhagie hémorroïdale, hémorrhagie intestinale d'origine diverticulaire
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	résistance au médicament, hémorrhagie au point d'injection, hémorrhagie muqueuse, défaillance multiviscérale, nécrose, complications liées à une intervention
Foie et voies biliaires :	insuffisance hépatique, anomalie de la fonction hépatique, hépatite, hépatotoxicité, hépatite ischémique, affection du foie
Système immunitaire :	choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité au médicament, rejet de greffe
Infections et infestations :	hépatite C chronique, abcès p�rih�patique, choc septique
Anomalies révélées par les examens :	anomalie du temps de céphaline activé, prolongation du temps de saignement, diminution du taux sanguin de fibrinogène, baisse de la tension artérielle, anomalie du temps de coagulation, augmentation du taux de D-dimères, fibrinolyse, diminution de la numération granulocytaire, baisse de l'hémoglobinémie, RIN anormal, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, augmentation de la lipasémie, résultats anormaux aux épreuves d'évaluation de la fonction hépatique, numération plaquettaire anormale, temps de prothrombine anormal, résultats anormaux aux tests de la fonction thyroïdienne, diminution de la numération leucocytaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	anomalie enzymatique, hyperkaliémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, acidose lactique

Tissus ostéomusculaire et conjonctifs :	arthrite, syndrome du compartiment, myopathie, rhabdomyolyse
Néoplasie bénigne, maligne et non précisée :	carcinome pancréatique métastatique
Système nerveux :	aphasie, migraine basilaire, lésions cérébrales, œdème cérébral, accident vasculaire cérébral, hémorragie cérébrale, convulsions, hémorragie, perte de conscience, paralysie, accident ischémique transitoire, manque de réactivité aux stimulus
Troubles mentaux :	agitation
Reins et appareil urinaire :	hématurie, insuffisance rénale, atteinte rénale
Appareil génital et seins :	hémorragie vaginale
Poumons, thorax et médiastin :	œdème pulmonaire aigu, asthme, épistaxis, hémoptysie, pneumonie par aspiration, hémorragie pulmonaire, insuffisance respiratoire
Peau et tissus sous-cutanés :	panniculite, sensation de brûlure à la peau, nécrose cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire
Appareil vasculaire :	rupture d'anévrisme, thrombose aortique, collapsus circulatoire, embolie, hématome, infarctus hémorragique, tension artérielle instable, trouble vasculaire périphérique, choc hémorragique, thrombose

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La prise simultanée d'argatroban pour Injection et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. Ce risque varie selon l'anticoagulant administré en concomitance. Par conséquent, il faut surveiller de près les valeurs du TCA, du TQ et du RIN chez les patients concernés.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions sur les comportements individuels n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau ci-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Interaction médicamenteuse	Effet	Commentaire clinique
Agents thrombolytiques	Aucun problème d'innocuité d'importance clinique.	Lors de deux essais cliniques, on a administré de l'argatroban, à des doses variant jusqu'à 3 mcg/kg/min, avec du rt-PA ou de la streptokinase.

Interaction médicamenteuse	Effet	Commentaire clinique
Aspirine ou acétaminophène	Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique ni pharmacodynamique entre l'argatroban pour Injection et l'aspirine ou l'acétaminophène.	
Digoxine	L'argatroban administré par perfusion (2 mcg/kg/min) à 12 sujets sains pendant 5 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre (0,375 mg par jour, par voie orale, pendant 15 jours).	
Érythromycine	L'érythromycine (à la fois substrat et inhibiteur puissant des enzymes CYP3A4 et CYP3A5), administrée par voie orale (500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours), n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'argatroban (1 mcg/kg/min pendant 5 heures) chez 10 volontaires sains.	Ce résultat permet de présumer qu'in vivo, l'oxydation de l'argatroban par les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 ne constitue pas une voie d'élimination importante. D'après ces résultats, il est peu probable que d'autres inhibiteurs de ces enzymes, tels le kétoconazole et l'itraconazole, diminuent la biotransformation de l'argatroban. On n'a aucune expérience clinique de l'administration d'argatroban en concomitance avec d'autres agents métabolisés par les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 (fluconazole, indinavir, ritonavir, cyclosporine, simvastatine, néfazodone, analogues de ces substances); le risque potentiel d'interaction est donc inconnu.

Interaction médicamenteuse	Effet	Commentaire clinique
Héparine (L'héparine étant contre-indiquée lorsqu'elle a occasionné une thrombocytopénie, l'emploi simultané de celle-ci avec l'argatroban pour Injection est peu probable.)	Contre-indiquée en raison du risque d'hémorragie.	Lors du passage de l'héparine à l'argatroban pour Injection, il faut attendre que l'effet de l'héparine sur le TCA ait diminué avant d'administrer l'argatroban. Comme la demi-vie de l'héparine est variable, le maximum étant de 2 heures, on recommande d'attendre l'équivalent d'au moins 2 demi-vies, soit 4 heures. Et comme la biotransformation de l'héparine est très variable, il faut toujours se fier au TCA avant d'amorcer le traitement par l'argatroban pour Injection.
Lidocaïne	L'argatroban n'a pas inhibé la biotransformation de la lidocaïne administrée simultanément par bolus de 1,5 mg/kg, suivi d'une perfusion à 2 mg/kg/heure pendant 16 heures.	
Warfarine	Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec l'argatroban. Cependant, l'emploi combiné d'argatroban et de warfarine amène une augmentation du TQ et du RIN.	Les liens établis entre le TQ ou le RIN et le risque de saignement ne s'appliquent plus (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbes médicinales.

