

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kengrexal 50 mg pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder cangrelor tetranatrium svarende til 50 mg cangrelor. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 10 mg cangrelor. Efter fortynding indeholder 1 ml opløsning 200 mikrogram cangrelor.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 52,2 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Hvidt til offwhite frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kengrexal, der administreres samtidig med acetylsalicylsyre (ASA), er indiceret til reduktion af trombotiske kardiovaskulære hændelser hos voksne med koronar hjertesygdom, som får foretaget perkutan koronar intervention (PCI), og som ikke har fået en oral P2Y12-hæmmer før PCI-proceduren, og hvor oral behandling med P2Y12-hæmmere ikke er mulig eller ønskelig.

4.2 Dosering og administration

Kengrexal skal administreres af en læge med erfaring i enten akut koronar pleje eller koronare interventionsprocedurer og er beregnet til anvendelse i særlige akutte tilfælde eller i særlige tilfælde på hospitalet.

Dosering

Den anbefalede dosis Kengrexal til patienter, som får PCI, er en 30 mikrogram/kg intravenøs bolus straks efterfulgt af 4 mikrogram/kg/min. intravenøs infusion. Bolus og infusion skal iværksættes før proceduren og fortsættes i mindst 2 timer eller under hele proceduren, hvad der end er længst. Efter lægens skøn kan infusionen fortsættes i i alt 4 timer, se pkt. 5.1.

Ved kronisk behandling skal patienter overføres til oral P2Y12-behandling. Der skal gives en belastningsdosis oral P2Y12-behandling (clopidogrel, ticagrelor eller prasugrel) straks efter seponering af cangrelorinfusionen. Alternativt kan der administreres en belastningsdosis ticagrelor eller prasugrel, men ikke clopidogrel, op til 30 minutter, før infusionen er slut, se pkt. 4.5.

Anvendelse med andre trombocytfunctions hæmmere

Hos patienter, som gennemgår PCI, skal den supplerende standardbehandling før proceduren omfatte aspirin (se pkt 5.1).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (≥ 75 år) patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Cangrelors sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Kengrexal er beregnet til intravenøs anvendelse, kun efter rekonstitution og fortynding.

Kengrexal skal administreres via et intravenøst drop. Bolusinjektionen bør administreres hurtigt (<1 minut) fra den fortyndede pose ved manuel intravenøs hurtig injektion eller pumpe. Kontrollér, at hele bolus administreres før start af PCI. Start infusion straks efter administration af bolus.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Aktiv blødning eller øget blødningsrisiko på grund af nedsat hæmostase og/eller irreversible koagulationssygdomme eller på grund af nylig større operation/traume eller ubehandlet svær hypertension.
- Apopleksi og transitorisk iskæmisk attack (TIA) i anamnesen.
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Behandling med Kengrexal kan øge blødningsrisikoen.

I pivotale studier med patienter, som gennemgik PCI, GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries), forekom moderate og milde blødningshændelser hyppigere hos patienter, som blev behandlet med cangrelor, end hos patienter, som blev behandlet med clopidogrel, se pkt. 4.8.

Selvom de fleste blødningstilfælde associeret med brugen af cangrelor forekommer på det arterielle punktursted, kan blødning forekomme på ethvert sted. Ved ethvert uventet blodtryksfald eller fald i hæmatokritværdi bør man alvorligt overveje, om der er sket en blødningshændelse, og om administration af cangrelor bør seponeres. Cangrelor skal bruges med forsigtighed til patienter med sygdomstilstande associeret med øget blødningsrisiko. Cangrelor skal bruges med forsigtighed til patienter, som tager medicin, der øger blødningsrisikoen.

Cangrelor har en halveringstid på 3-6 minutter. Trombocytfunktionen er genoprettet i løbet af 60 minutter efter standsning af infusionen.

Intrakraniel blødning

Behandling med Kengrexal kan øge risikoen for intrakraniel blødning. I centrale studier med patienter, som gennemgik PCI, var der flere intrakranielle blødninger efter 30 dage med cangrelor (0,07 %) end med clopidogrel (0,02 %), hvoraf 4 blødninger ved cangrelor og 1 blødning ved clopidogrel var letale. Cangrelor er kontraindiceret til patienter med apopleksi/TIA i anamnesen (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hjertetamponade

Behandling med Kengrexal kan øge risikoen for hjertetamponade. I pivotale studier med patienter, som gennemgik PCI, var der flere hjertetamponader efter 30 dage med cangrelor (0,12 %) end med clopidogrel (0,02 %)(se pkt. 4.8).

