

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kengrexal 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа кангрелор тетранатрий, съответстващ на 50 mg кангрелор (cangrelor). След реконституиране 1 ml концентрат съдържа 10 mg кангрелор. След разреждане 1 ml разтвор съдържа 200 микрограма кангрелор.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 52,2 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kengrexal, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (ASA), е показан за намаляване на тромботични сърдечносъдови събития при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето, подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI), които не са приели перорален P2Y12 инхибитор преди PCI процедурата и при които пероралната терапия с P2Y12 инхибитори не е приложима или желателна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kengrexal трябва да се прилага от лекар с опит в грижите при остри коронарни събития или интервенционални коронарни процедури и е предназначен за специализирана употреба при остри коронарни събития и в болнична обстановка.

Дозировка

Препоръчителната доза Kengrexal за пациенти, подложени на PCI, е интравенозен болус 30 микрограма/kg, последван незабавно от интравенозна инфузия 4 микрограма/kg/min. Прилагането на болуса и инфузията трябва да започне преди процедурата и да продължи най-малко два часа или докато трае самата процедура, което от двете е по-дълго. По преценка на лекаря инфузията може да продължи с обща продължителност от четири часа, вижте точка 5.1.

Пациентите трябва да преминат на перорална P2Y12 терапия за продължително лечение. При преминаването, веднага след прекратяване на инфузията с кангрелор трябва да се приложи натоварваща доза перорален P2Y12 инхибитор (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел). Като алтернатива, натоварваща доза тикагрелор или прасугрел, но не и клопидогрел, може да се приложи до 30 минути преди края на инфузията, вижте точка 4.5.

Употреба с други антикоагулантни средства

При пациенти, подложени на PCI, трябва да се приложи стандартна допълнителна процедурна терапия (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кангрелор при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Kengrexal е предназначен за интравенозно приложение само след реконституиране и разреждане.

Kengrexal трябва да се прилага чрез интравенозна линия. Количеството болус трябва да се приложи бързо (<1 минута) от разреждения сак чрез ръчно прилагане на интравенозна инжекция или помпа. Уверете, че болусът е приложен напълно преди започване на PCI. Започнете инфузията веднага след прилагане на болуса.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Активно кървене или увеличен риск от кървене поради нарушения на хемостазата и/или необратими коагулационни нарушения или поради скорошна голяма операция/травма или неконтролирана тежка хипертония.
- Анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака (ПИА).
- Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кървене

Лечението с Kengrexal може да увеличи риска от кървене.

В основните проучвания, проведени при пациенти, подложени на PCI, по GUSTO ((Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) Глобално използване на стратегии за отваряне на запушени артерии), случаи на умерено и леко кървене са по-често срещани при пациенти, лекувани с кангрелор, отколкото при пациенти, лекувани с клопидогрел, вижте точка 4.8.

Независимо че в повечето случаи кървенето, свързано с употребата на кангрелор, се наблюдава на мястото на пунктиране на артерията, кръвоизлив може да се получи на всяко място. При всяко неизяснено понижаване на кръвното налягане или хематокрита е необходимо сериозно обмисляне за настъпване на хеморагично събитие и прекратяване на приложението на кангрелор. Кангрелор трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с болестни състояния, свързани с повишен риск от кървене. Кангрелор трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които могат да увеличат риска от кървене.

Кангрелор има полуживот от 3 до 6 минути. Функцията на тромбоцитите се възстановява в рамките на 60 минути след спиране на инфузията.

Вътречерепен кръвоизлив

Лечението с Kengrexal може да увеличи риска от вътречерепен кръвоизлив. В основните проучвания, проведени при пациенти, подложени на PCI, има повече случаи на вътречерепно кървене след 30 дни с кангрелор (0,07%), отколкото с клопидогрел (0,02%), от които 4 случая на кървене с кангрелор и 1 случай на кървене с клопидогрел са били летални. Кангрелор е противопоказан при пациенти с анамнеза за инсулт/ТИА, (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сърдечна тампонада

Лечението с Kengrexal може да увеличи риска от сърдечна тампонада. В основните проучвания, проведени при пациенти, подложени на PCI, има повече случаи на сърдечна тампонада след 30 дни с кангрелор (0,12%), отколкото с клопидогрел (0,02%) (вж. точка 4.8).

