PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje cangrelorum natricum, což odpovídá cangrelorum 50 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelorum 10 mg. Po naředění obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelorum 200 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna injekční lahvička obsahuje 52,2 mg sorbitolu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok.
Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kengrexal, souběžně podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován ke snížení výskytu kardiovaskulárních trombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) a kteří nebyli léčeni perorálně podávaným inhibitorem P2Y12 před provedením PCI a u kterých není léčba perorálně podávaným inhibitorem P2Y12 možná nebo vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Kengrexal by měl podávat lékař, který má zkušenostmi buď s postupy akutní koronární péče nebo s koronárními zákroky, a je určen pro specializované použití v akutních případech a nemocničním prostředí.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Kengrexal u pacientů, kteří podstupují PCI, je intravenózní bolus v dávce 30 mikrogramů/kg, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí v dávce 4 mikrogramy/kg/min. Bolusovou injekci a infuzi je třeba podat před provedením zákroku a pokračovat v ní po dobu nejméně dvou hodin nebo po dobu trvání zákroku, podle toho, co bude trvat déle. Dle rozhodnutí lékaře lze v infuzi pokračovat po dobu celkem čtyř hodin, viz bod 5.1.

Pacienti by měli přejít na dlouhodobou perorální léčbu P2Y12. Při přechodu na dlouhodobou léčbu by jim měla být podána zahajovací dávka perorálního P2Y12 (klopidogrel, tikagrelor nebo prasugrel) bezprostředně po přerušení infuze kangreloru. Popřípadě lze podat zahajovací dávku tikagreloru nebo prasugrelu, s výjimkou klopidogrelu, 30 minut před ukončením infuze, viz bod 4.5.

Použití s jinými antikoagulačními léčivy
U pacientů, kteří podstupují PCI, musí být nasazena standardní procedurální adjuvantní léčba (viz bod 5.1).

Starší pacienti
U starších (≥ 75 let) pacientů není nutné dávky nijak upravovat.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin není nutné dávky nijak upravovat (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost kangreloru u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Kengrexal je určen k intravenóznímu podání pouze po rekonstituci a naředění.

Kengrexal je třeba podat intravenózní infuzí. Objem bolusové dávky z naředěného vaku se aplikuje rychle (< 1 minutu) vstříknutím do žíly nebo infuzní pumpou. Před provedením PCI se ujistěte, že byla podána celá bolusová dávka. Začněte podávat infuzi bezprostředně po podání bolusové dávky.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení z důvodu poruchy hemostázy a/nebo ireverzibilních poruch koagulace nebo v důsledku nedávné velké operace/traumatu nebo nekontrolovatelné závažné hypertenze.
- Jakákoli anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Během léčby přípravkem Kengrexal může dojít ke zvýšení rizika krvácení.

V pivotních studiích GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) prováděných u pacientů, kteří podstupují PCI, došlo k častějšímu výskytu středně závažných až mírných krvácivých příhod u pacientů léčených kangrelorem v porovnání s pacienty léčenými klopidogrelem viz bod 4.8.

I když v souvislosti s podáním kangreloru dochází ke krvácení nejčastěji v místě tepenné punkce, může ke krvácení dojít i v jiném kterémkoli místě. Jakýkoli neočekávaný pokles krevního tlaku či hematokritu může vést ke krvácivé příhodě, a proto je třeba v takovém případě zvážit ukončení léčby kangrelorem. U pacientů s onemocněními spojenými se zvýšeným rizikem krvácení a pacientů, kteří užívají léky, které mohou zvýšit riziko krvácení, je třeba při podávání kangreloru postupovat opatrně.

Poločas rozpadu kangreloru činí tři až šest minut. K obnovení funkce krevních destiček dochází během 60 minut po ukončení infuze.

Nitrolebeční krvácení

Léčba přípravkem Kengrexal může zvýšit riziko vzniku nitrolebečního krvácení. V pivotních studiích prováděných u pacientů, kteří podstupují PCI, došlo k častějšímu výskytu nitrolebečního krvácení v souvislosti s podáváním kangreloru za 30 dní (0,07 %) v porovnání s klopidogrelem (0,02 %), přičemž 4 příhody krvácení v souvislosti s kangrelorem a 1 příhoda krvácení v souvislosti

s klopidogrelem byly smrtelné. Kangrelor je kontraindikován u pacientů s jakoukoli anamnézou CMP/TIA (viz body 4.3 a 4.8).

Srdeční tamponáda

Léčba přípravkem Kengrexal může zvýšit riziko vzniku srdeční tamponády. V pivotních studiích prováděných u pacientů, kteří podstupují PCI, došlo k častějšímu výskytu srdečních tamponád v souvislosti s podáváním kangreloru za 30 dní (0,12 %) v porovnání s klopidogrelem (0,02 %) (viz bod 4.8).