9.7 Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Parce qu'il est un antithrombotique, l'argatroban pour Injection démontre une grande sélectivité pour la thrombine. Ainsi, l'administration simultanée de l'argatroban pour Injection et de la warfarine produit un effet additif sur le temps de Quick (TQ) et le rapport international normalisé (RIN) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans ces circonstances, les liens établis entre le TQ ou le RIN et le risque de saignement ne s'appliquent plus (voir [10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'argatroban est une petite molécule qui inhibe directement la thrombine par liaison réversible à son site d'action. Son mode d'action est différent de celui de l'héparine, un inhibiteur indirect de la thrombine qui nécessite la présence du cofacteur antithrombine III pour exercer son effet antithrombotique.

L'argatroban agit en inhibant les réactions catalysées ou induites par la thrombine (formation de la fibrine, activation des facteurs de coagulation XIII, V et VIII et de la protéine C, agrégation plaquettaire, etc.).

L'argatroban démontre une grande sélectivité pour la thrombine, sa constante d'inhibition (K_i) allant de 5 à 39 nM. Aux concentrations thérapeutiques, l'argatroban n'a que peu ou pas d'effet sur les protéases sériques apparentées (trypsine, facteur Xa, plasmine et kallikréine).

L'argatroban exerce également une action inhibitrice sur la thrombine adsorbée sur le thrombus. Par opposition, le complexe héparine-antithrombine III est incapable d'une telle inhibition.

L'expérience acquise auprès d'un nombre limité de patients ayant reçu de multiples doses d'argatroban démontre qu'il n'y aurait pas de formation d'anticorps.

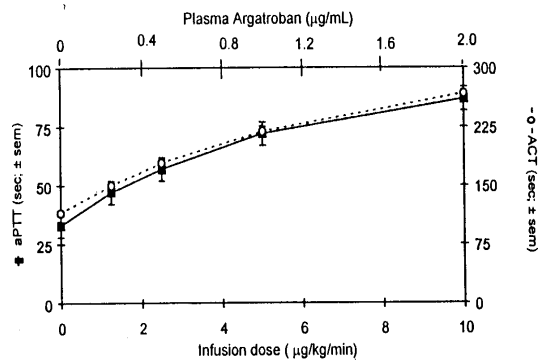
10.2 Pharmacodynamie

L'argatroban est un inhibiteur puissant et sélectif de la thrombine dont les propriétés anticoagulantes s'exercent tant *in vitro* qu'*in vivo*. Son action ne dépend pas de la présence d'antithrombine III. Contrairement à l'héparine, l'argatroban peut inhiber l'activité amidolytique et l'activité plaquettaire de la thrombine adsorbée sur le caillot. Des études pharmacologiques ont démontré que l'argatroban administré par perfusion intraveineuse était un agent antithrombotique puissant chez un large éventail de modèles animaux, agissant à la fois sur les thrombus rouges ou érythrocytaires (veineux) et les thrombus blancs ou plaquettaires (artériels); toutefois, selon les modèles expérimentaux, il faut des doses plus élevées pour inhiber une thrombose artérielle que pour inhiber une thrombose veineuse. En outre, dans les conditions expérimentales, on a démontré que l'argatroban, administré en association avec le rt-PA, la streptokinase ou le scuPA (saruplase), pouvait favoriser la thrombolyse et maintenir la perméabilité vasculaire.

L'argatroban est très sélectif, car il est sans effet sur un grand nombre de protéases autres que la thrombine et sur d'autres activateurs des plaquettes, à moins que sa concentration soit plusieurs dizaines de fois supérieure à la concentration nécessaire pour inhiber la thrombine. D'après les mesures de la coagulation effectuées au moyen du temps de céphaline activée (TCA), l'argatroban utilisé en association avec l'héparine entraîne une légère hausse d'effet anticoagulant, l'effet de l'héparine étant nettement prédominant; la différence toutefois n'est pas statistiquement significative par rapport à l'effet anticoagulant de l'héparine seule; l'association argatroban-héparine n'est d'ailleurs pas justifiée, puisque l'argatroban sert à traiter la TIH ou la TIHT. Chez le rat, l'administration concomitante de rt-PA par le même cathéter veineux qu'une dose anticoagulante d'argatroban n'a pas inhibé l'effet anticoagulant de l'argatroban. En outre, aucune baisse notable de l'action fibrinolytique du rt-PA n'a été observée. D'autre part, l'administration concomitante d'argatroban avec de l'aspirine, de l'indométhacine, du sulfapyrazone, de la quinidine, de l'ouabaïne, du tolbutamide, du clofibrate, du

furosémide ou de la ticlopidine n'a pas altéré les propriétés anticoagulantes de l'argatroban chez le rat. Par contre, l'administration d'argatroban à des rats 24 heures après l'administration de warfarine par voie orale a fait augmenter l'action anticoagulante de celle-ci. Aucune des expériences pharmacologiques générales n'indique que l'argatroban risque d'exercer des effets indésirables quand il est administré à des doses utiles sur le plan thérapeutique.