Ефекти върху бъбречната функция

В основните проучвания, проведени при пациенти, подложени на PCI, се съобщава за появата на събития на остра бъбречна недостатъчност (0,1%), бъбречна недостатъчност (0,1%) и повишени нива на серумен креатинин (0,2%) след приложение на кангрелор в клинични изпитвания (вж. точка 4.8). При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min) се съобщава за по-висок процент на влошаване на бъбречната функция (3,2%) в групата на лечение с кангрелор, отколкото в групата на лечение с клопидогрел (1,4%). Освен това се съобщава за по-висок процент на умерено кървене по GUSTO в групата на лечение с кангрелор (6,7%) в сравнение с групата на лечение с клопидогрел (1,4%). Кангрелор трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Свърхчувствителност

След лечение с Kengrexal могат да възникнат реакции на свърхчувствителност. Отбелязан е по-висок процент на сериозни случаи на свърхчувствителност с кангрелор (0,05%), отколкото с контролата (0,007%). В тях се включват случаи на анафилактични реакции/шок и ангиоедем (вж. точка 4.8).

Риск от диспнея

Лечението с Kengrexal може да увеличи риска от диспнея. В основните проучвания, проведени при пациенти, подложени на PCI, диспнея (включително диспнея при натоварване) се наблюдава по-често при пациенти, лекувани с кангрелор (1,3%) отколкото с клопидогрел (0,4%). Повечето събития на диспнея са леки или умерени по тежест и средната продължителност на диспнеята е два часа при пациенти, получаващи кангрелор (вж. точка 4.8).

Непоносимост към фруктоза

Този лекарствен продукт съдържа 52,2 mg сорбитол във всеки флакон. Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Перорални P2Y12 средства (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)

Когато клопидогрел се прилага по време на инфузия с кангрелор, не се постига очакваният инхибиращ ефект на клопидогрел върху тромбоцитите. Приложението на 600 mg клопидогрел веднага след прекратяване на инфузията с кангрелор води до очаквания пълен фармакодинамичен ефект. Не се наблюдава клинично значимо прекъсване на P2Y12 инхибирането в проучвания фаза III, когато 600 mg клопидогрел се прилага веднага след прекратяване на инфузията с кангрелор.

Проведено е проучване за фармакодинамично взаимодействие с кангрелор и прасугрел, което показва, че кангрелор и прасугрел могат да се прилагат едновременно. Пациентите могат да преминат от лечение с кангрелор на лечение с прасугрел, когато прасугрел се прилага веднага след прекратяване на инфузията с кангрелор или до един час преди това, оптимално 30 минути преди края на инфузията с кангрелор, за да се ограничи възстановяването на тромбоцитната реактивност.

Проучване за фармакодинамично взаимодействие също е проведено с кангрелор и тикагрелор. Не се наблюдава взаимодействие с кангрелор. Пациентите могат да преминат от лечение с кангрелор на лечение с тикагрелор без прекъсване на антитромботичния ефект.

Фармакодинамични ефекти

Кангрелор показва инхибиране на активацията и агрегацията на тромбоцитите, както се вижда при агрегометрия (светлинна трансмисия и импеданс), тестове до леглото на болния като теста *VerifyNow* P2Y12, VASP-P и флоуцитометрия.

След прилагане на болус 30 микрограма/kg, последвано от инфузия 4 микрограма/kg/min (дозата за PCI), се наблюдава инхибиране на тромбоцитите в рамките на две минути. Фармакокинетичният/фармакодинамичният (PK/PD) ефект на кангрелор се поддържа постоянно по време на инфузията.

Независимо от дозата след преустановяване на инфузията, нивата на кангрелор в кръвта бързо намаляват и функцията на тромбоцитите се връща към нормалните граници в рамките на един час.

Ацетилсалицилова киселина, хепарин, нитроглицерин

При проучване за взаимодействията с аспирин, хепарин или нитроглицерин не се наблюдава фармакокинетично или фармакодинамично взаимодействие с кангрелор.

Бивалирудин, нискомолекулен хепарин, фондапаринукс и GP IIb/IIIa инхибитори

В клинични проучвания кангрелор е прилаган едновременно с бивалирудин, нискомолекулен хепарин, фондапаринукс и GP IIb/IIIa инхибитори (абсиксимаб, ептифибатид, тирофибан) без видим ефект върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на кангрелор.

Цитохром P450 (CYP)

Метаболизмът на кангрелор не зависи от CYP и CYP изоензимите не се инхибират от терапевтични концентрации на кангрелор или от неговите основни метаболити.