Virkninger på nyrefunktion

I pivotale studier med patienter, som gennemgik PCI, blev der i kliniske afprøvninger rapporteret om hændelser med akut nyresvigt (0,1 %), nyresvigt (0,1 %) og øget serumkreatinin (0,2 %) efter administration af cangrelor (se pkt. 4.8). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min.) blev der rapporteret en højere forekomst af forværringer i nyrefunktion (3,2 %) i cangrelorgruppen end i clopidogrelgruppen (1,4 %). Desuden blev der rapporteret en højere forekomst af moderat blødning i cangrelorgruppen (6,7 %) end i clopidogrelgruppen (1,4 %). Cangrelor skal bruges med forsigtighed til disse patienter.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme efter behandling med Kengrexal. Der er registreret en højere forekomst af overfølsomhed med cangrelor (0,05 %) end med kontrolpræparatet (0,007 %). Disse omfattede tilfælde af anafylaktiske reaktioner/shock og angioødem (se pkt. 4.8).

Risiko for dyspnø

Behandling med Kengrexal kan øge risikoen for dyspnø. I pivotale studier med patienter, som gennemgik PCI, forekom dyspnø (herunder funktionsdyspnø) hyppigere hos patienter, som blev behandlet med cangrelor (1,3 %) end med clopidogrel (0,4 %). De fleste tilfælde af dyspnø var milde eller moderate og varede i gennemsnit 2 timer hos patienter, som fik cangrelor (se pkt. 4.8).

Fruktoseintolerans

Dette lægemiddel indeholder 52,2 mg sorbitol i hvert hætteglas. Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) medmindre det er strengt nødvendigt.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Orale P2Y₁₂-midler (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)

Når clopidogrel administreres under infusion af cangrelor, udebliver clopidogrels forventede hæmmende effekt på trombocytter. Administration af 600 mg clopidogrel straks efter seponering af cangrelorinfusionen medfører hele den forventede farmakodynamiske virkning. Der er ikke observeret klinisk relevant afbrydelse af P2Y₁₂-hæmning i fase III-studier, når 600 mg clopidogrel blev administreret straks efter seponering af cangrelorinfusionen.

Der er gennemført et farmakodynamisk interaktionsstudie med cangrelor og prasugrel, der påviste, at cangrelor og prasugrel kan administreres samtidig. Patienter kan skifte fra cangrelor til prasugrel, når prasugrel administreres straks efter seponering af cangrelorinfusionen eller op til 1 time, optimalt 30 minutter, før cangrelorinfusionen er slut, for at begrænse genopretning af trombocytreaktiviteten.

Der er også gennemført et farmakodynamisk interaktionsstudie med cangrelor og ticagrelor. Der blev ikke observeret nogen interaktion for cangrelor. Patienter kan skifte fra cangrelor til ticagrelor uden afbrydelse af den trombocytfunctions hæmmende virkning.

Farmakodynamiske virkninger

Cangrelor udviser hæmning af aktivering og aggregation af trombocytter påvist ved aggregometri (lystransmission og -impedans), point-of-care-analyser, som f.eks. VerifyNow P2Y12-test, VASP-P og flowcytometri.

Efter administration af en 30 mikrogram/kg bolus efterfulgt af en 4 mikrogram/kg/min. infusion (PCI-dosis) observeres trombocytfunctions hæmning i løbet af 2 minutter. Cangrelors farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) virkning opretholdes konstant under hele infusionen.

Uanset dosis falder cangrelorniveauet i blod hurtigt efter seponering af infusionen, og trombocytfunktionen vender tilbage til normalfunktionen i løbet af en time.

Acetylsalicylsyre, heparin, nitroglycerin

Der blev ikke observeret nogen farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med cangrelor i et interaktionsstudie med aspirin, heparin eller nitroglycerin.

Bivalirudin, lavmolekylært heparin, fondaparinux og GP IIb-/IIIa-hæmmere

I kliniske studie er cangrelor blevet administreret samtidig med bivalirudin, lavmolekylært heparin, fondaparinux og GP IIb-/IIIa-hæmmere (abciximab, eptifibatid, tirofiban) uden nogen tilsyneladende virkning på cangrelors farmakokinetik eller farmakodynamik.

Cytokrom P450 (CYP)

Cangrelors metabolisme afhænger ikke af CYP, og CYP-isoenzymer hæmmes ikke af cangrelors eller dets vigtigste metabolitters terapeutiske koncentrationer.