Účinky na funkci ledvin

V pivotních studiích prováděných u pacientů, kteří podstupují PCI, byly hlášeny případy akutního selhání funkce ledvin (0,1 %), selhání funkce ledvin (0,1 %) a zvýšené hladiny kreatininu v séru (0,2 %) v souvislosti s léčbou kangrelorem v klinických hodnoceních (viz bod 4.8). U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 – 30 ml/min) byla hlášena vyšší míra zhoršení funkce ledvin (3,2 %) u skupiny s kangrelorem oproti klopidogrelu (1,4 %). Navíc byla hlášena vyšší míra středně závažného krvácení podle škály GUSTO u skupiny užívající kangrelor (6,7 %) oproti skupině s klopidogrelem (1,4 %). U těchto pacientů je proto třeba při léčbě kangrelorem postupovat opatrně.

Hypersenzitivita

Po léčbě přípravkem Kengrexal může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí. V souvislosti s léčbou kangrelorem byla zaznamenána vyšší míra (0,05 %) závažných případů hypersenzitivity v porovnání s kontrolní skupinou (0,007 %). Patří sem případy anafylaktických reakcí/šoku a angioedému (viz bod 4.8).

Riziko dušnosti

V souvislosti s léčbou přípravkem Kengrexal se může zvýšit riziko vzniku dušnosti. V pivotních studiích prováděných u pacientů, kteří podstupují PCI, došlo k častějšímu výskytu dušnosti (včetně zátěžové dušnosti) u pacientů léčených kangrelorem (1,3 %) oproti klopidogrelu (0,4 %). Ve většině případů se jednalo o mírnou až středně závažnou dušnost a střední doba trvání dušnosti u pacientů dostávajících kangrelor činila dvě hodiny (viz bod 4.8).

Intolerance fruktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje 52,2 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Perorálně podávané inhibitory P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)

Když je klopidogrel podáván během infuze kangreloru, nedochází k očekávanému inhibičnímu účinku klopidogrelu na krevní destičky. Podání 600 mg klopidogrelu bezprostředně po ukončení infuze kangreloru má za následek očekávaný úplný farmakodynamický účinek. Ve studiích fáze III nebylo pozorováno žádné klinicky významné ovlivnění inhibice P2Y12, když byl klopidogrel v dávce 600 mg podán bezprostředně po ukončení infuze kangreloru.

U kangreloru a prasugrelu byla provedena studie farmakodynamické interakce, která vykázala, že kangrelor a prasugrel mohou být podávány souběžně. Pacienty lze převést z kangreloru na prasugrel, pokud je prasugrel podán bezprostředně po přerušení infuze kangreloru nebo až jednu hodinu před jejím přerušením, nejlépe 30 minut před ukončením infuze kangreloru, aby se zamezilo obnově reaktivity krevních destiček.

U kangreloru a tikagreloru byla provedena také studie farmakodynamické interakce. Interakce s kangrelorem nebyla pozorována. Pacienty je možné převést z kangreloru na tikagrelor bez ovlivnění protidestičkového účinku.

Farmakodynamické účinky

Kangrelor vykazuje inhibici aktivace a agregace krevních destiček, prokázanou agregometrií (optickou a impedanční) a testy POCT (ultrarychlá diagnostika), jako je test VerifyNow P2Y12, VASP-P a průtoková cytometrie.

Po podání bolu v dávce 30 mikrogramů/kg, bezprostředně následovaným infuzí v dávce 4 mikrogramy/kg/min (dávka před PCI) lze pozorovat inhibici krevních destiček během dvou minut. Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) účinek kangreloru je stále zachován po celou dobu trvání infuze.

Bez ohledu na dávku dochází po ukončení infuze k rychlému poklesu hladiny kangreloru v krvi a funkce krevních destiček se obnovuje do jedné hodiny.

Kyselina acetylsalicylová, heparin, nitroglycerin

Během interakční studie s aspirinem, heparinem a nitroglycerinem nebyl pozorován žádný farmakokinetický nebo farmakodynamický účinek.

Bivalirudin, nízkomolekulární heparin, fondaparinux a inhibitory GP IIb/IIIa

V klinických studiích byl kangrelor podáván současně s bivalirudinem, nízkomolekulárním heparinem, fondaparinuxem a inhibitory GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban) bez patrného účinku na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku kangreloru.

Cytochrom P450 (CYP)

Metabolismus kangreloru není závislý na CYP a terapeutické koncentrace kangreloru nebo jeho hlavní metabolity neinhibují izoenzymy CYP.

Protein rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Byla pozorována inhibice BCRP *in vitro* prostřednictvím metabolitu ARC-69712XX při klinicky významných koncentracích. Možné důsledky z hlediska situace *in vivo* nebyly zkoumány, ale při kombinaci kangreloru se substrátem BCRP je třeba postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kangreloru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Kengrexal se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Kengrexal vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Fertilita

Během studií na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek přípravku Kengrexal na ženskou plodnost. U samců potkanů léčených přípravkem Kengrexal byl pozorován reverzibilní účinek na plodnost. Viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kengrexal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky kangreloru patří mírné až středně těžké krvácení a dušnost. Závažné nežádoucí účinky spojené s podáváním kangreloru u pacientů s onemocněním koronárních tepen zahrnují těžké / život ohrožující krvácení a hypersenzitivitu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V Tabulka č. 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě sloučených údajů získaných ze všech studií CHAMPION. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu a třídy orgánového systému. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté: (≥ 1/10); časté: (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté: (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné: (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné: (< 1/10 000).