Протеин на резистентност на рак на гърдата (BCRP)

Наблюдава се *in vitro* инхибиране на BCRP от метаболита ARC-69712XX в клинично значими концентрации. Не са изследвани възможните последици при *in vivo* ситуация, но се препоръчва повишено внимание при комбинирането на кангрелор със субстрат на BCRP.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на Kengrexal при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Kengrexal не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали Kengrexal се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Фертилитет

При проучвания на Kengrexal върху животни не е наблюдаван ефект върху показателите за фертилитет при женски индивиди. Обратим ефект върху фертилитета е наблюдаван при мъжки плъхове, лекувани с Kengrexal (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kengrexal не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции с кангрелор включват леко и умерено кървене и диспнея. Сериозните нежелани реакции, свързани с кангрелор при пациенти с исхемична болест на сърцето, включват тежко/животозастрашаващо кървене и свръхчувствителност.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 описва нежелани реакции, установени въз основа на обединяване на комбинирани данни от всички проучвания CHAMPION. Нежеланите реакции са класифицирани по честота и системо-органични класове. Категориите по честота са определени съгласно следните конвенции: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции за кангрелор в сборните проучвания CHAMPION в рамките на 48 часа

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации				Инфекция на хематом
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Кървене от неоплазма на кожата
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция (анафилактичен шок), свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система			Вътречерепен кръвоизлив ^г *	
Нарушения на очите			Кръвоизлив в окото	
Нарушения на ухото и лабиринта				Кръвоизлив в ухото
Сърдечни нарушения		Сърдечна тампонада (перикарден кръвоизлив)		
Съдови нарушения	Хематом <5 cm, кръвоизлив	Хемодинамична нестабилност	Кръвоизлив от рана, съдова псевдоаневризма	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (диспнея при натоварване)	Епистаксис, хемоптизис	Белодробен кръвоизлив	
Стомашно-чревни нарушения		Ретроперитонеален кръвоизлив,* перитонеален хематом, стомашно-чревен кръвоизлив ^а		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Екхимози (петехии, пурпура)	Обрив, сърбеж, уртикария ^с	Ангиоедем	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Кръвоизлив на пикочните пътища, ^д остра бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност)		

Системо-органи класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Кръвоизлив в таза	Менорагия, кръвоизлив на пениса
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Секрет на мястото на пунктиране на кръвоносен съд	Хематом на мястото на пунктиране на кръвоносен съд ^б		
Изследвания	Понижен хематокрит, понижен хемоглобин**	Повишен креатинин в кръвта	Намален брой на тромбоцитите, намален брой на червените кръвни клетки, повишено международно нормализирано съотношение ^в	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Хематом ≥ 5 cm		Контузия	Периорбитален хематом, подкожен хематом

Множествените свързани термини за нежелани реакции са групирани в таблицата и включват медицински термини, както е описано по-долу:

- а. Кръвоизлив от горния отдел на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив от устата, кървене от венците, езофагеален кръвоизлив, кръвоизлив от язва на дванадесетопръстника, хематемеза, кръвоизлив от долния отдел на стомашно-чревния тракт, ректален кръвоизлив, хемороидален кръвоизлив, хематохезия
- б. Кървене от мястото на приложение, кръвоизлив или хематом на мястото на катетъра, кръвоизлив или хематом на мястото на инфузия
- в. Абнормно време за коагулация, удължено протромбиново време
- г. Мозъчен кръвоизлив, мозъчносъдов инцидент
- д. Хематурия, кръв в урината, уретрален кръвоизлив
- е. Еритем, еритематозен обрив, сърбящ обрив
- * Включително събития с фатален изход
- ** Трансфузията е нечеста 101/12 565 (0,8%).

Описание на избрани нежелани реакции

Скалата на кървене GUSTO е измерена в клиничните изпитвания CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM и PCI). Анализ на кървене, което не е свързано с коронарно-артериален байпас (CABG), е представено в Таблица 2.

Когато се прилага в условията на PCI, кангрелор се свързва с по-голяма честота на леко кървене по скалата на кървене GUSTO в сравнение с клопидогрел. По-нататъшният анализ на леко кървене по скалата на кървене GUSTO разкрива, че голяма част от случаите на леко кървене са екхимози, сълзене и <5 cm хематом. Честотата на кръвопреливане и тежки/животозастрашаващи кръвоизливи по скалата на кървене GUSTO са подобни. В сборната популация за безопасност от изпитванията CHAMPION, честотата на фатално кървене в рамките на 30 дни от прилагането е ниска и сходна при пациенти, получили кангрелор в сравнение с клопидогрел (8 [0,1%] спрямо 9 [0,1%]).

Исходният демографски фактор не е променил относителния риск от кървене с кангрелор.

Таблица 2: Кървене, което не е свързано с САВГ

Кървене по GUSTO, n (%)		
Сборни данни от CHAMPION	Кангрелор (N=12 565)	Клопидогрел (N=12 542)
Всяко кървене по GUSTO	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Тежко/животозастрашаващо	28 (0,2)	23 (0,2)
Умерено	76 (0,6)	56 (0,4)
Леко ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Леко без екхимози, сълзене и хематом <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Пациенти с всякаква трансфузия	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Кангрелор (N=5 529)	Клопидогрел (N=5 527)
Всяко кървене по GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Тежко/животозастрашаващо	9 (0,2)	6 (0,1)
Умерено	22 (0,4)	13 (0,2)
Леко ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Леко без екхимози, сълзене и хематом <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Пациенти с всякаква трансфузия	25 (0,5)	16 (0,3)

САВГ: Коронарно-артериален байпас; GUSTO: Глобално използване на стратегии за отваряне на запушени артерии

^a В сборния анализ на CHAMPION, леко кървене по GUSTO се определя като друго кървене, което не изисква кръвопреливане и не предизвиква компрометиране на хемодинамиката.