Brystcancer-resistensprotein (BCRP)

Det er *in vitro* observeret, at metabolitten ARC-69712XX hæmmer BCRP ved klinisk relevante koncentrationer. Mulige konsekvenser for situationen *in vivo* er ikke blevet undersøgt, men forsigtighed tilrådes, når cangrelor skal kombineres med et BCRP-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Kengrexal til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Kengrexal bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om Kengrexal udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Fertilitet

Der blev ikke observeret virkninger på kvindelige fertilitetsparametre i dyreforsøg med Kengrexal. Der blev observeret en reversibel virkning hos hanrotter, som blev behandlet med Kengrexal (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kengrexal påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger af cangrelor omfatter mild og moderat blødning samt dyspnø. Alvorlige bivirkninger i forbindelse med cangrelor hos patienter med koronar hjertesygdom omfatter alvorlig/livstruende blødning og overfølsomhed.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkninger, der er påvist efter en sammenlægning af kombinerede data fra alle CHAMPION-studier. Bivirkninger er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategorierne er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger ved cangrelor i sammenlagte CHAMPION-studier i løbet af 48 timer

Organsystem-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme				Hæmatom, infektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				Hudneoplasme, blødning
Blod og lymfesystem			Anæmi, trombocytopeni	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion (anafylaktisk shock), overfølsomhed	
Nervesystemet			Intrakraniell blødning ^d *	
Øjne			Øjenblødning	
Øre og labyrint				Øreblødning
Hjerte		Hjertetamponade (perikardiel blødning)		
Vaskulære sygdomme	Hæmatom <5 cm, blødning	Hæmodynamisk ustabilitet	Sårblødning, vaskulær pseudo-aneurisme	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (funktionsdyspnø)	Næseblod, hæmoptyse	Pulmonal blødning	

Organsystem-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Mave-tarm-kanalen		Retroperitoneal blødning,* peritonealt hæmatom, gastrointestinal blødning ^a		
Hud og subkutane væv	Ekkymose (petekkier, purpura)	Hududslæt, pruritus, urticaria ^f	Angioødem	
Nyrer og urinveje		Blødning i urinvejene ^c , akut nyresvigt (nyresvigt)		
Det reproduktive system og mammae			Blødning i bækkenet	Menorrhagi, blødning i penis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Sekretion fra arteriepunkturstedet	Hæmatom ved arteriepunkturstedet ^b		
Undersøgelser	Nedsat hæmatokrit, nedsat hæmoglobin	Forhøjet blodkreatinin	Nedsat trombocytal, nedsat erytrocyttal, forhøjet INR ^c	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Hæmatom ≥ 5 cm		Kontusion	Periorbitalt hæmatom, subkutant hæmatom

Flere relaterede termer for bivirkninger er samlet i tabellen og omfatter medicinske termer som beskrevet herunder:

- Øvre gastrointestinal blødning, blødning i mund, blødning i tandkød, oesophagus-blødning, blødning i ulcus duodeni, hæmatemese, nedre gastrointestinal blødning, rektal blødning, hæmorrhoidblødning, nedre gastrointestinal blødning.
 - Blødning på applikationsstedet, blødning eller hæmatom på kateterstedet, blødning eller hæmatom på infusionsstedet.
 - Unormal koagulationstid, forlænget protrombintid.
 - Cerebral blødning, cerebrovaskulær hændelse.
 - Hæmaturi, blod i urin, blødning i urethra.
 - Erytem, erytematøst udslæt, pruritisk udslæt.
- * Inkl. hændelser med letalt resultat.
 ** Transfusion var ikke almindelig 101/12.565 (0,8 %).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

GUSTO-blødningsskalaen blev målt i de kliniske CHAMPION-studier (PHOENIX, PLATFORM og PCI). En analyse af ikke-koronar bypasskirurgi- (CABG) relateret blødning er vist i Tabel 2.

Når cangrelor blev administreret på PCI-baggrund, var det forbundet med større forekomst af let GUSTO-blødning sammenlignet med clopidogrel. Yderligere analyse af let GUSTO-blødning viste, at en stor andel af de lette blødningshændelser var ekkymose, sivning og < 5 cm hæmatom. Forekomst af transfusion og svær/livstruende GUSTO-blødning var tilsvarende. I den sammenlagte sikkerhedspopulation fra CHAMPION-studierne var forekomsten af letal blødning inden for 30 dage

efter dosering lav og svarende til forekomsten hos patienter, som fik cangrelor sammenlignet med clopidogrel (8 [0,1 %] vs. 9 [0,1 %]).

Ingen demografisk baselinefaktor ændrede cangrelors relative risiko for blødning.