Tabulka č. 1: Nežádoucí účinky kangreloru hlášené v poolovaných studiích CHAMPION během 48 hodin

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace				Infekce hematomu
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				Krvácející kožní novotvar
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie, trombocyto-penie	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce (anafylaktický šok), hyper-senzitivita	
Poruchy nervového systému			Intrakraniální krvácení[d] *	
Poruchy oka			Oční krvácení	
Poruchy ucha a labyrintu				Krvácení z ucha

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Srdeční poruchy		Srdeční tamponáda (perikardiální krvácení)		
Cévní poruchy	Hematom < 5 cm, krvácení	Hemodynamická instabilita	Krvácení z rány, cévní pseudo-aneurysma	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (zátěžová dyspnoe)	Epistaxe, hemoptýza,	Plicní krvácení	
Gastrointestinální poruchy		Retroperitoneální krvácení,* peritoneální hematom, gastrointestinální krvácení[a]		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Ekchymóza (petechie, purpura)	Vyrážka, svědění, kopřivka[f]	Angioedém	
Poruchy ledvin a močových cest		Krvácení z močových cest[e], akutní renální selhání (renální selhání)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Pánevní krvácení	Menoragie, krvácení z penisu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Výtok z místa vpichu do cévy	Hematom v místě vpichu do cévy[b]		
Vyšetření	Snížená hladina hematokritu, snížená hladina hemoglobinu**	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Snížená hladina počtu krevních destiček, snížená hladina počtu červených krvinek, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr[c]	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Hematom ≥ 5 cm		Kontuze	Periorbitální hematom, podkožní hematom

Názvy několika souvisejících nežádoucích účinků byly seskupeny do tabulky a zahrnují lékařské názvy popsané níže:

a. Krvácení do horního gastrointestinálního traktu, krvácení v ústech, krvácení z dásní, krvácení z jícnu, krvácení z duodenálního vředu, hemateméza, krvácení do dolního gastrointestinálního traktu, krvácení z konečníku, hemoroidální krvácení, hematochezie
b. Krvácení z místa aplikace, krvácení nebo hematomy v místě zavedení katétru, krvácení nebo podlitiny v místě podání infuze
c. Abnormální koagulační čas, prodloužení protrombinového času
d. Krvácení do mozku, cévní mozková příhoda
e. Hematurie, přítomnost krve v moči, uretrální krvácení
f. Erytém, erytematózní vyrážka, svědivá vyrážka

* Včetně příhod vedoucích k úmrtí

** Transfuze byla méně častá 101/12 565 (0,8 %)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení podle škály GUSTO bylo měřeno v klinických hodnoceních CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM a PCI). Analýza krvácení nesouvisejícího s koronárním arteriálním bypassem (CABG) je uvedena v tabulce č. 2.

Při podání v rámci PCI vykazoval kangrelor v porovnání s klopidogrelem vyšší incidenci mírného krvácení podle škály GUSTO. Další analýza mírného krvácení podle škály GUSTO odhalila, že velké procento příhod mírného krvácení zahrnovalo ekchymózu, mokvání a hematomy o velikosti < 5 cm. Míra transfuzí a těžkého / život ohrožujícího krvácení byla podobná. V poolované bezpečnostní populaci v rámci klinických hodnocení CHAMPION byl výskyt smrtelného krvácení během 30 dní od podání dávky nízký a srovnatelný s výskytem u pacientů, kteří obdrželi kangrelor, v porovnání s klopidogrelem (8 [0,1 %] oproti 9 [0,1 %]).

Na relativní riziko vzniku krvácení v souvislosti s podáním kangreloru neměl vliv žádný demografický faktor.

Tabulka č. 2: Krvácení nesouvisející s CABG

Krvácení podle škály GUSTO, n (%)		
Poolované údaje ze studie CHAMPION	**Kangrelor (N = 12 565)**	**Klopidogrel (N = 12 542)**
Jakékoli krvácení podle škály GUSTO	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Těžké / život ohrožující	28 (0,2)	23 (0,2)
Středně těžké	76 (0,6)	56 (0,4)
Mírné[a]	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Mírné bez ekchymózy, výtok a hematom < 5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pacienti s jakoukoli transfuzí	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	**Kangrelor (N = 5 529)**	**Klopidogrel (N = 5 527)**
Jakékoli krvácení podle škály GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Těžké / život ohrožující	9 (0,2)	6 (0,1)
Středně těžké	22 (0,4)	13 (0,2)
Mírné[b]	150 (2,7)	88 (1,6)
Mírné bez ekchymózy, výtok a hematom < 5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pacienti s jakoukoli transfuzí	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: koronární arteriální bypass; GUSTO: (Globální využití strategií k otevření okludovaných koronárních arterií [Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries])

[a] V analýze poolovaných studií CHAMPION bylo mírné krvácení podle škály GUSTO definováno jako jiné krvácení, které nevyžaduje transfuzi krve nebo nezpůsobuje hemodynamický kompromis.