Figure 1. Rapport, à l'état d'équilibre, entre la dose d'argatroban, la concentration plasmatique d'argatroban et l'effet anticoagulant.



Axe supérieur : Concentration plasmatique d'argatroban (mcg/mL)
 Axe de gauche : TCA (s; ± erreur-type); Axe de droite : TCa (s; ± erreur-type)
 Axe inférieur : Dose perfusée (mcg/kg/min)

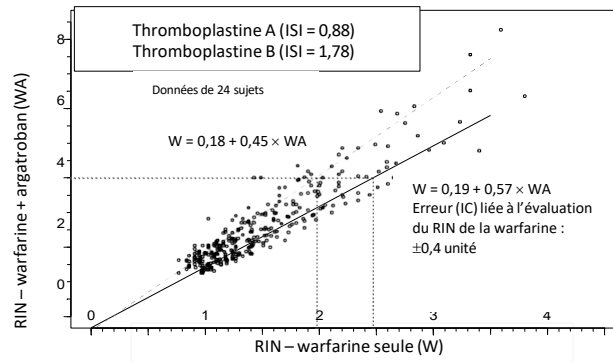
Lorsque l'argatroban est administré en perfusion continue, les courbes de sa concentration plasmatique et de son effet anticoagulant en fonction du temps sont semblables et prévisibles, et elles varient peu d'un sujet à l'autre. Dès le début de la perfusion, l'effet anticoagulant s'établit à mesure que la concentration plasmatique de l'argatroban s'élève. La concentration plasmatique et l'effet anticoagulant atteignent l'état d'équilibre en 1 à 3 heures, et s'y maintiennent jusqu'à l'arrêt de la perfusion ou une modification de la dose. La concentration plasmatique d'argatroban à l'équilibre est proportionnelle à la dose (doses allant jusqu'à 40 mcg/kg/min, chez les sujets sains) et elle demeure en étroite corrélation avec l'effet anticoagulant à l'équilibre. Jusqu'à la dose de 40 mcg/kg/min, le temps de céphaline activée (TCA), le temps de coagulation activée (TCa), le temps de Quick (TQ), le rapport international normalisé (RIN) et le temps de thrombine (TT) augmentent en fonction de la dose d'argatroban. La figure 1 illustre le rapport qui existe à l'équilibre entre la dose d'argatroban, la concentration plasmatique et l'effet anticoagulant, pour des perfusions allant de 0 à 10 mcg/kg/min.

Effet sur le rapport international normalisé (RIN) : L'argatroban étant un inhibiteur direct de la thrombine, lorsqu'il est administré simultanément avec la warfarine, il produit un effet additif sur le RIN. Toutefois, comparativement à la warfarine seule, l'association argatroban-warfarine n'a pas d'effet supplémentaire sur l'activité du facteur Xa dépendant de la vitamine K. L'effet combiné sur le RIN ne devrait donc pas se traduire par une augmentation du risque de saignement.

La relation entre le RIN obtenu sous l'effet de l'association argatroban-warfarine et le RIN obtenu sous l'effet de la warfarine seule dépend de la dose d'argatroban et de l'index de sensibilité internationale (ISI) de la thromboplastine utilisée comme réactif. La figure 2 illustre cette relation, pour deux thromboplastines ayant l'une un ISI de 0,88 (Innovin, Dade) et l'autre, un ISI de 1,78 (Thromboplastin C Plus, Dade), et pour une perfusion d'argatroban à 2 mcg/kg/min. L'utilisation d'une thromboplastine

avec un ISI supérieur se traduirait par une augmentation du RIN. Ces données sont basées sur des résultats obtenus chez des sujets sains (voir [9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) Passage à un anticoagulant oral).

Figure 2. Effet de l'argatroban et de la warfarine sur le rapport international normalisé (RIN)



La figure 2, montre comment, à partir d'un RIN de 4,0 pour un traitement d'association, on peut prédire le RIN que l'on obtiendrait sous l'effet de la warfarine seule. Pour évaluer le RIN obtenu sous la warfarine seule (RIN_W) à partir du RIN obtenu sous l'association warfarine-argatroban (RIN_{WA}), il faut utiliser l'équation qui figure en regard de la courbe pertinente. Exemple : À une dose de 2 mcg/kg/min, et pour un RIN mesuré en utilisant la thromboplastine A, l'équation à utiliser est : $RIN_W = 0,19 + 0,57 (RIN_{WA})$. En présence d'un RIN_{WA} de 4,0 pour le traitement d'association, la solution de l'équation serait la suivante : $RIN_W = 0,19 + 0,57 (4) = 2,47$ pour la warfarine seule. L'erreur associée à cette prédiction est de $\pm 0,4$ unité.