^b В CHAMPION PHOENIX, леко кървене по GUSTO се определя като друго кървене, което налага интервенция, но не изисква кръвопреливане и не предизвиква компрометиране на хемодинамиката.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания здрави доброволци получават до два пъти предложената дневна доза. В клинични проучвания максималното случайно предозиране е 10 пъти (болус) или 3,5 пъти нормално прилаганата инфузионна доза като най-често наблюдаваната нежелана реакция е кървене.

Кървенето е най-вероятният фармакологичен ефект на предозиране. Ако настъпи кървене, трябва да се вземат подходящи поддържащи мерки, които могат да включват спиране на лекарствения продукт, за да може да се възстанови функцията на тромбоцитите.

За Kengrexal няма антидот обаче фармакокинетичният полуживот на Kengrexal е от 3 до 6 минути. Функцията на тромбоцитите се възстановява в рамките на 60 минути след спиране на инфузията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тромбоцитната агрегация с изключение на хепарин, АТС код: B01AC25.

Механизъм на действие

Kengrexal съдържа кангрелор, директен P2Y₁₂ тромбоцитен рецепторен антагонист, който блокира аденозин дифосфат (ADP)-индуцираната тромбоцитна активация и агрегация *in vitro* и *ex vivo*. Кангрелор се свързва избирателно и обратимо с P2Y₁₂ рецептора, за да предотврати по-нататъшната сигнализация и активирането на тромбоцитите.

Фармакодинамични ефекти

Кангрелор показва инхибиране на активацията и агрегацията на тромбоцитите, както се вижда при агрегометрия (светлинна трансмисия и импеданс), тестове до леглото на болния като теста VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P и флоуцитометрия. Началото на инхибирането на P2Y₁₂ настъпва бързо при прилагане на кангрелор.

След прилагане на болус 30 микрограма/kg, последвано от инфузия 4 микрограма/kg/min, се наблюдава инхибиране на тромбоцитите в рамките на две минути. Фармакокинетичният/фармакодинамичният (PK/PD) ефект на кангрелор се поддържа постоянно по време на инфузията.

Независимо от дозата след преустановяване на инфузията, нивата в кръвта бързо намаляват и функцията на тромбоцитите се връща към нормалните граници в рамките на един час.

Клинична ефикасност и безопасност

Основното клинично доказателство за ефикасността на кангрелор произлиза от CHAMPION PHOENIX, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо кангрелор (n=5472) с клопидогрел (n=5470), и двете, прилагани в комбинация с аспирин и друго стандартно лечение, включително нефракциониран хепарин (78%), бивалуридин (23%), (нискомолекулен хепарин) (14%) или фондапаринукс (2,7%). Средната продължителност на инфузия с кангрелор е 129 минути. Употребата на GP IIb/IIIa инхибитори е разрешена само като животоспасяваща терапия и те са използвани при 2,9% от пациентите. Включени са пациенти с коронарна атеросклероза, които се нуждаят от PCI по повод на стабилна стенокардия (58%), остър коронарен синдром без ST елевация (NSTEMI-ACS) (26%) или инфаркт на миокарда със ST елевация (STEMI) (16%).

Данните от сборната популация при CHAMPION от над 25 000 пациенти с PCI осигуряват допълнителна клинична подкрепа по отношение на безопасността.

При CHAMPION PHOENIX, кангрелор значително намалява (намаление на относителния риск 22%; намаление на абсолютния риск 1,2%) първичната съставна крайна точка на смъртни случаи, независимо от причината, MI, IDR и ST в сравнение с клопидогрел за 48 часа (Таблица 3).

Таблица 3: Тромботични събития за 48 часа в CHAMPION PHOENIX (mITT популация)

n (%)	Кангрелор спрямо Клопидогрел			
	Кангрелор N=5 470	Клопидогрел N=5 469	OR (95% CI)	р-стойност
Първична крайна точка Смъртни случаи/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Ключова вторична крайна точка				
Тромбоза на стента	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Смъртни случаи	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	> 0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67, 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

^a Първична крайна точка от логистична регресия, коригирана за натоварваща доза и състояние на пациента. р-стойности за вторични крайни точки, въз основа на хи-квадрат тест.