[b] Ve studii CHAMPION PHOENIX bylo mírné krvácení podle škály GUSTO definováno jako jiné krvácení, které vyžaduje intervenci nebo transfuzi krve nebo způsobuje hemodynamický kompromis.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích obdrželi zdraví dobrovolníci až dvakrát vyšší dávku, než je doporučená denní dávka. V klinických hodnoceních byla nejvyšší dávka při neúmyslném předávkování až desetkrát vyšší (bolus) nebo 3,5krát vyšší než běžně podávaná dávka během infuze a nejčastějším pozorovaným nežádoucím účinkem bylo krvácení.

Krvácení je nejpravděpodobnější farmakologický účinek předávkování. V případě krvácení je třeba podniknout příslušná podpůrná opatření, která mohou zahrnovat vysazení léčivého přípravku za účelem obnovy funkce krevních destiček.

Neexistuje žádné známé antidotum přípravku Kengrexal, ale farmakokinetický poločas přípravku Kengrexal činí tři až šest minut. K obnově funkce krevních destiček dochází během 60 minut po ukončení infuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC25.

Mechanismus účinku

Kengrexal obsahuje kangrelor, což je přímý antagonista destičkových receptorů P2Y12, který blokuje aktivaci a agregaci krevních destiček navozenou adenosindifosfátem (ADP) *in vitro* a *ex vivo*. Kangrelor se váže selektivně a reverzibilně na receptor P2Y12, čímž zabraňuje dalšímu přenosu signálů a aktivaci destiček.

Farmakodynamické účinky

Kangrelor vykazuje inhibici aktivace a agregace krevních destiček, prokázanou agregometrií (optickou a impedanční) a testy POCT (ultrarychlá diagnostika), jako je test VerifyNow P2Y12, VASP-P a průtoková cytometrie. K inhibici P2Y12 dochází okamžitě po podání kangreloru.

Po podání bolu v dávce 30 mikrogramů/kg, následovaným infuzí v dávce 4 mikrogramy/kg/min lze pozorovat inhibici krevních destiček během dvou minut. Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) účinek kangreloru je stále zachován po celou dobu trvání infuze.

Bez ohledu na dávku dochází po ukončení infuze k poklesu hladiny kangreloru v krvi a funkce krevních destiček se obnovuje do jedné hodiny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Primární klinické prokázání účinnosti kangreloru vychází z randomizované, dvojitě zaslepené studie CHAMPION PHOENIX, která porovnávala kangrelor (n = 5 472) s klopidogrelem (n = 5 470), přičemž Oba přípravky byly podávány v kombinaci s aspirinem a jinou standardní léčbou, včetně nefrakcionovaného heparinu (78 %), bivaluridinu (23 %), LMWH (14 %) nebo fondaparinuxu (2,7 %). Střední doba trvání infuze kangreloru byla 129 minut. Inhibitory GP IIb/IIIa bylo možné podat pouze jako záchrannou léčbu a tato léčiva byla použita u 2,9 % pacientů. Do studie byli zapojeni pacienti

s koronární aterosklerózou, kteří vyžadovali PCI v důsledku stabilní anginy pectoris (58 %), akutního koronárního syndromu bez elevací úseku ST (NSTE-ACS) (26 %) nebo infarktu myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) (16 %).

Klinická bezpečnost je doložena na základě údajů z poolované populace více než 25 000 pacientů vyžadujících PCI v rámci studie CHAMPION.

Ve studii CHAMPION PHOENIX kangrelor významně snížil (snížení relativního rizika o 22 %; snížení absolutního rizika o 1,2 %) primární kompozitní cílový parametr mortality ze všech příčin, IM, IDR a ST v porovnání s klopidogrelem za 48 hodin (tabulka č. 3).

Tabulka č. 3: Trombotické příhody po 48 hodinách v rámci studie CHAMPION PHOENIX (populace mITT)

		Kangrelor oproti klopidogrelu		
n (%)	**Kangrelor N = 5 470**	**Klopidogrel N = 5 469**	**OR (95 % IS)**	**p-Hodnota**
Primární cílový parametr Úmrtí/IM/IDR/ST [a]	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Klíčový sekundární cílový parametr				
Trombóza stentu	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Úmrtí	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	> 0,999
IM	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] Primární cílový parametr z logistické regrese upravené podle zahajovací dávky a stavu pacienta; p-hodnoty pro sekundární cílové parametry, které vycházejí z chí-kvadrátového testu;
OR = odds ratio (podíly pravděpodobnosti); IS = interval spolehlivosti; IDR = ischemií indukovaná revaskularizace; IM = infarkt myokardu; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčení; ST = trombóza stentu.
Významného snížení úmrtnosti/IM/IDR/ST a ST pozorované ve skupině dostávající kangrelor za 48 hodin bylo dosaženo i po 30 dnech (tabulka č. 4).