10.3 Pharmacocinétique

Biotransformation, excrétion et fixation aux protéines : In vitro, dans des préparations de microsomes hépatiques humains et des extraits de cellules entières, on a détecté la présence de quatre métabolites obtenus par oxydation : M1, M2, M3 et M4, ce dernier décelé en quantités infimes seulement). La formation de ces métabolites avait été catalysée par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, plus précisément les CYP3A4 et 3A5. In vivo, par contre, le métabolite M1 n'était pas quantifiable dans le plasma de volontaires ayant reçu de l'argatroban, ce qui porte à croire que la biotransformation par ces enzymes est négligeable, d'autant plus que l'érythromycine (un inhibiteur puissant des enzymes CYP3A4 et CYP3A5) a un effet nul sur la pharmacocinétique de l'argatroban.

La principale voie d'élimination de l'argatroban est fécale, probablement par sécrétion biliaire. Lors d'une étude, on a perfusé de l'argatroban (5 mcg/kg/min) marqué au C^{14} pendant 4 heures à des sujets sains. La plupart du produit radiomarqué a été récupérée dans les fèces (environ 65 % de la dose administrée) sur une période de 7 jours et dans l'urine (environ 22 % de la dose administrée) en 6 jours. Dans l'urine, l'argatroban se trouvait principalement sous forme inchangée (environ 16 % de la dose administrée). La composition précise du reste du produit radiomarqué récupéré dans l'urine et les fèces n'a pas été établie. Après 24 heures, aucune radioactivité n'était décelable dans le plasma. L'argatroban se lie à 54 % aux protéines sériques humaines, principalement à la glycoprotéine acide α_1 (34 %) et dans une plus faible proportion, à l'albumine (20 %).

D'après son profil pharmacocinétique, l'argatroban se comporte comme un modèle à deux compartiments avec une cinétique d'élimination d'ordre premier. La clairance totale est d'environ 5,1 mL/min/kg (0,31 L/h/kg) pour des doses de perfusion variant jusqu'à 40 mcg/kg/min. Le volume du compartiment central et le volume de distribution sont évalués à environ 84 et 174 mL/kg, respectivement. À l'arrêt de la perfusion, la concentration plasmatique d'argatroban diminue rapidement, avec des demi-vies d'élimination α et β , d'environ 7 et 54 minutes, respectivement. Après 4 heures, la quantité d'argatroban présente dans le plasma est négligeable ou inexistante.

La clairance plasmatique des stéréo-isomères *R* et *S* est comparable. In vivo, le rapport de leurs concentrations plasmatiques (*R* sur *S*) ne varie pas en fonction du temps; il est à peu près égal au rapport des stéréo-isomères dans le produit administré (65:35). L'insuffisance hépatique change les concentrations plasmatiques des stéréo-isomères *R* et *S* de façon équivalente; leur rapport demeure identique à celui observé chez les sujets sains. Bien qu'étant présent en plus faible proportion, l'isomère *S* est environ 2 fois plus puissant que l'isomère *R*.

Populations et états pathologiques particuliers

Âge et sexe: La pharmacocinétique de l'argatroban a été étudiée chez des sujets sains, d'âge et de sexe différents, ainsi que dans des populations particulières, y compris des personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, d'angine instable ou encore soumises à une intervention coronarienne. L'âge et le sexe n'ont eu aucune influence sur la pharmacocinétique de l'argatroban, sauf sur la clairance chez les hommes âgés: celle-ci équivaut à environ 80 % de celle obtenue chez les femmes de même âge.

Insuffisance hépatique: En présence d'une dysfonction hépatique modérée, la clairance de l'argatroban est 4 fois plus lente, ce qui porte la demi-vie d'élimination à 2,5 heures (voir [et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

Insuffisance rénale: La présence d'insuffisance rénale n'a pas modifié la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de l'argatroban.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Solution concentrée (Argatroban 100 mg/mL)

La solution concentrée d'argatroban pour injection demeure stable jusqu'à la date indiquée sur l'emballage si la fiole est conservée à une température ambiante de 15 à 25°C dans la boîte d'origine. Ne pas réfrigérer ou congeler. Conserver dans le carton d'emballage jusqu'à l'utilisation. PROTÉGEZ DE LA LUMIÈRE. Si la solution est trouble ou contient un précipité insoluble, jeter la fiole.

Solution reconstituée: Préparée selon les recommandations (voir [et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), la solution diluée, exposée à la lumière ambiante et à une température de 15 à 25°C, demeure stable pendant 24 heures; il n'est donc pas nécessaire de mettre la tubulure de perfusion à l'abri de la lumière, en l'entourant par exemple de papier d'aluminium. Conservée à une température de 2 à 8°C et à l'abri de la lumière, la solution diluée demeure physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures. Il ne faut pas exposer la solution diluée à la lumière du soleil. On n'a pas observé de perte de puissance après le passage de la solution dans une tubulure de perfusion intraveineuse.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