Tabel 2: Ikke-CABG-relateret blødning

GUSTO-blødning, n (%)		
CHAMPION sammenlagt	Cangrelor (N=12.565)	Clopidogrel (N=12.542)
Enhver GUSTO-blødning	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Alvorlig/livstruende	28 (0,2)	23 (0,2)
Moderat	76 (0,6)	56 (0,4)
Mild ^a	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Mild u/ekkymose, udsivning og hæmatom <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Patienter med enhver transfusion	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor (N=5.529)	Clopidogrel (N=5.527)
Enhver GUSTO-blødning	178 (3,2)	107 (1,9)
Alvorlig/livstruende	9 (0,2)	6 (0,1)
Moderat	22 (0,4)	13 (0,2)
Mild ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Mild u/ekkymose, udsivning og hæmatom <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patienter med enhver transfusion	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Koronar bypasskirurgi, GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (Global anvendelse af strategier til åbne koronararterier); u/: uden

^a I den sammenlagte CHAMPION-analyse blev GUSTO Mild defineret som anden blødning, der ikke kræver blodtransfusion eller forårsager hæmodynamisk kompromis.

^b I CHAMPION PHOENIX blev GUSTO Mild defineret som anden blødning, der kræver indgreb, men ikke kræver blodtransfusion eller forårsager hæmodynamisk kompromis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier fik raske frivillige op til 2 gange den foreslåede daglige dosis. I kliniske studier var den maksimale tilfældige dosis 10 gange (bolus) eller 3,5 gange den normalt administrerede infusionsdosis, og blødning var den hyppigst observerede bivirkning.

Blødning er den mest sandsynlige farmakologiske virkning af overdosering. I tilfælde af blødning skal der iværksættes passende understøttende behandling, der kan omfatte seponering af lægemidlet, så trombocytfunktionen kan genoprettes.

Der findes ingen antidot mod Kengrexal, men Kengrexals farmakokinetiske halveringstid er 3-6 minutter. Trombocytfunktionen er genoprettet i løbet af 60 minutter efter standsning af infusionen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Blodplade-aggregationshæmmere excl. heparin, ATC-kode: B01AC25.

Virkningsmekanisme

Kengrexal indeholder cangrelor, en direkte P2Y12-trombocytreceptorantagonist, der blokerer ADP-induceret (adenosindiphosphat) trombocyttaktivering og -aggregation *in vitro* og *ex vivo*. Cangrelor binder selektivt og reversibelt til P2Y12-receptoren for at forhindre yderligere signalering og trombocyttaktivering.

Farmakodynamisk virkning

Cangrelor udviser hæmning af aktivering og aggregation af trombocytter påvist ved aggregometri (lystransmission og -impedans), point-of-care-analyser, som f.eks. VerifyNow P2Y12-test, VASP-P og flowcytometri. P2Y12-hæmning starter hurtigt efter administration af cangrelor.

Efter administration af en 30 mikrogram/kg bolus efterfulgt af en 4 mikrogram/kg/min. infusion observeres trombocytfunktionshæmning i løbet af 2 minutter. Cangrelors farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) virkning opretholdes konstant under hele infusionen.

Uanset dosis falder niveauet i blod hurtigt efter seponering af infusionen, og trombocytfunktionen vender tilbage til normalfunktionen i løbet af en time.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den primære kliniske evidens for cangrelors virkning stammer fra CHAMPION PHOENIX, et randomiseret, dobbeltblindet studie, der sammenligner cangrelor (n=5.472) med clopidogrel (n=5.470), der begge gives i kombination med aspirin og anden standardbehandling, herunder ufraktioneret heparin (78 %), bivalirudin (23 %), lavmolekylært heparin (14 %) eller fondaparinux (2,7 %). Cangrelorinfusionens medianvarighed var 129 minutter. GPIIb/IIIa-hæmmere var kun tilladt som redningsbehandling og blev anvendt til 2,9 % af patienterne. Der inkluderedes patienter med koronar aterosklerose, som krævede PCI mod stabil angina (58 %), akut koronart syndrom uden ST-elevationer (NSTEMI-aks) (26 %) eller myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) (16 %).

Data fra den sammenlagte CHAMPION-population med over 25.000 PCI-patienter giver yderligere klinisk støtte for sikkerheden.

I CHAMPION PHOENIX reducerede cangrelor signifikant (RRR (relativ risikoreduktion 22 %, absolut risikoreduktion 1,2 %) det primære kombinerede endepunkt for mortalitet af alle årsager, MI, IDR og ST sammenlignet med clopidogrel efter 48 timer (tabel 3).

Tabel 3: Trombotiske hændelser efter 48 timer i CHAMPION PHOENIX (mITT-population)

n (%)	Cangrelor vs. Clopidogrel			
	Cangrelor N=5.470	Clopidogrel N=5.469	OR (95 % konfidensinterval)	p-værdi
Primært endepunkt Dødsfald/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Vigtigste sekundære endepunkt				
Stenttrombose	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Dødsfald	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

^aPrimært endepunkt fra logistisk regression justeret for belastningsdosis og patientstatus. p-værdier for sekundære endepunkter baseret på Chi-square-test.