Tabulka č. 4: Trombotické příhody po 48 hodinách v rámci studie CHAMPION PHOENIX (populace mITT)

		Kangrelor oproti Klopidogrelu		
n (%)	**Kangrelor N = 5 462**	**Klopidogrel N = 5 457**	**OR (95 % IS)**	**p-Hodnota[a]**
Primární cílový parametr Úmrtí/IM/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,7; 0,99)	0,035
Klíčový sekundární cílový parametr				
Trombóza stentu	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Úmrtí	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
IM	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] p-hodnoty, které vycházejí z chí-kvadrátového testu;
OR = podíly pravděpodobnosti; IS = interval spolehlivosti; IDR = ischemií indukovaná revaskularizace; IM = infarkt myokardu; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčení; ST = trombóza stentu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kengrexal u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci nespecifikované embolie a trombózy a v léčbě trombózy u pediatrických pacientů, kteří podstupují diagnostický a/nebo léčebný perkutánní vaskulární zákrok (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

V prospektivní, otevřené, multicentrické studii fáze I s jedním ramenem byl kangrelor hodnocen ve 2 úrovních dávky, 0,5 a 0,25 mikrogramu/kg/min, a to u 15 novorozenců ve věku ≤ 28 dní s vrozenou srdeční vadou vyžadující paliaci pomocí zkratu ze systémového oběhu do pulmonální arterie, zkratu z pravé komory do pulmonální arterie nebo stentu *ductus arteriosus* (viz bod 4.2). Inhibice agregace krevních destiček byla hodnocena metodou LTA (*light transmission aggregometry*) v odpovědi na stimulaci 20 a 5 µM ADP. Procentní podíl (%) inhibice maximální agregace 45 minut po zahájení infuze kangreloru a počet subjektů, které dosáhly > 90% inhibice maximální agregace krevních destiček, shrnuje níže uvedená tabulka:

	Kangrelor 0,5 µg/kg/min n = 8		Kangrelor 0,25 µg/kg/min n = 7	
Metoda LTA	použití ADP 20 µM	použití ADP 5 µM	použití ADP 20 µM	použití ADP 5 µM
n	6	5	7	5
% inhibice maximální agregace 45 minut po zahájení infuze průměr (SD) medián (min., max.)	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)
Subjekty, které dosáhly > 90% inhibice maximální agregace krevních destiček, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost kangreloru je kompletní a okamžitá. Kangrelor je rychle distribuován a dosahuje C_{max} do dvou minut po podání intravenózní bolusové injekce následované infuzí. Střední koncentrace kangreloru v rovnovážném stavu při konstantní intravenózní infuzi je 4 mikrogramy/kg/min je 488 µg/ml.

Distribuce

Objem distribuce kangreloru je 3,9 l. Kangrelor se váže na plazmatické proteiny z 97 – 98 %.

Biotransformace

Kangrelor se rychle deaktivuje v plazmě prostřednictvím defosforylace, kde se vytváří jeho hlavní metabolit nukleosid. Metabolismus kangreloru je nezávislý na funkci orgánů a neovlivňuje ostatní léčiva, která jsou metabolizována jaterními enzymy.

Eliminace

Poločas přípravku Kengrexal bez ohledu na dávku je tři až šest minut. Po intravenózním podání infuze [^{3}H] kangreloru v dávce 2 mikrogramy/kg/min zdravým dobrovolníkům je obnova celkové radioaktivity 93 %, z toho bylo 58 % vyloučeno močí a zbývajících 35 % bylo vyloučeno stolicí, pravděpodobně žlučí. Počáteční vyloučení bylo rychlé, neboť 50 % podané radioaktivity bylo vyloučeno během prvních 24 hodin, a 75 % bylo vyloučeno během 48 hodin. Průměrná clearance byla přibližně 43,2 l/kg.

Linearita/nelinearita

Byly posouzeny farmakokinetické vlastnosti kangreloru, které jsou u pacientů a zdravých dobrovolníků lineární.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Zvláštní populace
Pohlaví, věk nebo stav funkce ledvin a jater nemají na farmakokinetiku kangreloru žádný vliv. Úprava dávky u těchto populací není nutná.

Pediatrická populace
Infuze kangreloru byla hodnocena u novorozených pacientů (ve věku od narození do 28 dní) při úrovni dávky 0,25 a 0,5 mikrogramu/kg/min. Maximální hodnota koncentrace dosáhla 19 ng/ml a 60 ng/ml, v uvedeném pořadí, a byla pozorována přibližně 45 minut po zahájení infuze. U novorozenců je kangrelor rychle metabolizován na svůj primární metabolit AR-C69712XX. V době 5–10 minut po infuzi byla zjištěna velice nízká nebo nedetekovatelná hladina kangreloru a relativně vysoká hladina primárního metabolitu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií bezpečnosti, mutagenicity a klastogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie hodnocení kancerogenního potenciálu nebyly provedeny.