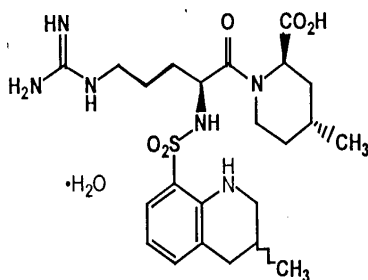
Dénomination commune : Argatroban

Nom chimique : acide 1-[5-[(aminoiminométhyl)amino]-1-oxo-2[[[(1,2,3,4-tétrahydro-3-méthyl-8-quinoliny)lsulfonyl]amino]pentyl]-4-méthyl-2-pipéridinecarboxylique, monohydraté

Formule moléculaire : $C_{23}H_{36}N_6O_5S \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 526,66

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'argatroban, petite molécule synthétique dérivée de la L-arginine, est un inhibiteur direct de la thrombine. L'argatroban contient 4 carbones asymétriques; l'un de ces carbones lui confère une configuration *R* (stéréo-isomère type I) ou *S* (stéréo-isomère type II). L'argatroban consiste en un mélange de ces stéréo-isomères *R* et *S* selon un rapport d'environ 65:35.

L'argatroban est une poudre blanche, cristalline et inodore, soluble dans l'acide acétique glacial, légèrement soluble dans l'éthanol et insoluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle et l'éther.

14. ESSAIS CLINIQUES

Les données originales ayant servies à l'approbation d'ARGATROBAN ne sont pas disponibles.

15. MICROBIOLOGY

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études de toxicité aiguë

Espèce et souche	N ^{bre} par groupe	Voie	Produit	Dose (mg/kg)	Observations
Souris ddY	10 4-5 4-5	IV O IP	Argatroban	174-230 NP NP	DL ₅₀ : 211,4 mg/kg DL ₅₀ : 6200 mg/kg DL ₅₀ : 600-800 mg/kg
Rat Wistar	29 4-5 4-5	IV O IP	Argatroban	100-200 NP NP	DL ₅₀ : 138 mg/kg
Chien beagle	3 4	IV O	Argatroban	30-65,8 NP	DL ₅₀ : > 65,8 mg/kg DL ₅₀ : > 1000 mg/kg
Lapin albinos japonais	9	IV	Argatroban	100-200	DL ₅₀ : 100-150 mg/kg
Souris ddY	10	O IV IP SC	Argatroban	15 g/kg 81 167-1307 108-14860	DL ₅₀ : > 15 g/kg DL ₅₀ : > 81 mg/kg DL ₅₀ : M : 474 mg/kg F : 640 mg/kg DL ₅₀ : M : 3750 mg/kg F : 3900 mg/kg
Rat Wistar	10	O IV IP SC	Argatroban	15 g/kg 81 68-726 : M 141-726 : F 50-7000 : M 50-5000 : F	DL ₅₀ : > 15 g/kg DL ₅₀ : > 81 mg/kg DL ₅₀ : M : 320 mg/kg F : 409 mg/kg DL ₅₀ : M : 620 mg/kg F : 1565 mg/kg
Rat Sprague-Dawley	5	IV	Argatroban	16,7, 50 et 150	Hausses du TCA et du TQ proportionnelles à la dose; retour à la normale à la fin de l'étude.
Rat Wistar-slc	5	IV	Argatroban	180-540	DL ₅₀ : 304 mg/kg
Rat Wistar-slc	5	IV	Produit G Produit H	450 60	DL ₅₀ : > 450 mg/kg DL ₅₀ : > 60 mg/kg
Chien beagle	1	IV	Argatroban	100 et 200	1 M et 1 F morts avec 200 mg/kg Paralysie des pattes arrière avec 100 et 200 mg/kg Hausse des taux de leucocytes, d'ASAT et d'ALAT

Espèce et souche	N ^{bre} par groupe	Voie	Produit	Dose (mg/kg)	Observations
Chien beagle	2	IV	Argatroban	M: 3,3, 9,6 et 28,9 F : 3,3, 10,4 et 27,7	Aucune mort DSEO : < 3,3 mg/kg Hausse du TCA et du TQ proportionnelles à la dose; retour à la normale en 24 à 48 h

IP : intrapéritonéale; IV : intraveineuse; O : orale; SC : sous-cutanée; DSEO : dose sans effet observable; NP : non précisé

Études de toxicité à long terme

Espèce et souche	Nbre par groupe	Voie	Produit	Dose (mg/kg)	Fréquence et durée	Observations
Rat Sprague-Dawley	15	IV	Argatroban	C, 3, 9 et 27	1 f.p.j. 6 mois	Variations négligeables du TCA et du TQ jusqu'à la fin de l'étude Dose max. non toxique : 9 mg/kg
Chien beagle	4	IV	Argatroban	3, 10 et 30	24 h/jour 28 jours	Aucun signe de toxicité 30 mg/kg/jour : dose limite sans EI
Chien beagle	4	IV	Argatroban	1, 3 et 9	1 f.p.j. 6 mois	Cas de vomissements après l'administration de ≥ 3 mg/kg Dose max. non toxique : 1 mg/kg
Rat Sprague-Dawley	8	IV	Argatroban	60/jour	24 h/jour 14 jours	Aucun EI général Légère irritation au point d'insertion du cathéter.
Chien beagle	1-2	IV	Argatroban	60/jour	24 h/jour 13 jours	Pigmentation des hépatocytes et des cellules de Kupffer attribuée au produit évalué
Chien beagle	3	IV	Argatroban	2,5/jour	1 inj./jour 1 mois	Dose systématiquement jugée dépourvue d'effet : 2,5 mg/kg/jour
Rat Sprague-Dawley	12	IV	Argatroban	5/jour	1 f.p.j. 30 jours	Légère hémorragie périverneuse liée à l'action antithrombotique du produit DSEO : 5 mg/kg/jour