OR = odds ratio, CI = konfidensinterval; IDR = revaskularisering af iskæmisk hjertesygdom, MI = myokardieinfarkt, mITT = modificeret intent-to-treat; ST = stenttrombose.

Signifikante reduktioner i dødsfald/MI/IDR/ST observeret i cangrelorgruppen efter 48 timer blev opretholdt efter 30 dage (tabel 4).

Tabel 4: Trombotiske hændelser efter 30 dage i CHAMPION PHOENIX (mITT-population)

	Cangrelor vs. Clopidogrel			
n (%)	Cangrelor N=5.462	Clopidogrel N=5.457	OR (95 % konfidensinterval)	p-værdi ^a
Primært endepunkt Dødsfald/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Vigtigste sekundære endepunkt				
Stenttrombose	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Dødsfald	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

^ap-værdier baseret på Chi-square-test.

OR = odds ratio, CI = konfidensinterval; IDR = revaskularisering af iskæmisk hjertesygdom, MI = myokardieinfarkt, mITT = modificeret intent-to-treat; ST = stenttrombose.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Kengrexal i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af ikke-stedspecifik embolisme og trombose, til behandling af trombose hos pædiatriske patienter, som får diagnostiske og/eller terapeutiske perkutane vaskulære procedurer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Cangrelor blev evalueret i et prospektivt, åbent, enkeltarmet, multicenter, fase 1-studie ved 2 dosisniveauer på 0,5 og 0,25 mikrogram/kg/min hos 15 nyfødte ≤ 28 dage gamle med medfødt hjertesygdom, der kræver afhjælpning med en systemisk-til-pulmonal arterieshunt, en højre ventrikel-til-pulmonal arterieshunt eller en *ductus arteriosus* stent (se pkt. 4.2). Hæmning af aggregation af trombocytter blev vurderet med LTA (*light transmission aggregometry*) som respons på stimulering med 20 og 5 µM ADP. Den procentvise hæmning af maksimal aggregation 45 minutter efter påbegyndt infusion af cangrelor og antallet af forsøgspersoner, der fik > 90 % af maksimal hæmning af aggregation af trombocytter opsummeres i nedenstående tabel.

	Cangrelor 0,5 mikrog./kg/min N=8		Cangrelor 0,25 mikrog./kg/min N=7	
LTA-metode	med ADP 20 µM	med ADP 5 µM	med ADP 20 µM	med ADP 5 µM
N	6	5	7	5
% hæmning af maksimal aggregation 45 minutter efter påbegyndt infusion, middel (SD) median (min; maks.)	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)
Forsøgspersoner, som opnåede > 90 % af maksimal hæmning af aggregation af trombocytter, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Cangrelors biotilgængelighed er fuldstændig og øjeblikkelig. Cangrelor fordeles hurtigt og når C_{max} i løbet af 2 minutter efter administration af en intravenøs bolus efterfulgt af infusion. Cangrelors gennemsnitlige steady state-koncentration under en konstant intravenøs infusion ved 4 mikrogram/kg/min. er 488 ng/ml.

Fordeling

Cangrelor har et fordelingsvolumen 3,9 l. Cangrelor er 97-98 % proteinbundet i plasma.

Biotransformation

Cangrelor deaktiveres hurtig i plasma ved dephosphorylering, hvorved dets primære metabolit, et nukleosid, dannes. Cangrelors mekanisme er ikke afhængig af organfunktion og påvirker ikke andre lægemidler, der metaboliseres af hepatiske enzymer.

Elimination

Kengrexals halveringstid er 3-6 minutter, uafhængigt af dosis. Efter intravenøs administration af en 2 mikrogram/kg/min. infusion af [3H] cangrelor til raske mandlige frivillige blev 93 % af den samlede radioaktivitet genvundet. Af det genvundne materiale blev 58 % fundet i urin og de resterende 35 % i fæces, formodentlig efter udskillelse via galde. Startudskillelse var hurtig, så ca. 50 % af den administrerede radioaktivitet blev genvundet i løbet af de første 24 timer, og 75 % var genvundet efter 48 timer. Gennemsnitlig clearance var ca. 43,2 l/kg.

Linearitet/non-linearitet

Cangrelors farmakokinetiske egenskaber er vurderet og påvist at være lineære hos patienter og raske frivillige.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Særlige populationer

Cangrelors farmakokinetik påvirkes ikke af køn, alder eller nyre- eller leverstatus. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse populationer.