OR = съотношение на шансовете; CI = доверителен интервал; IDR = реваскуларизация, поради исхемия; MI = инфаркт на миокарда; mITT = модифицирано намерение за лечение; ST = тромбоза на стента.

Наблюдаваните значителни намаления на смъртни случаи/MI/IDR/ST и ST в групата на лечение с кангрелор за 48 часа се запазват за 30 дни (Таблица 4).

Таблица 4: Тромботични събития след 30 дни в CHAMPION PHOENIX (mITT популация)

n (%)	Кангрелор спрямо Клопидогрел			
	Кангрелор N=5 462	Клопидогрел N=5 457	OR (95% CI)	р-стойност ^a
Първична крайна точка Смъртни случаи/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Ключова вторична крайна точка				
Тромбоза на стента	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Смъртни случаи	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68, 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

^a р-стойности въз основа на хи-квадрат тест.

OR = съотношение на шансовете; CI = доверителен интервал; IDR = реваскуларизация, поради исхемия; MI = инфаркт на миокарда; mITT = модифицирано намерение за лечение; ST = тромбоза на стента.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kengrexal в една или повече подгрупи на педиатричната популация при профилактика на несвързана с определено място емболия и тромбоза, за лечение на тромбоза при педиатрични пациенти, подложени на диагностични и/или терапевтични перкутанни съдови процедури. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

В едно проспективно, открито, многоцентрово проучване фаза I с едно рамо кангрелор е оценен при две дозови нива - 0,5 и 0,25 микрограма/kg/min при 15 новородени на възраст ≤ 28 дни от живота с вродено сърдечно заболяване, налагащо палиация със системно-пулмонален артериален шънт, шънт между дясната камера и пулмоналната артерия или стент в артериалния канал (вж. точка 4.2). Инхибирането на тромбоцитната агрегация е оценено чрез светлинна трансмисионна агрегометрия (light transmission aggregometry, LTA) в отговор на стимулация с 20 μM и 5 μM ADP. Процентът на инхибиране на максималната агрегация след 45 минутна инфузия на кангрелор и броят на участниците, при които е постигнато $>90\%$ инхибиране на максималната тромбоцитна агрегация, са обобщени в таблицата по-долу.

LTA метод	Кангрелор 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ N=8		Кангрелор 0,25 $\mu\text{g/kg/min}$ N=7	
	с използване на 20 μM ADP	с използване на 5 μM ADP	с използване на 20 μM ADP	с използване на 5 μM ADP
N	6	5	7	5
% на инхибиране на максималната агрегация след 45-минутна инфузия, средна стойност (SD) медиана (мин.; макс.)	89,0 (11,42) 91,2 (69,0; 100,0)	93,7 (6,45) 92,9 (84,8; 100,0)	76,3 (16,89) 69,6 (53,2; 98,3)	88,2 (13,49) 96,0 (68,1; 100,0)
Участници, при които е постигнато $>90\%$ инхибиране на максималната тромбоцитната агрегация, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на кангрелор е пълна и незабавна. Кангрелор бързо се разпространява като достига C_{max} в рамките на две минути след прилагане на интравенозен болус, последван от инфузия. Средната концентрация при стационарно състояние на кангрелор по време на непрекъснатата интравенозна инфузия 4 микрограма/kg/min е 488 ng/ml.

Разпределение

Кангрелор има обем на разпределение 3,9 l. Кангрелор се свързва с плазмените протеини 97-98%.

Биотрансформация

Кангрелор бързо се деактивира в плазмата чрез дефосфорилиране, за да образува своя първичен метаболит, нуклеозид. Метаболизмът на кангрелор не зависи от функцията на органите и не пречи на действието на други лекарства, които се метаболизират чрез чернодробните ензими.

Елиминиране

Времето на полуживот на Kengrexal е от три до шест минути, независимо от дозата. След интравенозно приложение на инфузия 2 микрограма/kg/min с [³H] кангрелор при здрави доброволци от мъжки пол, се наблюдава възстановяване на 93% от общата радиоактивност. От възстановения материал, 58% е открит в урината, а останалите 35% са намерени във фекалиите, вероятно след жлъчна екскреция. Първоначалната екскреция е бърза, така че приблизително 50% от приложената радиоактивност се възстановява през първите 24 часа, а 75% от нея се възстановява до 48 часа. Средният клирънс е приблизително 43,2 l/kg.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на кангрелор е оценена и е установено, че е линейна при пациенти и здрави доброволци.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Специални популации

Фармакокинетиката на кангрелор не се влияе от пола, възрастта или бъбречния или чернодробен статус. Не е необходима корекция на дозата за тези популации.