Chien beagle	4	IV	Argatroban	15, 30 et 60	24 h/jour 1 mois	Aucun signe de toxicité DSEO : 60 mg/kg/jour
Chien beagle	3	IV	Argatroban	3, 9 et 27	1 f.p.j. 1 mois	Aucun signe clinique d'anomalie ni de pathologie Dose max. non toxique : 3 mg/kg
Chien beagle	4	IV	Argatroban	3, 10 et 30	24 h/jour 28 jours	Aucun signe de toxicité DSEO : 30 mg/kg/jour
Rat Wistar-slc	10	IV	Argatroban	3, 9 et 27	1 f.p.j. 1 mois	F : Hausse de l'hématocrite et baisse du gain de poids à la dose de 27 mg/kg/jour Dose max. non toxique : 9 mg/kg
Rat Sprague-Dawley	10	IV	Argatroban	3, 10 et 30	1 f.p.j. 28 jours	Aucune mort; aucune observation digne de mention DSEO : 30 mg/kg

El : effet indésirable; IP : intrapéritonéale; IV : intraveineuse; DSEO : dose sans effet observable; f.p.j. : fois par jour

Mutagenèse

Carcinogénèse, mutagenèse et atteinte de la fertilité

On a soumis l'argatroban à diverses épreuves *in vitro* pour évaluer son potentiel mutagène sur des bactéries (Ames, rec-A), ses effets sur la synthèse de l'ADN (cellules W1-38) et sa capacité de causer des aberrations chromosomiques avec ou sans stimulation métabolique. Les résultats indiquent que l'argatroban est exempt de pouvoir mutagène.

Espèce et souche	Voie	Produit	Concentration (µg/mL)	Durée	Observations
Cellules CHO (évaluation chromosomique)	In vitro	Argatroban	1, 3, 10, 30, 100, 300 et 1000	16 h d'incubation	Aucune aberration chromosomique
Culture de cellules diploïdes humaines normales (test UDS)	In vitro	Argatroban	1, 3, 10, 30, 100, 300 et 1000	5,5 h d'incubation	Aucune hausse de la synthèse d'ADN

<i>B. subtilis</i> (test rec)	In vitro	Argatroban	6250, 12 500, 25 000 et 50 000	18 h d'incubation	Faible réponse positive aux doses \geq 12 500 $\mu\text{g/mL}$ Possibilité de lésion de l'ADN de <i>B. subtilis</i> .
<i>S. typhimurium</i> Et <i>E. coli</i>	In vitro	Argatroban	200 mcg/boîte 500 mcg/boîte 1000 mcg/boîte	45 h d'incubation	Avec ou sans activation métabolique, l'argatroban n'a pas eu d'effet mutagène.
<i>S. typhimurium</i> Et <i>E. coli</i>	In vitro	Argatroban	5, 10, 50, 100, 500, 1000 et 5000 mcg/boîte	48 h d'incubation	Avec ou sans activation métabolique, l'argatroban n'a pas eu d'effet mutagène.
Cellules CHO	In vitro	Argatroban	10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 et 2500	24 ou 48 h d'exposition	L'argatroban n'a pas eu d'effet clastogène.
Cellules CHO	In vitro	Argatroban	500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500 et 3000	–	L'argatroban n'a pas eu d'effet cytotoxique en présence ou en l'absence de la fraction S9 de foies de rats
Souris	IV	Argatroban	27 mg/kg	24 ou 48 h	Aucune mutation des cellules de la moelle osseuse chez la souris
Hépatocytes de rat Sprague-Dawley	In vitro	Argatroban	1,5, 4,74, 15, 47,4, 150, 474 et 1500	24 h d'incubation	Induction de la synthèse non programmée de l'ADN (UDS)
Hépatocytes de rat Fischer 344	In vitro	Argatroban	1 mg/mL à 10^{-8} mg/mL	18 à 20 h	Précipitation du produit à partir de 1 mg/mL Aucune induction de la réparation d'ADN à partir de $5 \times$ 10^{-1} mg/mL

IV : intraveineuse

Reproduction et tératologie

Dans l'ensemble, les études relatives aux effets de l'argatroban sur la reproduction animale n'ont démontré ni altération de la fécondité des parents, ni effet toxique embryonnaire ou fœtal, ni tératogénicité, ni effets sur le sevrage, la lactation, le développement et la fécondité de la progéniture. La dose « sans effet » chez les parents était de 54,9 mg/m² dans le cas du rat et de 127,4 mg/m² dans celui du lapin; quant à la dose fœtale « sans effet », elle s'est établie à 164,7 mg/m² chez le rat et à 127,4 mg/m² chez le lapin.