Pædiatrisk population

Infusion af cangrelor er blevet evalueret hos nyfødte patienter (alder fra fødsel til 28 dage) ved et dosisniveau på 0,25 og 0,5 mikrogram/kg/min. De maksimale koncentrationer var hhv. 19 ng/ml og 60 ng/ml og blev observeret ca. 45 minutter efter start af infusion. Hos nyfødte metaboliseres cangrelor hurtigt til dets primære metabolit AR-C69712XX. Der blev fundet meget lave eller ikke påviselige niveauer af cangrelor 5-10 minutter efter infusion, og der blev påvist relativt høje niveauer af den primære metabolit.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, mutagenicitet og klastogent potentiale.

Der er ikke udført studier af karcinogent potentiale.

Cangrelors primære bivirkninger hos rotter og hunde forekom i de øvre urinveje og bestod af skader på tubuli renalis, pelvis renalis og ureter. Anatomiske forandringer svarede til forhøjet plasmakreatinin og -urea samt forhøjet albumin og erythrocytter/leukocyter i urin. Skader på urinvejene var reversible efter seponering af dosis i et undersøgende studie med rotter.

Reproduktionstoksicitet

Cangrelor fremkaldte dosisrelateret væksthæmning hos fostre kendetegnet ved øgede forekomster af ufuldstændig ossifikation og ikke-ossificerede metatarsi i baglemmerne hos rotter. Hos kaniner var cangrelor associeret med øgede forekomster af abort og intrauterine aborter samt væksthæmning hos fostre ved højere doser, der kan have været sekundært til maternel toksicitet. Cangrelor fremkaldte ingen misdannelser i reproduktionsstudier med hverken rotter eller kaniner.

Nedsat fertilitet

Der sås virkninger på fertilitet, evnen til at forårsage graviditet hos kvindelig(e) partner(e), morfologien og bevægeligheden af sperma i fertilitetsstudiet med hanrotter, når cangrelor blev administreret ved human-ækvivalente doser svarende til 1,8 gange den anbefalede PCI-dosis. Disse virkninger var ikke synlige ved lavere doser og var reversible efter seponering af dosis. I dette studie blev semen analyseret efter 8 ugers uafbrudt behandling.

Fertilitet hos hunner var ikke påvirket ved nogen dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Pulveret skal rekonstitueres straks inden fortynding og anvendelse. Må ikke opbevares i køleskab. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver i 10 ml hætteglas af glas (type 1) lukket med en butylgummiprop beklædt med Flurotec og forseglet med krympeforsegling af aluminium.

Kengrexal fås i pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner for forberedelse

Der skal anvendes aseptiske procedurer til forberedelse af Kengrexal.

Hætteglasset skal rekonstitueres straks inden fortynding og anvendelse. Hvert 50 mg/hætteglas rekonstitueres ved tilsætning af 5 ml sterilt vand til injektion. Drej forsigtigt rundt, indtil alt materiale er opløst. Undgå voldsom blanding. Lad eventuelt skum forsvinde. Kontrollér, at hætteglassets indhold er helt opløst, og at det rekonstituerede materiale er en klar, farveløs til lysegul opløsning.

Må ikke bruges uden fortynding. Før administration skal 5 ml rekonstitueret opløsning trækkes op fra hvert hætteglas og fortyndes yderligere med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning. Bland posen grundigt.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt for partikelmateriale efter rekonstitution.

Kengrexal administreres som en vægtbaseret behandling, der består af en intravenøs startbolus efterfulgt af en intravenøs infusion. Bolus og infusion skal administreres fra infusionsvæsken, opløsning.

Denne opløsning genererer en koncentration på 200 mikrogram/ml og bør være tilstrækkelig til mindst 2 timers dosering efter behov. Patienter, som vejer 100 kg og derover, skal have mindst 2 poser.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/994/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23 marts 2015

Dato for seneste fornyelse: 16 december 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Diapharma GmbH & CO. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
TYSKLAND

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kengrexal 50 mg pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning
cangrelor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder cangrelor tetranatrium svarende til 50 mg cangrelor.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 10 mg cangrelor.
Efter fortynding indeholder 1 ml 200 mikrogram cangrelor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Pulveret skal rekonstitueres straks inden fortynding og anvendelse. Må ikke opbevares i køleskab.
Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/994/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kengrexal 50 mg pulver til koncentrat
cangrelor
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

Exp

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kengrexal 50 mg pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning. cangrelor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på <http://www.indlaegsseddel.dk>.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Kengrexal
3. Sådan får du Kengrexal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kengrexal er et lægemiddel, der hæmmer blodpladernes funktion (trombocytfunktionshæmmende medicin), og indeholder det aktive stof cangrelor.