Педиатрична популация

Инфузията с кангрелор е оценена при пациенти новородени (на възраст от раждането до 28 дни) при дозови нива 0,25 и 0,5 микрограма/kg/min. Максималните концентрации са съответно 19 ng/ml и 60 ng/ml и са наблюдавани приблизително 45 минути след началото на инфузията. При новородени кангрелор се метаболизира бързо до първичния му метаболит AR-C69712XX. Много ниски или неоткриваеми нива кангрелор се установяват 5-10 минути след инфузията и се отчитат относително високи нива на първичния метаболит.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск по отношение на безопасността при хора на базата на фармакологичните проучвания за безопасност, проучвания за мутагенност и кластогенен потенциал.

Не са провеждани проучвания за карциногенност.

При плъхове и кучета основните нежелани ефекти на кангрелор настъпват в горните пикочни пътища и включват увреда на бъбречните каналчета, бъбречното легенче и уретера. Анатомичните промени корелират с повишен плазмен креатинин и урея и повишени нива на албумин и кръвни клетки в урината. Увреждането на пикочните пътища е обратимо след преустановяване на приложението в изследователско проучване при плъхове.

Репродуктивна токсичност

Кангрелор води до свързано с дозата забавяне на феталния растеж, което се характеризира с увеличена честота на непълна осификация и неосифицирани метатарзални кости на задните крайниците при плъхове. При зайци кангрелор се свързва с повишена честота на аборти и вътрематочни загуби, както и със забавяне на феталния растеж при по-високи дози, които може да са вторични на токсичността при майката. Кангрелор не води до малформации при репродуктивни проучвания при плъхове и зайци.

Нарушаване на фертилитета

Наблюдават се ефекти върху фертилитета, способността за оплождане на женските, морфологията на сперматозоидите и подвижността на сперматозоидите при проучване по отношение на фертилитета при мъжки плъхове, когато кангрелор се прилага при дози,

еквивалентни на дозата при хора, равни на 1,8 пъти препоръчителната доза при РСІ. Тези ефекти не са очевидни при по-ниски дози и са обратими след преустановяване на лечението. В това проучване анализът на спермата е извършен след непрекъснато третиране от 8 седмици.

Фертилитет на женските животни не е засегнат при никоя от дозите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Сорбитол
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Прахът трябва да се реконституира непосредствено преди разреждане и употреба. Да не се съхранява в хладилник.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране /разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. За условията на съхранение сред реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах в 10 ml флакони от стъкло (тип 1), затворени със запушалка от бутилова гума с покритие Flurotec и запечатани с алуминиева обкатка.

Kengrexal се предлага в опаковки от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за приготвяне

За приготвянето на Kengrexal трябва да се използват асептични процедури.

Флаконът трябва да се реконституира непосредствено преди разреждане и употреба. Реконституирайте всеки флакон от 50 mg чрез добавяне на 5 ml стерилна вода за инжекции. Завъртете леко до пълното разтваряне на материала. Избягвайте енергично смесване. Оставете пияната да спадне. Уверете се, че съдържанието на флакона е напълно разтворено и реконституираният материал е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Да не се използва без разреждане. Преди прилагане 5 ml реконституиран разтвор трябва да се изтегли от всеки флакон и трябва допълнително да се разрежи с 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на глюкоза (5%). Смесете старателно съдържанието на сака.

След реконституиране лекарственият продукт трябва да се огледа внимателно за видими частици.

Kengrexal се прилага като схема на лечение на базата на теглото, състояща се от начален интравенозен болус, последван от интравенозна инфузия. Болусът и инфузията трябва да се прилагат от инфузионния разтвор.

При това разреждане ще се получи концентрация 200 микрограма/ml и трябва да е достатъчно за поне двучасово прилагане, в зависимост от нуждите. За пациенти с тегло 100 kg и повече ще са необходими най-малко два сака.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/994/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 март 2015 г.
Дата на последно подновяване: 16 Декември 2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Diapharm GmbH & CO. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
ГЕРМАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kengrexal 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
кангрелор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа кангрелор тетранатрий, съответстващ на 50 mg кангрелор.
След реконституиране 1 ml съдържа 10 mg кангрелор.
След разреждане 1 ml съдържа 200 микрограма кангрелор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол
Сорбитол
Натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прахът трябва да се разтвори непосредствено преди разреждане и употреба. Да не се съхранява в хладилник. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/994/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Кенгрехал 50 mg прах за концентрат
кангрелор
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

50 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Кengrexal 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор кангрелор

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Кengrexal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Кengrexal
3. Как да използвате Кengrexal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Кengrexal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Кengrexal и за какво се използва

Кengrexal е антитромботично лекарство, което съдържа активното вещество кангрелор.