Gestation chez l'animal : Des études de reproduction chez les rats et les lapins à des doses d'argatroban allant jusqu'au double de la dose recommandée chez l'humain n'ont démontré ni altération de la fécondité ni dommage aux fœtus.

Allaitement : On a détecté la présence d'argatroban dans le lait de rates. On ne sait toutefois pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain.

Espèce et souche	Nbre par groupe	Voie	Produit	Dose (mg/kg)	Durée	Observations
Rat SPF Wistar	28	IV	Argatroban	3, 9 et 27	M : chaque jour 60 jours avant l'accouplement F : chaque jour 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 7 ^e jour de gestation	DSEO (toxicité) : 9 mg/kg DSEO (dével. fœtal) : 27 mg/kg
Rat SPF Wistar	40-45	IV	Argatroban	3, 9 et 27	F : chaque jour du 7 ^e au 17 ^e jour de gestation	Aucun effet toxique notable sur les mères ni sur les petits.
Rat SPF Wistar	23	IV	Argatroban	3, 9 et 27	Chaque jour du 17 ^e jour de gestation au 21 ^e jour postpartum	DSEO (mères) : 9 mg/kg DSEO (fécondité maternelle et développement de la génération F1) : 27 mg/kg
Lapin de Nouvelle-Zélande	17	IV	Argatroban	0,5, 1,0 et 2,0	Chaque jour du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	DSEO (mères) : 0,5 mg/kg DSEO (fœtus) : 1,0 mg/kg Aucun effet tératogène
Lapin de Nouvelle-Zélande	18	IV	Argatroban	10,8	Chaque jour du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	DSEO (mères) : 10,8 mg/kg DSEO (fœtus) : 10,8 mg/kg Aucun effet tératogène

IV : intraveineuse; DSEO : dose sans effet observable

Autres études

Espèce et souche	Nbre par groupe	Voie	Agent	Dose (mg/kg)	Durée	Observations
Cobaye	50 au total	ID	Argatroban	2, 10 et 50	3 fois à intervalles de 2 semaines	Aucune antigénicité chez le cobaye
Souris	40 au total	IP	Argatroban	2, 10 et 50	3 fois à intervalles de 2 semaines	Aucune antigénicité chez la souris
Cobaye (Hartley)	10	IP IM	Argatroban	0,3 et 6 5	1 fois tous les 2 jours à 6 reprises 3/semaine	Aucune réaction cutanée anaphylactique passive
Cobaye (Hartley)	10	SC IV	Argatroban + adjuvant de Freund's Argatroban	5 mg/mL 10 mg/kg/2mL	Une seule dose Une seule dose	Probablement aucune antigénicité selon les résultats
Rat (CD) Plasma	–	<i>In vitro</i>	Argatroban	0,35 mL	Une seule dose	Pas de précipitation du produit dans le plasma de rat
Lapin (NZ) Sang	–	<i>In vitro</i>	Argatroban	1 mL	–	Ne cause pas d'hémolyse
Rat (Wistar) Sang	–	<i>In vitro</i>	Argatroban	500 µM	–	Faible effet direct sur la membrane érythrocytaire
Lapin (NZ)	3	IM PV	Argatroban	1 mg 0,2 mg	1 ou 5 injections 2 injections	Réaction locale très légère lors de l'injection IM ou PV
Rat Érythrocytes	-	<i>In vitro</i>	Argatroban	50 µl 250 µl	–	Légère hémolyse <i>in vitro</i> et hémolyse négligeable <i>in vivo</i> aux concentrations micellaires basse et élevée.

Rat Érythro- cytes	–	<i>In vitro</i>	Argatroban	1 mg/mL	–	Aucune hémolyse
Chien Érythro- cytes	–	<i>In vitro</i>	Argatroban	1 mg/mL	Dilution : 1/2 Dilution: 1/10	Hémolyse très légère en dilution ½ : M : 12 %; F : 7 % et hémolyse négligeable en dilution 1/10 : M : 2 %; F : 3 %

ID : intradermique; IM : intramusculaire; IP : intrapéritonéale; SC : sous-cutanée; PV: périverneuse

17. MONOGRAPHIE DE REFERENCE

1. ^{Pr} Argatroban Pour Injection, Solution Concentrée 100mg/ml (250mg/2.5 mL) argatroban, Numéro de contrôle: 282415, monographie de produit Sandoz Canada Inc. 2024-06-28

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrARGATROBAN POUR INJECTION

100 mg/mL (250 mg/2.5 mL) Solution concentrée

Lisez ce qui suit attentivement avant qu'on vous administre **ARGATROBAN POUR INJECTION** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ARGATROBAN POUR INJECTION.

Pour quoi ARGATROBAN POUR INJECTION est-il utilisé?

ARGATROBAN est utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins chez les patients qui ont reçu un traitement par l'héparine (un autre type d'anticoagulant qui sert à traiter la formation de caillots sanguins) ayant causé des caillots sanguins.