U potkanů a psů se hlavní nežádoucí účinky vyskytly v horních močových cestách a zahrnovaly poškození ledvinných tubulů, ledvinné pánvičky a močovodu. Anatomické změny korelovaly se zvýšenou hladinou kreatininu a močoviny v plazmě a zvýšenou hladinou albuminu a krvinek v moči. Poškození močových cest bylo reverzibilní po ukončení léčby v rámci investigativní studie s potkany.

Reprodukční toxicita

Kangrelor zapříčinil opožděný vývoj plodu v souvislosti s dávkou, které bylo charakterizováno zvýšeným výskytem nedokončené osifikace a neosifikací metatarzů zadních končetin u potkanů. U králíků se kangrelor pojil se zvýšeným výskytem potratů a nitroděložních úmrtí plodu, jakož i opožděným vývojem plodu při vyšších dávkách, který mohl vyplývat z mateřské toxicity. Ve studiích reprodukční toxicity nezpůsobil kangrelor malformace ani u potkanů ani u králíků.

Porucha plodnosti

Během studie fertility byly u samců potkanů, kterým byl podáván kangrelor v dávkách určených pro člověka, které odpovídaly 1,8násobku doporučené dávky PCI, pozorovány účinky na plodnost, schopnost oplodnit samici, morfologii a motilitu spermií. Tyto účinky nebyly patrné při nižších dávkách a byly reverzibilní po ukončení léčby. V této studii byla po 8 týdnech trvalé léčby provedena analýza semene.

Na samičí plodnost nemělo vliv žádné množství dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Sorbitol
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Prášek je třeba rekonstituovat těsně před naředěním a použitím. Chraňte před chladem.
Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek ve skleněných injekčních lahvičkách o objemu 10 ml (typ 1), které jsou uzavřeny pryžovou butylovou zátkou s ochrannou vrstvou fluorotec a hliníkovým uzávěrem.

Kengrexal je k dispozici v baleních obsahujících 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

<u>Návod k přípravě</u>

Přípravu přípravku Kengrexal je třeba provádět v aseptických podmínkách.

Prášek v injekční lahvičce je třeba rekonstituovat těsně před naředěním a použitím. Rekonstituujte přidáním 5 ml sterilní vody pro injekci do jedné injekční lahvičky obsahující 50 mg prášku. Jemně otáčejte, dokud se všechen prášek zcela nerozpustí. Vyvarujte se prudkému míchání. Pokud roztok zpění, nechte jej vypěnit. Ujistěte se, že je obsah injekční lahvičky zcela rozpuštěn a rekonstituovaný prášek čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok.

Nepoužívejte bez naředění. Před podáním je třeba z jedné injekční lahvičky odebrat 5 ml rekonstituovaného roztoku a dále jej naředit 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem (5 %) glukózy. Obsah vaku důkladně promíchejte.

Tento léčivý přípravek je nutno po rekonstituci vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje drobné částice.

Kengrexal se podává v rámci režimu upraveného podle hmotnosti, který se skládá ze zahajovací bolusové dávky, následované intravenózní infuzí. Bolus a infuzi je třeba podat z infuzního roztoku.

Tímto naředěním získáte koncentraci 200 mikrogramů/ml. Toto množství by mělo být dostatečné pro infuzi trvající nejméně dvě hodiny dle potřeby. U pacientů vážících 100 kg a více budou zapotřebí nejméně dva infuzní vaky.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/994/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 16 prosinec 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company
45 Mespil Road,
Dublin 4, D04 W2F1,
IRSKO
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
via San Leonardo, 96
43122 Parma,
ITÁLIE

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok
cangrelorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje cangrelorum natricum, což odpovídá cangrelorum 50 mg.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml rekonstituovaného roztoku cangrelorum 10 mg.
Po naředění obsahuje 1 ml naředěného roztoku cangrelorum 200 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol
Sorbitol
Hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Prášek je třeba rekonstituovat těsně před naředěním a použitím. Chraňte před chladem. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/994/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát
cangrelorum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok
cangrelorum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Kengrexal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Kengrexal používat
3. Jak se Kengrexal používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Kengrexal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Kengrexal a k čemu se používá

Kengrexal je protidestičkový lék, který obsahuje účinnou látku kangrelor.

Krevní destičky jsou velmi drobné buňky v krvi, které se shlukují k sobě, čímž podporují srážení krve. Někdy se v poškozené cévě, například v srdeční tepně, může vytvořit krevní sraženina, která může být nebezpečná, neboť může dojít k přerušení průtoku krve (trombotická příhoda), což může způsobit srdeční záchvat (infarkt myokardu).