Тромбоцитите са много малки клетки в кръвта, които могат да се слепват заедно и помагат за съсирването на кръвта. Понякога могат да се образуват съсиреци в увреден кръвоносен съд, като например в артерия в сърцето, и това може да бъде много опасно, тъй като съсирекът може да прекъсне кръвоснабдяването (тромботично събитие), което да доведе до сърдечен удар (инфаркт на миокарда).

Кengrexal намалява слепването на тромбоцитите и така намалява риска от образуване на кръвни съсиреци.

Предписали са Ви Кengrexal, защото имате запушени кръвоносни съдове в сърцето (исхемична болест на сърцето) и се нуждаете от процедура (наречена перкутанна коронарна интервенция – ПКИ) за отстраняване на запушването. По време на тази процедура може да се наложи поставянето на стент в кръвоносния съд, за да може той да остане отворен. Използването на Кengrexal намалява риска тази процедура да доведе до образуване на съсирек и запушване на кръвоносните съдове отново.

Кengrexal е предназначен за употреба само при възрастни.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Кengrexal

Не използвайте Кengrexal

- Ако сте алергични към кангрелор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако страдате от заболяване, което понастоящем причинява кървене, например кървене от стомаха или червата, или имате заболяване, което Ви прави по-податливи на неконтролирано кървене (нарушена хемостаза или необратими коагулационни нарушения).
- Ако наскоро сте претърпели голяма операция или имате някаква сериозна физическа травма, като например костна фрактура или пътнотранспортно произшествие.
- Ако имате неконтролирано много ниско кръвно налягане.

- Ако някога сте имали инсулт или миниинсулт (известен още като преходна исхемична атака ПИА), предизвикан от временното спиране на кръвоснабдяването на мозъка.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате Kengrexal, ако:

- имате или мислите, че може да имате повишен риск от кървене. Например, ако имате заболяване, което засяга кръвосъсирването или друго заболяване, което може да повиши риска от кървене като например скорошно тежко нараняване, някаква скорошна операция, анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака, или скорошно кървене от стомаха или червата.
- страдате от нарушена бъбречна функция или имате нужда от диализа.
- някога сте страдали от алергична реакция към Kengrexal или към някоя от съставките му.
- страдате от проблеми с дишането като астма.
- Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари.

Деца и юноши

Kengrexal не се препоръчва за деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Kengrexal

Можете да вземате ацетилсалицилова киселина, докато се лекувате с Kengrexal или с друг вид антитромботично лекарство (например, клопидогрел), преди и след лечението с Kengrexal.

Кажете на Вашия лекар, ако вземате други лекарства, които могат да увеличат риска от нежелани реакции, като например кървене, включително и лекарства за разреждане на кръвта (антикоагуланти, например варфарин).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Kengrexal не се препоръчва за употреба по време на бременност.

Шофиране и работа с машини

Ефектът на Kengrexal намалява бързо и е малко вероятно да засегне способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Kengrexal съдържа натрий и сорбитол

Сорбитол е източник на фруктоза. Ако Ви е имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако имате наследствена непоносимост към фруктоза.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Kengrexal

Вашето лечение с Kengrexal ще бъде под наблюдението на лекар с опит в грижите за пациенти със сърдечно заболяване. Лекарят ще реши колко Kengrexal да получавате и ще приготви лекарството.

Kengrexal е предназначен за инжектиране, последвано от инфузия (вливане) във вена. Прилаганата доза зависи от телесното Ви тегло.

Препоръчителната доза е:

- 30 микрограма на килограм телесно тегло чрез инжекция, последвана веднага от
- 4 микрограма на килограм телесно тегло на минута чрез инфузия (вливане) в продължение на най-малко 2 часа. Лекарят ще реши дали лечението трябва да продължи за по-дълги периоди.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kengrexal

Това лекарство ще Ви бъде дадено от медицински специалист. Вашият лекар ще реши как да Ви лекува, включително да спре лекарството и да наблюдава за признаци на нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появят нежелани реакции, може да имате нужда от медицинска помощ.

Информирайте **незабавно** Вашия лекар, ако забележите някое от следните:

- Кървене от която и да е част на тялото. Кървенето е често срещана нежелана реакция от лечението с Kengrexal (може да засегне до 1 на 10 души). Кървенето може да е сериозно и се съобщава за фатални последици.
- Алергична реакция (обрив, сърбеж, подуване/стягане в гърлото, оток на езика или устните, затруднено дишане). Алергичната реакция е рядко срещана нежелана реакция от лечението с Kengrexal (може да засегне до 1 на 1 000 души), но може да е потенциално сериозна.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души

- навсякъде по тялото може да се появи леко посиняване (включително малки червени петна по кожата или на мястото на инжектиране под кожата, което причинява подуване)
- диспнея (задух),
- кървене, водещо до намаляване на обема на кръвта или броя на червените кръвни клетки,
- отделяне на течност от мястото на инжектиране или от мястото на катетъра.