Blodplader er meget små blodlegemer, der kan klumpe sammen og hjælpe blodet med at størkne. Der kan undertiden dannes blodpropper (størknet blod) i et beskadiget blodkar, f.eks. en blodår i hjertet, og dette kan være meget farligt, idet blodproppen kan afskære blodforsyningen (trombotisk hændelse) og forårsage et hjertetilfælde (myokardieinfarkt).

Kengrexal reducerer blodpladernes sammenklumpning og reducerer dermed dannelsen af blodpropper.

Du har fået ordineret Kengrexal, fordi du har forsnævrede kranspulsårer i hjertet (koronar hjertesygdom), og du skal have udført en procedure (PCI – perkutan koronar intervention) for at fjerne forsnævringen. Du kan under denne procedure få indført et lille metalgitter (en stent) i pulsåren, der hjælper med at holde den åben. Brug af Kengrexal reducerer risikoen for, at denne procedure forårsager, at der dannes en blodprop, der igen blokerer blodårerne.

Kengrexal er kun beregnet til voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Kengrexal

Du må ikke få Kengrexal

- hvis du er allergisk over for cangrelor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kengrexal (angivet i punkt 6).
- hvis du har en medicinsk tilstand, der forårsager aktuel blødning, såsom blødning fra maven eller tarmene, eller hvis du har en tilstand, der gør dig mere tilbøjelig til ukontrolleret blødning (nedsat hæmostase eller irreversible koagulationssygdomme).
- hvis du for nyligt har fået foretaget en større operation eller oplevet nogen form for alvorligt fysisk traume, såsom knoglebrud eller færdselsuheld.
- hvis du har meget højt, ubehandlet blodtryk.

- hvis du nogensinde har haft en hjerneblødning eller et slagtilfælde (kaldes også TIA – transitorisk iskæmisk attack eller apopleksi) på grund af en midlertidig afbrydelse af blodforsyningen til hjernen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, før du får Kengrexal hvis:

- du har eller kan have en forøget risiko for blødning, hvis du f.eks. har en medicinsk tilstand, der påvirker blodets størkningsevne (koagulation) eller en anden medicinsk tilstand, der kan øge risikoen for blødning, såsom en nylig alvorlig skade, nylig operation, tidligere hjerneblødning eller blodprop i hjernen eller nylig blødning i maven eller tarmene.
- du har nedsat nyrefunktion eller kræver dialyse.
- du nogensinde har haft en allergisk reaktion på Kengrexal eller et af dets indholdsstoffer.
- du har åndedrætsbesvær, såsom astma.
- lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Børn og unge

Kengrexal bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Kengrexal

Du kan få acetylsalicylsyre (ASA), når du behandles med Kengrexal eller en anden type trombocytfunktionshæmmende medicin (f.eks. clopidogrel), før og efter du behandles med Kengrexal.

Fortæl det til lægen, hvis du tager anden medicin, der kan øge risikoen for bivirkninger, såsom blødning, herunder blodfortyndende midler (antikoagulantia, f.eks. warfarin).

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Kengrexal bør ikke anvendes under graviditet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kengrexals virkning aftager hurtigt, og det vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

Kengrexal indeholder natrium og sorbitol

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle din læge, hvis du har HFI.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan får du Kengrexal

Din behandling med Kengrexal overvåges af en læge med erfaring i pleje af hjertepatienter. Lægen bestemmer, hvor meget Kengrexal du får, og forbereder medicinen.

Kengrexal er beregnet til injektion efterfulgt af infusion (drop) i en vene. Den dosis, der gives, afhænger af din vægt.

Den anbefalede dosis er:

- 30 mikrogram pr. kilogram legemsvægt ved injektion straks efterfulgt
- 4 mikrogram pr. kilogram legemsvægt pr. minut ved infusion (drop) i mindst 2 timer. Lægen bestemmer, om du behøver at blive behandlet i længere tid.

Hvis du har fået for meget Kengrexal

Du får denne medicin af sundhedspersonale. Din læge beslutter, hvordan du skal behandles, og vil bl.a. stoppe lægemidlet og overvåge dig for tegn på bivirkninger.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der forekommer bivirkninger, kan de kræve lægehjælp.