Kengrexal zabraňuje srážení krevních destiček, čímž snižuje pravděpodobnost vzniku krevní sraženiny.

Přípravek Kengrexal Vám byl předepsán, protože máte ucpané cévy v srdci (onemocnění koronárních tepen) a musíte podstoupit zákrok (zvaný perkutánní koronární intervence – PCI) k provedení opravy těchto ucpaných cév. Během tohoto zákroku Vám může být do cévy zaveden stent k jejímu otevření. Použití přípravku Kengrexal snižuje riziko tvorby sraženin a ucpání cév spojených s tímto zákrokem.

Kengrexal je určen pro použití pouze u dospělých.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Kengrexal používat

Nepoužívejte Kengrexal
- jestliže jste alergický(á) na kangrelor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte onemocnění, které v současné době způsobuje krvácení, jako je krvácení do žaludku nebo střev nebo jestliže trpíte onemocněním, které u Vás způsobuje nekontrolovatelné krvácení (porucha hemostázy nebo ireverzibilní poruchy koagulace).
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) větší chirurgický zákrok nebo utrpěl(a) jakékoli závažné fyzické trauma, například zlomeninu kosti nebo autonehodu.
- jestliže máte nekontrolovaný velmi vysoký krevní tlak.
- jestliže jste někdy utrpěl(a) cévní mozkovou příhodu nebo měl(a) krátkodobou funkční poruchu mozku (známá také jako tranzitorní ischemická ataka, TIA) způsobenou dočasným přerušením přísunu krve do mozku.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Kengrexal se poraďte se svým lékařem:

- jestliže Vám hrozí nebo může hrozit zvýšené riziko krvácení. Jestliže například trpíte onemocněním, které ovlivňuje srážení krve, nebo v důsledku stavu, který může zvýšit riziko krvácení, jako například nedávno prodělaný vážný úraz, jakýkoli nedávno podstoupený chirurgický zákrok, anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemická ataka nebo nedávné krvácení do žaludku nebo střev.
- jestliže trpíte poruchou funkce ledvin nebo vyžadujete dialýzu.
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na Kengrexal nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku.
- jestliže trpíte dýchacími potížemi, jako je například astma.
- jestliže Vám Váš lékař sdělil, že máte nesnášenlivost vůči některým cukrům.

Děti a dospívající
Kengrexal není vhodný pro děti a dospívající mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a Kengrexal
Během léčby přípravkem Kengrexal Vám může být podávána kyselina acetylsalicylová (ASA) nebo jiný druh protidestičkových léků (např. klopidogrel) před a po léčbě přípravkem Kengrexal.

Informujte svého lékaře o tom, zda užíváte jiné léky, které mohou zvýšit riziko vedlejších účinků, jako například krvácení, včetně léků na snížení srážlivosti krve (antikoagulancia, např. warfarin).

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Podávání přípravku Kengrexal v těhotenství se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Účinky přípravku Kengrexal rychle odezní a je nepravděpodobné, že mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Kengrexal obsahuje sodík a sorbitol
Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.
Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku".

3. Jak se Kengrexal používá

Na Vaši léčbu přípravkem Kengrexal bude dohlížet lékař, který má zkušenosti v péči o pacienty s onemocněním srdce. Podávané množství přípravku Kengrexal určí lékař a připraví přípravek k použití.

Kengrexal je určen k injekčnímu podání, po kterém následuje infuze (kapačka) do žíly. Dávka přípravku závisí na Vaší hmotnosti.

Doporučená dávka je:
- 30 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti, aplikovaná injekčně a bezprostředně následovaná
- infuzí (kapačka) v dávce 4 mikrogramy na kilogram tělesné hmotnosti za minutu, podávanou po dobu 2 hodin. Lékař rozhodne o délce Vaší léčby.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Kengrexal, než mělo
Tento přípravek Vám podá zdravotnický pracovník. Váš lékař rozhodne o Vaší léčbě, včetně toho, kdy podávání přípravku ukončit, a sledování, zda se u Vás neobjevily známky vedlejších účinků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže dojde k výskytu vedlejších účinků, mohou vyžadovat lékařskou péči.

Jestliže zpozorujete kterýkoli z následujících vedlejších účinků, sdělte to **neprodleně** svému lékaři:
- krvácení kdekoli na těle. Krvácení je častý vedlejší účinek léčby přípravkem Kengrexal (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob). Může se jednat o těžké krvácení, přičemž byly hlášeny smrtelné následky.
- alergická reakce (vyrážka, svědění, stažení/otok hrdla, otok jazyka a rtů, potíže s dýcháním). Alergická reakce je vzácný vedlejší účinek léčby přípravkem Kengrexal (může se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob), ale může být vážný.