Comment ARGATROBAN POUR INJECTION agit-il?

ARGATROBAN diminue ou bloque l'activité de la thrombine, un composant du sang nécessaire à la coagulation sanguine.

Quels sont les ingrédients dans ARGATROBAN POUR INJECTION?

L'ingrédient médicinal: Argatroban

Les ingrédients non médicinaux: alcool déshydraté, D-sorbitol et eau pour injection

ARGATROBAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Concentré, solution pour injection intraveineuse dans une fiole de 250 mg/2,5 mL.

Ne prenez pas ARGATROBAN POUR INJECTION si:

- vous êtes hypersensible ou « allergique » à l'argatroban, l'ingrédient actif de ce médicament, ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir la section « Quels sont les ingrédients dans ARGATROBAN »);
- vous êtes en hémorragie ou avez un trouble de la coagulation;
- vous avez une intolérance héréditaire au fructose, une maladie rare.

L'innocuité d'ARGATROBAN n'a pas encore été établie chez les enfants de moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant qu'on vous administre ARGATROBAN afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:

- vous avez ou avez eu un trouble de la coagulation, comme l'hémophilie (une maladie caractérisée par une coagulation du sang plus lente que la normale), ou des ulcères (formation de plaies pouvant s'accompagner de saignements dans l'estomac ou les intestins);
- votre tension artérielle est élevée (hypertension);
- vous avez subi ou subirez prochainement une intervention chirurgicale;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous souffrez d'une maladie ou de problèmes du foie.

Autres mises en garde à connaître:

Suivi et analyses: Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé avant, pendant et après votre traitement. Ils feront des analyses sanguines afin de vérifier votre sang.

Grossesse et Allaitement:

- N'utilisez pas ARGATROBAN POUR INJECTION si vous êtes enceinte. Le médicament pourrait affecter votre bébé.
- Informez votre professionnel de la santé dès que devenez enceinte ou si vous pensez l'être pendant votre traitement avec ARGATROBAN.
- N'allaitiez pas pendant votre traitement avec ARGATROBAN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ARGATROBAN POUR INJECTION:

- les médicaments servant à prévenir la formation de caillots sanguins, tels que l'acétylsalicylique (AAS), le clopidogrel, la ticlopidine, le prasugrel et le ticagrélor;
- les médicaments servant à éclaircir le sang, tels que la warfarine, l'héparine et les héparines de bas poids moléculaire;
- l'acétaminophène (un médicament contre la douleur).

Comment utiliser ARGATROBAN POUR INJECTION:

ARGATROBAN POUR INJECTION doit être administré par un médecin expérimenté dans l'emploi des traitements antithrombotiques.

Solution Concentrée :

ARGATROBAN est offert sous forme de solution concentrée. On doit le diluer de façon appropriée avant de l'administrer. Il ne faut pas le mélanger à d'autres médicaments avant la dilution.

Dose habituelle

ARGATROBAN POUR INJECTION est un médicament sous prescription et doit être utilisée selon les recommandations. Il est administré par injection intraveineuse, ce qui veut dire que l'injection est faite dans votre veine.

ARGATROBAN POUR INJECTION NE doit PAS être administré par une autre voie.

Surdose:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop d'ARGATROBAN POUR INJECTION, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée: n/a

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ARGATROBAN POUR INJECTION ?

Ce tableau ne présente pas la liste complète des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ARGATROBAN POUR INJECTION. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

En plus des effets recherchés, tous les médicaments, y compris ARGATROBAN POUR INJECTION, peuvent entraîner des effets secondaires. Cependant, la plupart de ces effets sont légers et tendent à diminuer au fil du traitement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- saignement,
- maux d'estomac (nausées et vomissements),
- diarrhée,
- basse pression sanguine,
- difficulté à respirer,
- accélération des battements cardiaques,
- étourdissements,
- fièvre et
- douleur à la poitrine.

L'effet indésirable le plus grave est un saignement inhabituel (p. ex. une hémorragie).

Le tableau suivant présente les effets secondaires possibles d'ARGATROBAN POUR INJECTION .

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale Immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Douleur à l'estomac, nausées ou diarrhée		X	
FRÉQUENT			
Tout saignement inhabituel		X	
Difficulté à respirer		X	
Douleur à la poitrine		X	
Étourdissements		X	
Fièvre		X	
Battements cardiaques rapides		X	
Douleur		X	
Infection		X	
INCONNU			
Réaction allergique se manifestant, notamment, par des			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
démangeaisons, une enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, et de la difficulté à respirer.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les fioles à la température ambiante de 15 à 25°C dans leur boîte d'origine. Ne les congelez pas. Laissez le produit dans sa boîte jusqu'à l'utilisation. PROTÉGEZ DE LA LUMIÈRE.

Jetez la solution préparée si elle est trouble, renferme des particules ou un précipité, a changé de couleur ou fuit.

Pour en savoir davantage au sujet d'ARGATROBAN

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.junopharma.com ou en appelant au. 1-800-363-0584

Le présent dépliant a été rédigé par JUNO PHARMA CANADA INC.

Dernière révision : OCT 2, 2025