Fortæl det **straks** til lægen, hvis du bemærker noget af følgende:

- Blødning hvor som helst i kroppen. Blødning er en almindelig bivirkning ved behandling med Kengrexal (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). Blødning kan være alvorlig, og der er rapporteret dødsfald.
- Allergisk reaktion (hududslæt, kløe, spænding i/hævelse af hals, hævelse af tunge eller læber, åndedrætsbesvær). En allergisk reaktion er en sjælden bivirkning ved behandling med Kengrexal (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer), men kan være alvorlig.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Mindre blå mærker kan forekomme overalt på kroppen (herunder også små røde mærker på huden eller ved injektionsstedet under huden, der medfører hævelse),
- kortåndethed (dyspnø),
- blødning, der medfører mindre blodvolumen eller færre røde blodlegemer,
- væske fra injektions- eller kateterstedet.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Blødning, væske omkring hjertet, blod i brysthulen eller næseblod, blødning i mave-tarmkanalen, i maven eller i urinen eller fra injektions- eller kateterstedet,
- øget blodkreatinin i blodet (identificeret med blodprøver), hvilket er tegn på nedsat nyrefunktion,
- variationer i blodtryk,
- hududslæt, kløe, nældefeber,
- blodansamling på blodkarrets indstikssted.

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Blødning, der medfører færre blodplader eller anæmi,
- blødning i øjet, hjernen (herunder også hjerneblødning), hofterne og lungerne,
- blødning fra sår,
- ballonlignende hævelse i en arterie eller hjertevæg, der kun involverer få lag af karvæggene,
- alvorlige allergiske reaktioner,
- nedsat blodstørkning,
- blå mærker,
- hævelser i ansigtet.

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- Blødning under huden eller omkring øjet,
- infektion af steder, der bløder,
- kraftig menstruation,

- blødning fra penis, ørerne eller eksisterende hudtumorer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Rekonstitueret opløsning: Pulveret skal rekonstitueres straks inden fortynding og anvendelse. Må ikke opbevares i køleskab.

Fortyndet opløsning: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens eget ansvar.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kengrexal indeholder:

- Aktivt stof: cangrelor. Hvert hætteglas indeholder 50,0 mg cangrelor. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 10 mg cangrelor, og efter fortynding indeholder 1 ml opløsning 200 mikrogram cangrelor.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, sorbitol og natriumhydroxid til justering af pH.

Udseende og pakningsstørrelser

Pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning, i et hætteglas af glas.

Kengrexal er et hvidt til offwhite frysetørret pulver.

Kengrexal fås i pakninger med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italien

Fremstiller

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Tyskland

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Irland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.: +36-1-4291060

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Kengrexal skal administreres af en læge med erfaring i enten akut koronar pleje eller koronare interventionsprocedurer og er beregnet til anvendelse i særlige akutte tilfælde eller i særlige tilfælde på hospitalet.

Dosering

Den anbefalede dosis Kengrexal til patienter, som får PCI, er en 30 mikrogram/kg intravenøs bolus straks efterfulgt af 4 mikrogram/kg/min. intravenøs infusion. Bolus og infusion skal iværksættes før proceduren og fortsættes i mindst 2 timer eller under hele proceduren, hvad der end er længst. Efter lægens skøn kan infusionen fortsættes i i alt 4 timer, se pkt. 5.1.

Ved kronisk behandling skal patienter overføres til oral P2Y12-behandling. Der skal gives en belastningsdosis oral P2Y12-behandling (clopidogrel, ticagrelor eller prasugrel) straks efter seponering af cangrelorinfusionen. Alternativt kan der administreres en belastningsdosis ticagrelor eller prasugrel, men ikke clopidogrel, op til 30 minutter, før infusionen er slut, se pkt. 4.5.

Instruktioner for forberedelse

Der skal anvendes aseptiske procedurer til forberedelse af Kengrexal.

Hætteglasset skal rekonstitueres straks inden fortynding og anvendelse. Hvert 50 mg/hætteglas rekonstitueres ved tilsætning af 5 ml sterilt vand til injektion. Drej forsigtigt rundt, indtil alt materiale er opløst. Undgå voldsom blanding. Lad eventuelt skum forsvinde. Kontrollér, at hætteglassets indhold er helt opløst, og at det rekonstituerede materiale er en klar, farveløs til lysegul opløsning.

Må ikke bruges uden fortynding. Før administration skal 5 ml rekonstitueret opløsning trækkes op fra hvert hætteglas og fortyndes yderligere med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose (5 %) injektionsvæske, opløsning. Bland posen grundigt.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt for partikelmateriale efter rekonstitution.

Kengrexal administreres som en vægtbaseret behandling, der består af en intravenøs startbolus efterfulgt af en intravenøs infusion. Bolus og infusion skal administreres fra infusionsvæsken, opløsning.

Denne opløsning genererer en koncentration på 200 mikrogram/ml og bør være tilstrækkelig til mindst 2 timers dosering efter behov. Patienter, som vejer 100 kg og derover, skal have mindst 2 posser.