Časté vedlejší účinky: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob
- mírné podlitiny, které mohou vzniknout kdekoli po těle (včetně drobných červených podlitin na kůži nebo v místě vpichu pod kůží, které mohou způsobit otok)
- dyspnoe (dušnost)
- krvácení vedoucí k poklesu objemu krve a počtu červených krvinek
- výtok z místa vpichu nebo zavedení katétru

Méně časté vedlejší účinky: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob
- krvácení vedoucí k nahromadění tekutiny kolem srdce, nahromadění krve v dutině hrudní nebo krvácení z nosu, v gastrointestinálním traktu, do břicha nebo přítomnost krve v moči nebo krvácení z místa vpichu nebo zavedení katétru
- zvýšená hladina kreatininu v krvi (zjištěná krevním testem), poukazující na sníženou funkci ledvin
- kolísavý krevní tlak
- vyrážka, svědění, kopřivka
- podlitina v místě vpichu do cévy

Vzácné vedlejší účinky: mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob
- krvácení vedoucí k poklesu počtu krevních destiček nebo anémii
- krvácení v oku, do mozku (včetně cévní mozkové příhody), pánve a plic
- krvácení z ran
- otok tepny nebo srdeční stěny podobající se tvarem balónku, zasahující pouze několik vrstev cévní stěny
- závažné alergické reakce
- snížení srážlivosti krve
- tvorba modřin
- otok tváře

Velmi vzácné vedlejší účinky: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob
- krvácení pod kůží nebo kolem očí
- infekce krvácejících míst
- silné menstruační krvácení
- krvácení z penisu, ucha nebo existujících kožních nádorů

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

5. Jak přípravek Kengrexal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný roztok: prášek je třeba rekonstituovat těsně před naředěním a použitím. Chraňte před chladem.

Naředěný roztok: Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6. Obsah balení a další informace

Co Kengrexal obsahuje
- Léčivou látkou je cangrelorum. Jedna injekční lahvička obsahuje cangrelorum 50 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu cangrelorum 10 mg a po naředění obsahuje 1 ml roztoku cangrelorum 200 mikrogramů.
- Dalšími složkami jsou mannitol, sorbitol a hydroxid sodný pro úpravu pH.

Jak Kengrexal vypadá a co obsahuje toto balení
Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce.
Kengrexal je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.
Kengrexal je k dispozici v baleních obsahujících 10 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Itálie

Výrobce
Diapharm GmbH & CO. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Německo

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company
45 Mespil Road,
Dublin 4, D04 W2F1,
Irsko

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
via San Leonardo, 96
43122 Parma,
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: +420 261 221 745

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

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

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Kengrexal by měl podávat lékař, který má zkušenostmi buď s postupy akutní koronární péče nebo s koronárními zákroky, a je určen pro specializované použití v akutních případech a nemocničním prostředí.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Kengrexal u pacientů, kteří podstupují PCI, je intravenózní bolus v dávce 30 mikrogramů/kg, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí v dávce 4 mikrogramy/kg/min. Bolusovou injekci a infuzi je třeba podat před provedením zákroku a pokračovat v ní po dobu nejméně dvou hodin nebo po dobu trvání zákroku, podle toho, co bude trvat déle. Dle rozhodnutí lékaře lze v infuzi pokračovat po dobu celkem čtyř hodin, viz bod 5.1.

Pacienti by měli přejít na dlouhodobou perorální léčbu P2Y12. Při přechodu na dlouhodobou léčbu by jim měla být podána zahajovací dávka perorálního P2Y12 (klopidogrel, tikagrelor nebo prasugrel) bezprostředně po přerušení infuze kangreloru. Popřípadě lze podat zahajovací dávku tikagreloru nebo prasugrelu, s výjimkou klopidogrelu, 30 minut před ukončením infuze, viz bod 4.5.

Návod k přípravě

Přípravu přípravku Kengrexal je třeba provádět v aseptických podmínkách.

Prášek v injekční lahvičce je třeba rekonstituovat těsně před naředěním a použitím. Rekonstituujte přidáním 5 ml sterilní vody pro injekci do jedné injekční lahvičky obsahující 50 mg prášku. Jemně otáčejte, dokud se všechen prášek zcela nerozpustí. Vyvarujte se prudkého míchání. Pokud roztok zpění, nechte jej vypěnit. Ujistěte se, že je obsah injekční lahvičky zcela rozpuštěn a rekonstituovaný prášek čirý a bezbarvý až světle žlutý roztok.

Nepoužívejte bez naředění. Před podáním je třeba z jedné injekční lahvičky odebrat 5 ml rekonstituovaného roztoku a dále jej naředit 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem (5 %) glukózy. Obsah vaku důkladně promíchejte.

Tento léčivý přípravek je nutno po rekonstituci vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje drobné částice.

Kengrexal se podává v rámci režimu upraveného podle hmotnosti, který se skládá ze zahajovací bolusové dávky, následované intravenózní infuzí. Bolus a infuzi je třeba podat z infuzního roztoku.

Tímto naředěním získáte koncentraci 200 mikrogramů/ml. Toto množství by mělo být dostatečné pro infuzi trvající nejméně dvě hodiny dle potřeby. U pacientů vážících 100 kg a více budou zapotřebí nejméně dva infuzní vaky.