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души

- кървене, водещо до събиране на течност около сърцето, кръв в гръдната кухина или кървене от носа, стомашно-чревния тракт, в коремната кухина, или в урината, или от мястото на инжектиране, или от мястото на катетъра,
- увеличени нива на креатинин в кръвта (установени чрез кръвни изследвания), показващи намалена бъбречна функция,
- колебания в кръвното налягане,
- обрив, сърбеж, уртикария,
- синина на мястото на убождането.

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- кървене, което води до нисък брой тромбоцити или анемия,
- кръвоизлив в окото, мозъка (включително инсулт), таза и белия дроб,
- кървене от мястото на рани,
- издутинна на артерия или на стената на сърцето, подобна на балонче, която обхваща само няколко слоя от стената на съда,

- тежки алергични реакции,
- намалено кръвосъсирване,
- образуване на синини,
- подуване на лицето.

Много редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- кървене под кожата или около окото,
- инфекция на местата на кървене,
- тежко менструално кървене,
- кървене от пениса, ухото или вече съществуващи кожни тумори.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kengrexal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Приготвен разтвор: прахът трябва да се разтвори непосредствено преди разреждане и употреба. Да не се съхранява в хладилник.

Разреден разтвор: От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разтваряне/разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kengrexal

Активната съставка е кангрелор. Всеки флакон съдържа 50 mg кангрелор. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 10 mg кангрелор и след разреждане 1 ml разтвор съдържа 200 микрограма кангрелор.

Другите съставки са манитол, сорбитол и натриев хидроксид за корекция на рН.

Как изглежда Kengrexal и какво съдържа опаковката

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор в стъклен флакон

Kengrexal е бял до почти бял лиофилизиран прах.

Kengrexal се предлага в опаковки по 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Италия

Производител
Diapharm GmbH & CO. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +32 15 28 74 15

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg
Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +32 15 28 74 15

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: +420 261221745

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: +36-1-429 1060

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Malta
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Deutschland
Ferrer Deutschland GmbH
Tel: +49 (0) 2407 502311-0

Nederland
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +32 15 28 74 15

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España
Ferrer Farma, S.A.
Tel: +34 93 600 3700

Polska
Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +48 518 630 955

France
Bioprojet Pharma
+33 (0)1 47 03 66 33

Portugal
Ferrer Portugal, S.A.
Tel: +351 214449600

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Slovenija
Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Ísland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Kengrexal трябва да се прилага от лекар с опит в грижите при остри коронарни събития или интервенционални коронарни процедури и е предназначен за специализирана употреба при остри коронарни събития и в болнична обстановка.

Дозировка

Препоръчителната доза Kengrexal за пациенти, подложени на PCI, е интравенозен болус 30 микрограма/kg, последван незабавно от интравенозна инфузия 4 микрограма/kg/min. Болусът и инфузията трябва да започнат преди процедурата и да продължат най-малко два часа или докато трае процедурата, което от двете е по-дълго. По преценка на лекаря инфузията може да продължи с обща продължителност от четири часа, вижте точка 5.1.

Пациентите трябва да преминат на перорална P2Y12 терапия за продължително лечение. При преминаването, веднага след прекратяване на инфузията с кангрелор трябва да се приложи натоварваща доза перорален P2Y12 инхибитор (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел). Като алтернатива, натоварваща доза тикагрелор или прасугрел, но не и клопидогрел, може да се приложи до 30 минути преди края на инфузията, вижте точка 4.5.

Инструкции за приготвяне

За приготвянето на Kengrexal трябва да се използват асептични процедури.

Флаконът трябва да се реконституира непосредствено преди разреждане и употреба. Реконституирайте всеки флакон от 50 mg чрез добавяне на 5 ml стерилна вода за инжекции. Завъртете леко до пълното разтваряне на материала. Избягвайте енергично смесване. Оставете пияната да спадне. Уверете се, че съдържанието на флакона е напълно разтворено и реконституираният материал е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

Да не се използва без разреждане. Преди прилагане 5 ml реконституиран разтвор трябва да се изтегли от всеки флакон и трябва допълнително да се разреди с 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на глюкоза (5%). Смесете старателно съдържанието на сака.

След реконституиране лекарственият продукт трябва да се огледа внимателно за видими частици.

Kengrexal се прилага като схема на лечение на базата на теглото, състояща се от начален интравенозен болус, последван от интравенозна инфузия. Болусът и инфузията трябва да се прилагат от инфузионния разтвор.

При това разреждане ще се получи концентрация 200 микрограма/ml и трябва да е достатъчно поне за двучасово прилагане, в зависимост от нуждите. За пациенти с тегло 100 kg и повече ще са необходими най-малко два сака.